

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 1 (142), 2007**

**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 реферируются в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

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

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

“**Georgian Medical News**” 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 Кинтраиа, 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 Kintraia, 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 საქურაღებოლ!

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:*

**Григолия Г.Н., Чохонелидзе И.К., Гвелесиани Л.Г., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н.**  
ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОСТА ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА  
В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ ДЛЯ ЭКСТУБАЦИИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ..... стр. 7

**Мамедова С.С.**  
ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТИРЕОИДНОГО ОСТАТКА  
ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОНОУЗЛОВОГО ЗОБА ..... стр. 10

**Тохунц К.А.**  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ..... стр. 14

**Chapidze L., Kapanadze S., Dolidze N., Bakhutashvili Z., Latsabidze N.**  
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS ..... стр. 20

**Вирсаладзе Д.К., Цоцонава Т.А., Хитаришвили К.В., Саникидзе Т.В., Тананашвили Д.Э.**  
СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ  
У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ..... стр. 22

**Virsaladze D., Adamia N., Charkviani N., Skhirtladze M., Lomtadze I.**  
PLASMA ADIPOCYTOKINE LEVELS IN OBESE AND INSULIN RESISTANT  
POSTMENOPAUSAL FEMALES WITH TYPE 2 DIABETES ..... стр. 25

**Саакадзе В.П., Метревели М.В., Телия А.З.**  
ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ  
ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ДИСПОЗИЦИИ В ПОТОМСТВЕ ..... стр. 28

**Тархан-Моурави И.Д., Ломая М.М.**  
ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ АЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ  
НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ НЕКОТОРЫМИ ФОРМАМИ РИНИТОВ ..... стр. 35

**Алексиади Э.Р., Шабურიшвили Т.Ш.**  
ХРОНИЧЕСКИ ОККЛЮЗИРОВАННАЯ АРТЕРИЯ КАК ПОКАЗАНИЕ  
К РЕКАНАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ..... стр. 39

**Kipiani T., Tatishvili T., Sirbiladze Ts.**  
LONG-TERM NEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF THE PRETERM NEWBORNS ..... стр. 42

**Пхакадзе И.Дж., Квачадзе Т.И., Турава Н.Г., Гогнашвили Л.Е., Цагарели З.Г.**  
ОСОБЕННОСТИ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ПЛАЦЕНТЫ  
ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ..... стр. 46

**Галогре А.Г., Горгошидзе Г.Г., Дгебуадзе М.А., Мосидзе Т.Г.**  
ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ  
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБА ..... стр. 50

**Хмелидзе М.Г., Эриашвили В.М., Абуладзе Н.Б., Дугашвили Н.Г.**  
ОЦЕНКА СПРОСА НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА КУТАЙСИ НА НЕСТЕРОИДНЫЕ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ..... стр. 54



<b>Тамасидзе А.Г., Николаишвили М.И.</b> ВЛИЯНИЕ СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	стр. 58
<b>Хадыров Е.А, Мchedlishvili М.Ю.</b> ОСОБЕННОСТИ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ РАЗРАСТАНИЯХ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	стр. 60
<b>Мамасахлиси Г.Ж., Шиошвили Т.И.</b> ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕГО ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА БУТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	стр. 63
<b>Goletiani K., Tsagareishvili G., Gubchenko T., Strilets O., Bashura A.</b> THE RESEARCH OF THE MICROBE CONTAMINATION OF THE CREAM WITH THE DENSE EXTRACT OF LEAFS OF THE WALNUT IN THE PROCESS OF THE STORAGE .....	стр. 67
<b>Гогберашвили К.Я.</b> СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В КРОВИ КРЫСЯТ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ И ПЕРЕРЫВИСТОЙ СЕПАРАЦИИ С МАТЕРЬЮ .....	стр. 70
<i>Дискуссии и обзоры:</i>	
<b>Силуянова И.В.</b> ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ .....	стр. 73
<b>Ревазишвили Б.В., Чедия С.В.</b> ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ .....	стр. 78
<b>Месхели М.К., Гегешидзе М.М.</b> ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА - ИСТОРИЯ ВОПРОСА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ .....	стр. 83
<b>Вадачкория Н.Р., Гумберидзе Н.Ш., Манджавидзе Н.А.</b> “ЗОЛОТАЯ ПРОПОРЦИЯ” И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ВЫЧИСЛЕНИЯ ЗУБНОГО РЯДА .....	стр. 87

## ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОСТА ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ ДЛЯ ЭКСТУБАЦИИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Григолия Г.Н., Чохонелидзе И.К., Гвелесиани Л.Г., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н.

Кардиохирургическая клиника "Открытое сердце", Тбилиси

Больные, подвергшиеся кардиохирургическим операциям в условиях искусственного кровообращения (ИК), нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в ближайшем послеоперационном периоде и в постепенном переводе на спонтанное дыхание [2,4]. Общепринятыми критериями для экстубации больных являются: частота дыхания, величина дыхательного объема, жизненная емкость легких, показатели газов артериальной крови. По данным литературы, в 12-15% случаев имеют место преждевременные экстубации, которые довольно часто требуют реинтубации и возобновления ИВЛ [6,8].

Цель данного исследования - изучение динамики потребления кислорода больными во время операции и в послеоперационном периоде и установление возможности использования этого показателя в качестве дополнительного критерия для экстубации больных.

**Материал и методы.** Нами исследованы 46 больных врожденными пороками сердца, которым была выполнена радикальная коррекция порока в условиях ИК. Средний возраст больных составил  $11,8 \pm 3,2$  лет, средняя масса тела -  $28,4 \pm 7,3$  кг. 25 больных были мужского пола, 21 - женского. Распределение больных в зависимости от вида порока сердца представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от вида порока сердца

Виды порока сердца	Количество
Дефект межпредсердной перегородки	14
Дефект межжелудочковой перегородки	10
Тетрада Фалло	5
Клапанный стеноз легочной артерии	4
Стеноз аортального клапана	3
Триада Фалло	3
Единое предсердие	2
Аномалия Эбштейна	2
Неполная атриовентрикулярная коммуникация	2
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	1
Всего	46

Гемодилуция во время ИК была в пределах 25-30%. Коррекцию порока проводили при пережатой аорте, защиту миокарда осуществляли фармакоолодовой кардиоплегией.

После окончания операции, больных, находящихся на полной ИВЛ, переводили в отделение интенсивной те-

рапии. После пробуждения, при стабильной гемодинамике, больных начинали активизировать и переводили на режим вспомогательной вентиляции SIMV+PSV с постепенным уменьшением числа аппаратных дыханий и уровня пикового давления. Затем больных переводили на спонтанное дыхание в режиме CPAP и при соответствии критериям экстубации - экстубировали (таблица 2).

Таблица 2. Критерии для экстубации больных

Количество дыханий > 10/мин < 30/мин
Дыхательный объем > 5 мл/кг
Жизненная емкость легких > 12 мл/кг
$PaCO_2 < 50$ мм рт.ст.
$PaO_2$ на воздухе > 60 мм рт.ст.
$PaO_2$ на 100% кислороде > 200 мм рт.ст.
Больной не испытывает дискомфорта

В течение всей операции и в послеоперационном периоде до момента экстубации определяли потребление кислорода ( $PO_2$ ) в мл/мин/м<sup>2</sup> и прирост потребления кислорода (ППО<sub>2</sub>) в процентах после перевода больных на режим вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ).  $PO_2$  вычисляли по формуле:

$$PO_2 = [(FiO_2 - FeO_2) \times MV \times 10 \times K] : BSA,$$

где  $FiO_2$  и  $FeO_2$  - фракционные концентрации кислорода во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе,  $MV$  - минутный объем дыхания,  $K$  - коэффициент перевода в STPD,  $BSA$  - площадь поверхности тела. Расчеты производили на следующих этапах: после интубации, во время ИК, в конце операции, в момент пробуждения, после перевода на вспомогательную вентиляцию легких (ВВЛ), после перевода на спонтанное дыхание, перед экстубацией.

Статистический анализ полученных результатов проводился по t-критерию Стьюдента, определялись прямые коэффициенты корреляции Пирсона, в ряде случаев - чувствительность и специфичность метода.

**Результаты и их обсуждение.**  $PO_2$  отражает уровень протекающих в организме метаболических процессов. В норме оно равно 160-170 мл/мин/м<sup>2</sup> [1,5]. После вводного наркоза и интубации,  $PO_2$  составило, в среднем, 145±14 мл/мин/м<sup>2</sup>. Снижение  $PO_2$  по сравнению с нормальными показателями было обусловлено, с одной стороны, снижением метаболических процессов под действием наркоза, а с другой - прекращением работы дыхательных мышц. В период ИК  $PO_2$  еще более снижалось, что было связано с гипотермией и достигало, в среднем, уровня 126±18 мл/мин/м<sup>2</sup> (p<0,05). После завершения ИК и до конца операции,  $PO_2$  постепенно увеличивалось и к концу операции достигало почти исходных величин - 141±12 мл/мин/м<sup>2</sup> (p>0,05). По мере согревания и выхода больных из наркоза,  $PO_2$  постепенно увеличивалось и к моменту пробуждения составило, в среднем, 162±19 мл/мин/м<sup>2</sup> (диаграмма 1).

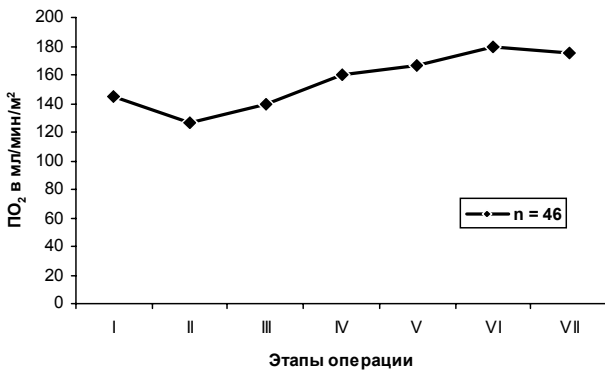


Диаграмма 1. Динамика потребления кислорода

При наличии стабильной гемодинамики, больных на-

чинали активизировать и переводили на ВВЛ в режиме SIMV+PSV с постепенным уменьшением как числа аппаратных дыханий, так и пикового давления на вдохе.  $PO_2$  в этот период значительно возрастало, что было связано с включением в работу дыхательных мышц (при условии, что больной находился в спокойном состоянии без какой-либо двигательной активности) и составляло, в среднем, 183±22 мл/мин/м<sup>2</sup>. В этот же период, расчет ППО<sub>2</sub> выявил значительный разброс (в пределах 9-68%). В дальнейшем, несмотря на увеличение частоты самостоятельных дыханий,  $PO_2$  и, соответственно, ППО<sub>2</sub> несколько снижалось и после перевода больных на спонтанное дыхание через эндотрахеальную трубку в режиме CPAP, оставалось на стабильном уровне, составляя в среднем 179±17 мл/мин/м<sup>2</sup>.

После 1-го часа ВВЛ в режиме CPAP, при полном соответствии критериям экстубации (таблица 2), больных экстубировали. Время от момента перевода больных в палату интенсивной терапии и до момента экстубации составило, в среднем, 720±63 мин. Выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость между ППО<sub>2</sub> и временем экстубации ( $r=+0,882$ ,  $p<0,02$ ). Это означает, что чем меньше величина ППО<sub>2</sub> после перевода больного на ВВЛ и CPAP, тем меньше времени требуется больному с момента окончания операции до момента экстубации (диаграмма 2).

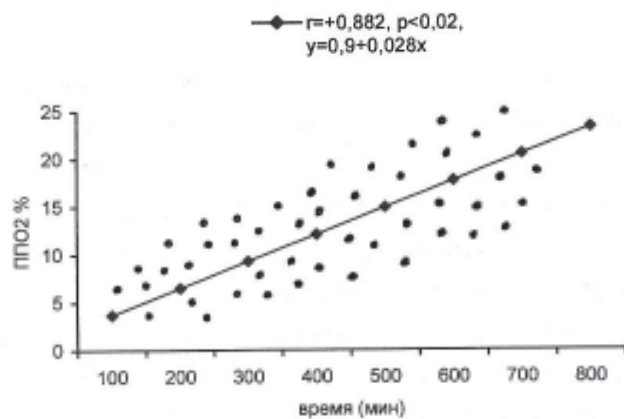


Диаграмма 2. Корреляция между ППО<sub>2</sub> и временем экстубации

У двух больных к концу первых суток после экстубации развилась дыхательная недостаточность и они были вновь интубированы. Ретроспективный анализ показал, что у этих больных в период ВВЛ и спонтанного дыхания в режиме CPAP через эндотрахеальную трубку  $PO_2$  увеличилось и составило, в среднем, 247±23 мл/мин/м<sup>2</sup>, несмотря на отсутствие клинических признаков нарастания дыхательной недостаточности и наличие стабильных показателей газов крови (таблица 3).

Таблица 3. Показатели адекватности дыхания больных перед экстубацией

Показатели	Больной А	Больной Б
Число дыханий	24/мин	18/мин
Дыхательный объем	9 мл/кг	8 мл/кг
Жизненная емкость легких	16 мл/кг	14 мл/кг
PaCO <sub>2</sub>	42 мм рт.ст.	38 мм рт.ст.
PaO <sub>2</sub> при FiO <sub>2</sub> =0,35	94 мм рт.ст.	85 мм рт.ст.
PaO <sub>2</sub> при FiO <sub>2</sub> =1,0	220 мм рт.ст.	210 мм рт.ст.
SpO <sub>2</sub>	96%	94%
ПО <sub>2</sub> перед СРАР	163 мл/мин/м <sup>2</sup>	158 мл/мин/м <sup>2</sup>
ПО <sub>2</sub> перед экстубацией	275 мл/мин/м <sup>2</sup>	231 мл/мин/м <sup>2</sup>
ППО <sub>2</sub>	+69%	+46%

Анализ полученных результатов показал, что если после перевода больных на режим ВВЛ или спонтанное дыхание ППО<sub>2</sub> составляет более 20%, то дальнейшая активизация больных или их экстубация является нецелесообразной даже при наличии нормальных показателей газов крови и одновременном отсутствии клинических признаков нарастания дыхательной недостаточности. Высокие значения ПО<sub>2</sub> указывают на большую энергию, затрачиваемую организмом на работу дыхательных мышц, что в дальнейшем может привести к истощению компенсаторных механизмов организма и развитию как дыхательной, так и сердечной недостаточности [3,7]. Такие больные нуждаются в продолжительной ИВЛ в послеоперационном периоде (чувствительность 87%, специфичность 88%). В случаях, когда ППО<sub>2</sub> после перевода больных на режим ВВЛ или спонтанное дыхание увеличивается не более чем на 20% и в дальнейшем держится на стабильном уровне или несколько снижается - больных можно экстубировать (чувствительность 92%, специфичность 85%).

#### Выводы:

1. Потребление кислорода можно использовать в качестве дополнительного критерия для экстубации больных.
2. Если в процессе активизации прирост потребления кислорода у больных больше 20%, то они нуждаются в продленной ИВЛ.
3. Если в процессе активизации больных прирост потребления кислорода меньше 20%, то таких больных можно успешно экстубировать.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григолия Г.Н., Джанелидзе Л.Д. Потребление кислорода как один из критериев для экстубации больных после длительной ИВЛ. // Материалы III Респ. Конф. Анестезиологов и реаниматологов Грузии. – 1990. – С. 89-95.
2. Harpin R.P., Baker J.P., Downer J.P. Correlation of the oxygen cost of breathing and length of weaning from mechanical ventilation // Crit. Care. Med. – 1987. – N 15(9). – P. 807-812.
3. Hubmayr R.D., Loosbrock L.M., Gillespie D.J., Rodorte J.R. Oxygen uptake during weaning from mechanical ventilation // Chest. – 1988. – N 94(6). – P. 1148-1155.

4. Lewis W.D., Chwals W., Benotti P.N. Bedside assessment of the work of breathing // Crit. Care. Med. – 1988. – N 16(2). – P. 117-122.
5. McDonald N.J., Lavelle P., Gallacher W.N., Harpin R.P. Use of the oxygen cost of breathing as an index of weaning ability from mechanical ventilation // Intensive Care Med. – 1988. – N 14(1). – P. 50-54.
6. Mitsuoka M., Johnson F.W., Kinninger K.K. Continuous monitoring of oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation // Chest. – 1997. – N 112(3S). – P. 129-136.
7. Rasanen J., Puhakka K., Leijala M. Spontaneous breathing and total body oxygen consumption in children recovering from open-heart surgery // Chest. – 1992. – N 101(3). – P. 662-667.
8. Shikora S.A., Benotti P.N., Johannigman J.A. The oxygen cost of breathing may predict weaning from mechanical ventilation better than the respiratory rate to tidal volume ratio // Arch Surg. – 1994. – N 129(3). – P. 269-274.

#### SUMMARY

#### ABOUT POSSIBILITY OF USE OXYGEN COST OF BREATHING AS EXTUBATION CRITERIA IN PEDIATRIC PRACTICE

Grigolia G., Chokhonelidze I., Gvelesiani L., Sulakvelidze K., Tutberidze K.

Cardiac Surgery Clinic "Open Heart", Tbilisi, Georgia

The body oxygen consumption and the oxygen cost of breathing (which is the difference in oxygen consumption measured during controlled ventilation and again during spontaneous ventilation) were measured in 46 children with congenital heart diseases after open-heart surgery.

There was a significant exponential correlation between the body oxygen consumption (ml/m<sup>2</sup>/min) and the oxygen cost of breathing as a percentage of total oxygen consumption during spontaneous ventilation and the duration of weaning in minutes ( $r=+0,882$ ,  $p<0,02$ ).

Therefore, as the oxygen cost of breathing was correlated with the total weaning time, this may be a useful index on the weaning process (sensitivity 92%, specificity 85%).

**Key words:** mechanical ventilation, extubation, body oxygen consumption, oxygen cost of breathing, pediatric cardiac surgery.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОСТА ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ ДЛЯ ЭКСТУБАЦИИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Григолия Г.Н., Чохонелидзе И.К., Гвелесиани Л.Г., Сулаквелидзе К.Р., Тутберидзе К.Н.

*Кардиохирургическая клиника “Открытое сердце”, Тбилиси*

Потребление кислорода организмом, а также кислородная цена дыхания - разница между потреблением кислорода, измеренного во время спонтанного дыхания и искусственной вентиляцией легких, были определены после кардиохирургических операций у 46-и детей с врожденными пороками сердца.

Выявлена достоверная экспоненциальная корреляция между потреблением кислорода организмом и кислородной ценой дыхания, которая определялась в процентном приросте потребления кислорода после активизации больных ( $r=+0,882$ ,  $p<0,02$ ).

Учитывая, что кислородная цена дыхания коррелирует с продолжительностью активизации и перевода больных на спонтанное дыхание, этот индекс можно использовать в каждодневной практике (чувствительность 92%, специфичность 85%).

Рецензент: д.м.н., проф. Н.Г. Лебанидзе

*Научная публикация*

## ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТИРЕОИДНОГО ОСТАТКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОНОУЗЛОВОГО ЗОБА

Мамедова С.С.

*4-я клиническая больница, отделение эндокринных патологий, Тбилиси*

Узловое перерождение тиреоидной ткани является наиболее часто встречаемой патологией из всех заболеваний щитовидной железы.

В литературе отмечается рост числа случаев заболеваний щитовидной железы в Грузии, что может быть обусловлено как экологическими сдвигами, так и внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, которые позволяют на ранних этапах развития заболевания выявить патологию щитовидной железы.

Выбор лечебной тактики при узловом зобе, несмотря на кажущуюся простоту, является одним из наиболее сложных и спорных вопросов

Основным методом лечения узловых заболеваний щитовидной железы является хирургический. Длительная история хирургии щитовидной железы характеризуется изменением тактики от широчайших до максимально суженных показаний. Существуют две полярные точки зрения по отношению объема оперативного вмешательства при узловом зобе. Одни считают, что операция должна быть максимально радикальной, другие придерживаются щадящих, органосохраняющих опера-

ций. Сторонники первого метода указывают на возрастающую частоту рака щитовидной железы, в том числе и микрокарцином [8-10]. Вместе с тем, значительное число хирургов считает, что принципиальным должен быть подход, ориентированный на экономную резекцию щитовидной железы [1, 10]. Исходя из вышеизложенного, несомненный практический интерес представляет изучение регенераторных процессов железы при ее субтотальной резекции и выбор оптимального объема резекции, который отвечает требованиям радикальности касательно патологического очага и сохранности нормальной ткани.

Исходы хирургического лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы определяются, в основном, функциональными возможностями оставшейся после операции тиреоидной ткани в различные сроки после операции.

Согласно литературным данным [1,3] после операции у больных с узловым эутиреоидным зобом, в случаях, когда вторая доля щитовидной железы полностью сохраняется, в течение первых 6-и месяцев отмечается незначительное снижение в сыворотке крови уровня

тироксина и повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Эти сдвиги нормализуются к концу первого года после операции. По данным Александрова Ю.К. [1], спустя 9 месяцев у больных после гемитиреоидэктомии и субтотальной резекции показатели содержания тиреоидных гормонов и ТТГ соответствуют норме. У пациентов после тиреоидэктомии, несмотря на проведение заместительной терапии, отмечалось стабильно высокое содержание ТТГ в сыворотке крови, что свидетельствует о нарушении регуляторных процессов. Учитывая вышеприведенные данные, высказывается мнение [1] о том, что тиреоидэктомия и субтотальная резекция щитовидной железы в послеоперационном периоде сопровождаются развитием дисгормональных сдвигов. Поэтому подход к выбору объема резекции щитовидной железы должен быть строго индивидуален и обоснован, а в ближайшем послеоперационном периоде целесообразным является назначение заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Целью исследования явилось изучение функционального состояния тиреоидного остатка после хирургического лечения моноузлового зоба в различные сроки после операции.

**Материал и методы.** Функциональную активность щитовидной железы в различные сроки после операции изучали у 346-и больных моноузловым эутире-

оидным зобом. Показаниями к операции явились сдавление измененной тканью щитовидной железы близлежащих органов, подозрение на озлокачествление, устранение косметического дефекта, а также канцерофобия больных.

Обследование включало следующие этапы: общеклиническое обследование, ультразвуковое обследование оставшейся культи щитовидной железы, определение уровня ТТГ.

**Результаты и их обсуждение.** Больным с моноузловым зобом проводилась гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция доли; оставленная доля щитовидной железы была в пределах 8-11 см<sup>3</sup>, культя резецированной доли - 0,5-1,5 см<sup>3</sup>. Указанный объем тиреоидного остатка в первое время после оперативного вмешательства (из-за кровоизлияний, операционной травмы, а также одномоментного удаления значительной части функционирующей ткани) не в состоянии обеспечить организм достаточным количеством тиреоидных гормонов. После проведения оперативного вмешательства больным начинали заместительную терапию с первого же дня после операции (25-50 мкг эутирокса), в дальнейшем проводился мониторинг больных спустя 1, 3, 6 месяцев, 1, 3 года и 5 лет после операции.

Результаты проведенного исследования представлены в таблице и диаграмме.

Таблица. Данные динамики функционального состояния тиреоидного остатка в различные сроки после операции

Сроки после операции	Фнкциональное состояние тиреоидного остатка		
	эутиреоз (ТТГ-0,5-3,5М/У/Л)	Субклинический гипотиреоз (ТТГ-3,5-6,0 М/У/Л)	Субклинический тиреотоксикоз. (ТТГ<0,5М/У/Л)
1 месяц (n=346)	312(90,2%)	34(9,8%)	--
3 месяца (n=315)	247(78,4%)	52(16,5%)	16(5,1%)
6 месяцев (n=318)	256(80,5%)	15(4,7%)	47(14,8%)
1 год (n=299)	250(83,6%)	--	49( 16,4%)
3 года (n=278)	165(59,4%)	--	113(40,6%)
5 лет (n=176)	96(54,5%)	--	80(45,5%)

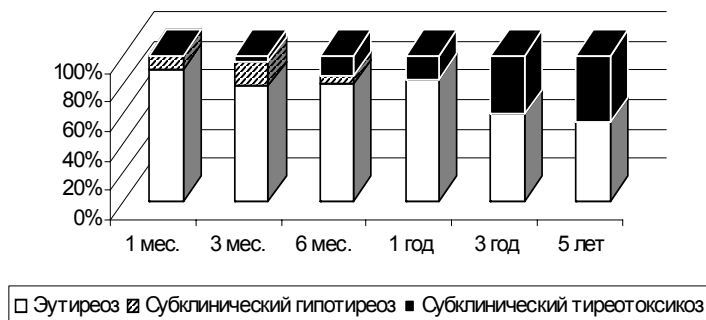


Диаграмма. Данные динамики функционального состояния тиреоидного остатка в различные сроки после операции

Из таблицы явствует, что больные, находящиеся в состоянии эутиреоза, имели показатели ТТГ 0,5-3,5 М/У/Л. Эта группа больных получала эутирокс в дозе 25-50 мкг. Больным, имеющим ТТГ в пределах 0,5-2,0 М/У/Л, дозу эутирокса оставляли прежней, остальным (ТТГ 2,0-3,5 М/У/Л) дозу эутирокса увеличивали на 25 мкг.

Больные, имеющие показатели ТТГ 3,5-6,0 М/У/Л, находились в состоянии субклинического гипотиреоза. Эти больные самовольно не принимали предписанного эутирокса. Им назначали 50 мкг эутирокса.

Больные с показателями ТТГ ниже 0,5 М/У/Л, находились в состоянии субклинического тиреотоксикоза. Этим больным дозу эутирокса снижали на 25 мкг.

Как видно из таблицы и диаграммы, к концу первого года риск гипотиреоза исчезает, однако увеличивается количество больных с передозировкой эутирокса (медикаментозный субклинический тиреотоксикоз). У больных после гемитиреоидэктомии тиреоидный остаток (вторая доля) стабилизируется к концу первого года и уже без медикаментозной коррекции сохраняет тиреоидный статус в эутиреоидном состоянии. Назначение эутирокса через год и позже носит уже не заместительный, а супрессивный характер. Подобная тактика ведения больных объясняется необходимостью удерживать ТТГ в диапазоне 0,5-2,0 М/У/Л, поскольку ТТГ является, во-первых, непосредственным стимулятором роста тиреоцитов, а во-вторых, служит стимулятором различных местных автономных факторов роста тиреоцитов. Подавление ТТГ после операции, в какой-то мере, служит профилактикой рецидива узлового зоба.

Что касается рецидива узлового зоба, изучение этой группы больных довольно сложно, так как большой расценивает появление узла после оперативного вмешательства как неэффективность хирургического лечения и повторно обращается за помощью к хирургу неохотно, а если и обращается, то не в ту клинику, где выполнена операция. Поэтому в научных работах, посвященных этому вопросу, авторы почти всегда указывают, что первое хирургическое вмешательство было выполнено в другом лечебном учреждении.

По данным нашей клиники, из всех больных с рецидивным узловым зобом, оперированных в нашем лечебном учреждении, только 2-ое больных были прооперированы в этой клинике. В обоих случаях узлы возникли в неоперированной доле спустя 1,5 года и 3 года соответственно после операции. Больные не принимали назначенного лечения эутироксом в качестве супрессивной терапии.

Возникновение узлов в щитовидной железе после оперативного вмешательства, очевидно, является процес-

сом прогрессирования аденоматозной трансформации органа. Удаляя во время оперативного вмешательства узлы щитовидной железы, хирург не в состоянии избежать возникновения новых, так как сохраняются все факторы, способствующие этому процессу. Хирург обязан предупредить больного о возможности в будущем возникновения узлов в оставленной ткани щитовидной железы.

Выводы:

1. С первых дней после операции больным следует назначать эутирокс в дозах 50 мкг, с дальнейшей коррекцией дозы в зависимости от показателей уровня ТТГ.
2. Уровень ТТГ необходимо контролировать каждые полгода-год с целью своевременного изменения дозы эутирокса или его отмены.
3. Уровень ТТГ рекомендуем удерживать в пределах 0,5-2,0 М/У/Л.
4. Функция тиреоидного остатка стабилизируется к концу первого года после операции.
5. Больным после хирургического лечения узлового зоба необходим контроль за состоянием остатка щитовидной железы не менее одного раза в год (ультразвуковое обследование оставшейся культы щитовидной железы, определение уровня ТТГ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю.К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитация больных с узловым зобом в эндемическом очаге: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Ярославль: 1997. – 40 с.
2. Бригис Г.И. Рецидивы токсического зоба после хирургического лечения. Вопросы эндокринологии. Тезисы конференции. – Тарту: 1984. – С. 81-82.
3. Калинин. А.П. Измайлов Г.И. Послеоперационный гипотиреоз. Терапевтический архив. 1986. №3. с.141-146.
4. Дедов И.И., Трошина Е.А., Александрова Г.Ф. Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы. – Руководство для врачей. – 1999. – 23 с.
5. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. – М.: 1984. – 320 с.
6. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз Руководство для врачей. – М.: РКИ. Соверопресс. – 2002. – С. 216.
7. Фесенко В.П. Актуальные вопросы патогенеза и хирургического лечения различных форм зоба: Автор. дисс... д-ра мед. наук. – М.: 1981. – С. 48.
8. Чачибая В.А. Хирургическое лечение и клинко-иммунологическое обоснование лечебной тактики при заболеваниях щитовидной железы. – Тб.: 1992. – 311 с.
9. Ain K. Papillary thyroid carcinoma // Endocrinol Metab. Clin. N. Amer. – 1995. – N4. – P. 711-747.
10. Asherof W.M., Van Horle A.L. Management et thyroid nodules. – 1981. – 298 p.
11. Baudin E., Travagei T., Ropers J. et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustav-Roussy institute experience // Cancer. – 1998. – vol. 83. – N 3. – P. 553-559.

## SUMMARY

### THE DYNAMIC OF FUNCTIONAL CONDITION OF THYROID REMAINS AFTER SURGICAL TREATMENT OF MONONODULAR GOITER

Mamedova S.

*Department of Endocrinology; Clinic hospital N4, Tbilisi*

The aim of this study was to assess the functional condition of thyroid remains after surgical treatment of mononodular goiter at different time points after operation.

The trial has been conducted at Tbilisi #4 hospital. It was based on retrospective analysis of postoperative patients after mononodular goiter. 346 patients with mononodular euthyroid goiter were studied in order to learn the functional activity of thyroid gland in different time points after operation.

From the first day after surgical interventions - hemithyroidectomy or subtotal resection one of the parts of thyroid (left or right), patients were getting replacement therapy with 25-50 mcg euthyrox.

Monitoring of these patients have been conducted 1, 3, 6 months and 1, 3 and 5 years after operation. The clinical effect of treatment was assessed according to the following data: ultrasound grapy of the remain cult in thyroid gland and blood test data of

thyroid hormones, such as FT4, TSH.

Euthyrox in doses 50mcg is recommended from the first day after operation, next the dose is corrected according to TSH data.

It is necessary to control TSH level every six months in order to determine either to change the dose of euthyrox or its abrogation.

It is recommended to keep TSH level between 0,5-2,0 M/U/L.

Thyroid reminder will stabilize to the end of the year after operation.

It is necessary a life control of patients after surgical treatment at least once a year (ultrasound of the remain cult of thyroid gland and TSH data.) to determine the condition of thyroid reminder.

**Key words:** mononodular goiter, thyroid remains, surgical treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТИРЕОИДНОГО ОСТАТКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОНОУЗЛОВОГО ЗОБА

Мамедова С.С.

*4-я клиническая больница, отделение эндокринных патологий, Тбилиси*

Целью исследования явилось изучение функционального состояния тиреоидного остатка после хирургического лечения моноузлового зоба в различные сроки после операции.

Изучение функциональной активности щитовидной железы в различные сроки после операции проведено у 346-и пациентов с моноузловым эутиреоидным зобом.

После проведения оперативного вмешательства – гемитиреоидэктомии или субтотальной резекции доли щитовидной железы, больным назначалась заместительная терапия с первого же дня после операции (25-50 мкг эутирокса). В дальнейшем проводился мониторинг указанных больных спустя 1, 3, 6 месяцев, год, 3 года и 5 лет после операции. Обследование включало УЗИ оставшейся культы щитовидной железы и анализ крови на тиреотропный гормон (ТТГ).

На основании проведенного исследования, сделаны следующие выводы: с первых дней после операции больным рекомендован прием эутирокса в дозах 25-50 мкг, с дальнейшей коррекцией дозы в зависимости от уровня ТТГ.

Уровень ТТГ необходимо контролировать каждые полгода-год с целью своевременного изменения дозы эутирокса или его отмены.

Уровень ТТГ рекомендовано удерживать в пределах 0,5-2,0 М/У/Л. Функция тиреоидного остатка стабилизируется к концу первого года после операции.

Больным после хирургического лечения узлового зоба необходим контроль за состоянием остатка щитовидной железы не менее одного раза в год (ультразвуковое обследование оставшейся культы щитовидной железы, определение уровня ТТГ).

Для поддержания функции тиреоидного остатка требуется адекватная доза препарата - обычно, в пределах 25-75 мкг эутирокса в день. Именно такая доза позволяет добиться снижения уровня ТТГ, что необходимо, поскольку ТТГ является, во-первых, непосредственным стимулятором роста тиреоцитов и во-вторых, служит стимулятором различных местных автономных факторов роста тиреоцитов.

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



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Тохунц К.А.

Медицинский центр “Прометей”; ЗАО “Институт хирургии Микаелян”,  
отделение оперативной репродуктологии

На сегодняшний день частота гиперпролактинемий (ГП) среди женщин с нарушениями менструальной функции составляет 15-30%, а в случаях бесплодия и галактореи – до 70% [15]. Значительный их рост диктует необходимость поиска методов лечения.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности лечения гиперпролактинемических состояний различными агонистами дофамина.

**Материал и методы.** В исследуемую группу вошли 97 женщин в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст  $8,4 \pm 0,56$  лет) с уровнем пролактинемии в пределах от 28,5 ng/ml до 672,4 ng/ml. Методами компьютерной томографии и ядерно-магнитного резонанса в 69-и случаях выявлена аденома (пролактинома) гипофиза, из них у 16-и макро- и у 53-х - микропролактиномы. В 28-и случаях установлена функциональная ГП (ФГП).

Степень эффективности основывалась на нормализации лабораторных показателей уровня пролактина и клинических параметров (восстановление регулярности менструального цикла, появление овуляций, наступ-

ление беременности, прекращение галактореи).

Были использованы аналоги дофамина, наиболее распространенный представитель агонистов дофамина I поколения – парлодел (бромкриптин, фирма “Геден-Рихтер”), который применяли в дозе от 2,5 мг/сутки до 12,5 мг/сутки и III поколения – каберголин (достинекс, фирма “Фармация-Атджоп”, США) в дозе от 0,125 до 2,0 (в 2 приема в неделю). Дозы подбирались индивидуально в соответствии с ежемесячными показателями уровня ПРЛ.

Длительность курса терапии составляла 6 месяцев с последующим наблюдением еще 6 месяцев.

Критерием отмены препаратов служили непереносимость препарата, наступление беременности.

Определение базального уровня ПРЛ проводилось с использованием коммерческих наборов “DRG International InC” (США). Полное клинико-лабораторное обследование проведено 94-м больным. Основные клинико-лабораторные показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с ГП

Показатели	Бромкриптин		Достинекс	
	I гр. (ОГП), n=33	II гр. (ФГП), n=14	I гр. (ОГП), n=33	II гр. (ФГП), n=14
Возраст, лет, M±m	27,9±1,1	25,1±1,4	28,7±0,8	28,4±1,3
Уровень ПРЛ до лечения, ng/ml	264,3±10,2	71,6±0,8	364,2±11,8	69,4±2,3
Регулярный м.ц.	21,2%	42,9%	2,8%	28,6%
Нарушение м.ц.	78,8%	57,1%	97,2%	71,4%
Аменорея	63,6%	21,4%	75,0%	21,4%
Олигоменорея	15,2%	35,0%	22,2%	50,0%
Галакторея	81,8%	64,3%	8,9%	64,3%
Бесплодие	78,1%	66,7%	75,8%	41,7%

**Результаты и их обсуждение.** I. Сравнительная оценка эффективности и переносимости лечения парлоделом (бромкриптином) и достинексом у пациенток с пролактиномами гипофиза.

В соответствии с выбранными схемами терапии у пациенток с опухолевым генезом ГП бромкриптин применяли в дозе 2,5-12,5 мг (средняя суточная доза составила  $6,09 \pm 0,5$  мг): 2,5 мг принимали 9% пациенток, 5 мг – 51,5%, 7,5 мг – 27,3%, 10 мг - 3%, 12,5 мг - 9,1%. Сред-

няя доза достинекса составила  $0,9 \pm 0,8$  мг (0,5 мг принимали 44,4% пациенток, 1 мг – 38,9%, 1,5 мг – 8,3%, 2 мг – 8,3% пациенток).

Результаты лечения выявили высокую эффективность агонистов дофамина. Спустя 6 месяцев после начала лечения нормализация уровня ПРЛ достоверно чаще отмечалась у пациенток, получавших достинекс, по сравнению с получавшими бромкриптин ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

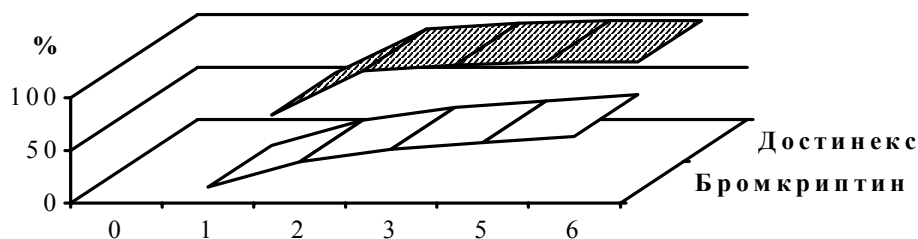


Рис. 1. Динамика нормализации уровня ПРЛ (%) на фоне терапии агонистами дофамина пациенток с опухолевыми формами ГП

Выявлено также достоверно более выраженное снижение среднего уровня ПРЛ спустя 6 месяцев после начала лечения у пациенток, получавших достинекс. Так, средний уровень ПРЛ составил при лечении достинексом  $28,5 \pm 3,2$  ng/ml, а бромкриптином –  $34,3 \pm 1,9$  ng/ml.

Более продолжительное действие лечения отмечено при применении достинекса в отличие от бромкриптина.

При этом средний уровень ПРЛ спустя 6 месяцев после прекращения терапии достинексом составил  $139,7 \pm 17,8$  ng/ml (исходный показатель  $364,2 \pm 13,6$  ng/ml,  $p < 0,05$ ), в то время как при приеме бромкриптина –  $152,4 \pm 22,1$  ng/ml (исходный уровень  $264,3 \pm 23,2$  ng/ml,  $p < 0,05$ ).

При детальном анализе эффективности лечения ГП при макропролактиномах гипофиза полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика снижения ( $\downarrow$ ) и нормализации (N) уровня ПРЛ у пациенток с макропролактиномами гипофиза на фоне и после отмены терапии агонистами дофамина (в %)

Период наблюдения	Бромкриптин (n=6)				Достинекс (n=5)			
	$\downarrow$ ПРЛ		N ПРЛ		$\downarrow$ ПРЛ		N ПРЛ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До лечения	0	0	0	0	0	0	0	0
1 месяц	4	66,7	2	33,3	5	100	2	40
2 месяца	4	66,7	2	33,3	5	100	3	60
3 месяца	4	66,7	3	50	5	100	4	80
4 месяца	4	66,7	3	50	5	100	4	80
6 месяцев	4	66,7	3	50	5	100	5	100
12 месяцев	-	-	-	-	-	-	-	-

Данные таблицы 2 свидетельствуют о более высокой (почти в 2 раза) эффективности достинекса в сравнении с бромкриптином в нормализации уровня ПРЛ у пациенток с макропролактиномами гипофиза как на фоне терапии, так и спустя 6 месяцев после окончания лечения.

В сравниваемых группах в подавляющем большинстве случаев восстановление ритма менструаций у пациенток с олиго- и аменореей с более выраженным эффектом наблюдалось при лечении достинексом (рис. 2).

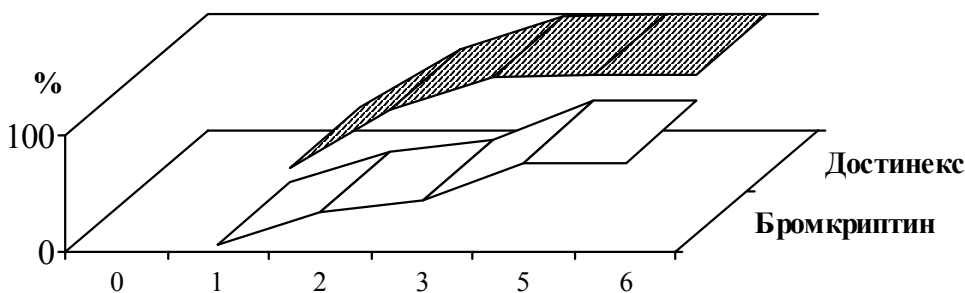


Рис. 2. Показатели восстановления ритма менструаций у пациенток с опухолевой формой ГП при лечении агонистами дофамина

Из рис. 2 следует, что частота восстановления ритма менструаций у пациенток с олиго- и аменореей при лечении достинексом на протяжении всего лечения была достоверно выше, чем при применении бромкриптина. У всех пациенток с олиго- и аменореей в случае лечения бромкриптином к концу исследования возобновились нарушения менструального цикла, в то время как при лечении достинек-

сом спустя 6 месяцев после окончания терапии у 25,9% пациенток сохранился регулярный менструальный цикл.

Частота восстановления овуляций к 6-му месяцу лечения по группам достоверно не различалась и составила у пациенток, принимавших бромкриптин, 63,6%, достинекс – 72,2% (таблица 3).

Таблица 3. Восстановление овуляций у пациенток с опухолевой формой ГП при лечении агонистами дофамина

Частота наступления беременности по группам достоверно не различалась и составила при приеме бромкриптина – 62,5%; достинекса – 66,7%.

При сравнении эффективности агонистов дофамина в прекращении галактореи нами также выявлен лучший клинический эффект при приеме достинекса в сравнении с бромкриптином (рис. 3).

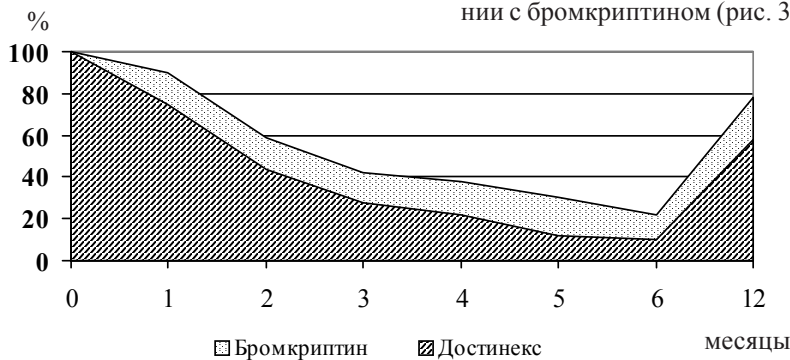


Рис. 3. Динамика галактореи у пациенток с опухолевой формой ГП на фоне терапии агонистами дофамина

Так, если галакторея сохранялась спустя 6 месяцев после начала лечения лишь у 9,4% пациенток, получавших достинекс, то при приеме бромкриптина она отмечена в 22,2% случаев ( $p < 0,05$ ). Спустя 6 месяцев после отмены препарата выявлена достоверно более высокая эффективность достинекса в плане стабильности прекращения галактореи. Так, галакторея отмечена у 51,7% пациенток, лечившихся достинексом и у 78,3%, лечившихся бромкриптином ( $p < 0,05$ ).

Анализ данных переносимости агонистов дофамина у пациенток с опухолевыми формами ГП показал достоверно более высокую переносимость достинекса в сравнении с другими препаратами этого ряда. Так, при приеме достинекса побочные действия были отмечены у 27,8% пациенток, при лечении бромкриптином – у 60,6% больных (таблица 4).

Таблица 4. Частота побочных действий агонистов дофамина у пациенток с ГП

Побочное действие	Бромкриптин		Достинекс	
	I гр. (ОГП), n=33	II гр. (ФГП), n=14	I гр. (ОГП), n=33	II гр. (ФГП), n=14
Побочные действ. (всего)	20 (60,6%)	9 (64,3%)	10 (27,8%)	10 (28,6%)
Слабость	16 (48,5%)	7 (50,0%)	7 (19,4%)	2 (14,3%)
Головокружения	11 (33,3%)	6 (42,9%)	1 (2,7%)	3 (21,4%)
Обмороки	2 (6,1%)	2 (14,3%)	0	1 (7,1%)
Сонливость	9 (27,3%)	6 (42,9%)	6 (16,7%)	2 (14,3%)
Головные боли	3 (9,1%)	2 (14,3%)	1 (2,7%)	0
Тошнота	13 (39,4%)	6 (42,9%)	2 (5,6%)	1 (7,1%)
Рвота	5 (15,2%)	3 (21,4%)	0	0
Боли в животе	5 (15,2%)	3 (21,4%)	0	0
Непереносимость	2 (6,1%)	3 (21,4%)	0	0
Отказ от лечения	3 (9,1%)	2 (14,3%)	0	0

Как следует из таблицы 4, значительно отличались диапазон, частота сочетания и выраженность побочных действий различных агонистов дофамина. Если побочные действия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) были достаточно частыми при лечении бромкриптином (39,4%), то практически они не встречались у пациентов, принимавших достинекс (5,6%). В целом побочные явления со стороны ЖКТ при лечении достинексом были минимальными, не требовали специальной коррекции и проявлялись только в виде жалоб на тошноту (5,6%). Таких симптомов, как боли в животе или рвота, не отмечено ни в одном случае, тогда как при лечении бромкриптином они наблюдались у 15,2% больных. Слабость при приеме достинекса выявлена у 19,4% пациенток, что достоверно ниже, чем при лечении бромкриптином (48,5%). Сонливость отмечена у 16,7% пациенток, получавших достинекс, что достоверно ниже, чем у принимавших бромкриптин (27,3%). Наиболее тяжелые явления вегетососудистой дистонии (головокружения и обмороки) намного чаще встречались у пациенток, принимавших бромкриптин (48,5%). Более того, побочные явления, отмеченные в

анамнезе, при лечении достинексом у некоторых из 8-и больных с непереносимостью бромкриптина были умеренно выраженными и не требовали прекращения терапии.

*II. Сравнительная оценка эффективности и переносимости лечения бромкриптином и достинексом у пациенток с неопухолевым генезом ГП.*

Средняя доза бромкриптина у пациенток II группы составила  $4,0 \pm 0,6$  мг/сут, достинекса –  $0,5 \pm 0,1$  мг/нед. (0,125 мг принимали 21,4%; 0,25 мг – 21,4%; 0,5 мг – 50%; 1,5 мг – 7,1% пациенток).

Результаты лечения различными агонистами дофамина пациенток с неопухолевыми формами ГП показали высокую эффективность данных препаратов в нормализации уровня ПРЛ и коррекции нарушений репродуктивной системы, с более высокой эффективностью по некоторым параметрам достинекса.

Динамика нормализации ПРЛ у пациенток с неопухолевой формой ГП представлена в таблице 5.

*Таблица 5. Динамика нормализации ПРЛ на фоне и после отмены терапии агонистами дофамина у пациенток с неопухолевой формой ГП*

Период наблюдения	Бромкриптин (n=14)		Достинекс (n=14)	
	n	%	n	%
До лечения	0	0%	0	0%
1 месяц	8	57,1%	12	85,7%
2 месяц	9	64,3%	13	92,9%
3 месяц	12	85,7%	14	100%
4 месяц	12	85,7%	14	100%
6 месяц	12	85,7%	14	100%

Как видно из таблицы, максимальная нормализация уровня ПРЛ к концу курса терапии была достигнута при лечении достинексом (100%), в то время как степень нормализации уровня ПРЛ при лечении бромкриптином составила 85,7%.

наиболее выраженным при лечении достинексом в сравнении с бромкриптином (через 1 месяц лечения – у 80% и 37,5%, через 2 месяца – у 100% и 87,5% пациенток соответственно). Спустя 6 месяцев после окончания терапии регулярный ритм сохранился у 36,4% принимавших достинекс, и ни в одном случае после терапии бромкриптином.

Восстановление ритма менструаций у пациенток с олиго- и аменореей наблюдалось в 100% случаев при приеме достинекса и в 87,5% случаев – бромкриптина. Восстановление ритма менструаций в начале лечения было

При изучении восстановления овуляции, достоверных различий ( $p > 0,05$ ) по группам не выявлено (таблица 6).

*Таблица 6. Частота восстановления овуляций у пациенток с неопухолевым генезом ГП на фоне и после окончания терапии агонистами дофамина*

Период наблюдения	Бромкриптин (n=8)		Достинекс (n=14)	
	n	%	n	%
1 месяц	2	25%	4	28,6%
2 месяц	3	37,5%	5	35,7%
3 месяц	4	50%	7	50%
4 месяц	5	62,5%	9	64,3%
5 месяц	5	62,5%	10	71,4%
6 месяц	6	75%	12	85,7%

Сравнительный анализ данных динамики галактореи у пациенток на фоне приема агонистов дофамина показал высокую эффективность обоих рассматриваемых препаратов. Так, спустя 1 месяц после лечения, галакторея сохранялась в 66,7% случаев при приеме бромкриптина, и в 55,6% случаев – достинекса; через 2 месяца – в 44,4%; 33,3%; спустя 3-и месяца – в 44,4%; 11,1%; через 4 месяца – в 22,2% и 11,1% случаев соответственно. Спустя 6 месяцев после лечения достоверных различий по группам не выявлено, галакторея сохранялась у 1 пациентки в каждой группе. Значимо различались показатели галактореи спустя 6 месяцев после окончания терапии. У пациенток, принимавших бромкриптин, частота галактореи спустя 6 месяцев после отмены препарата составила 66,7%, а при лечении достинексом – 28,6% ( $p < 0,05$ ).

Выявлена достоверно лучшая переносимость достинекса подавляющим большинством пациенток с функциональной ГП. Так, пациенток, отмечавших побочные действия достинекса, было 28,6%, а бромкриптина – 64,3% (таблица 4).

Среди женщин, страдающих бесплодием, частота наступления беременности составила при лечении достинексом – 75%, бромкриптином – 66,7%.

Проведен анализ исходов беременностей, наступивших у пациенток с опухолевыми и неопухолевыми формами ГП при лечении различными агонистами дофамина. Полученные данные представлены в сводной таблице 7.

Таблица 7. Исходы беременностей пациенток с ГП при лечении различными агонистами дофамина

Исход беременности	Всего	I гр. (ОГП), n=33			II гр. (ФГП), n=14		
		Всего	Бромкр.	Достинекс	Всего	Бромкр.	Достинекс
Кол-во беременностей	25	18	10	8	7	4	3
Роды	10	7	4	3	3	2	1
Иск. аборт	3	2	0	2	1	1	0
С/в	5	3	2	1	2	1	1
Вн./берем.	1	1	1	0	0	0	0
Пролонгир.	6	5	3	2	1	0	1

Как видно из таблицы, всего у обследованных пациенток наступило 25 беременностей, 10 из которых завершились рождением здоровых детей (40%), 3 – искусственными абортами (12%), 5 – самопроизвольными выкидышами (20%), одна беременность – внематочная (4,0%), 6 (28,6%) беременностей доношиваются в настоящее время. В одном случае беременность была прервана по медицинским показаниям в сроке 12-13 недель в связи с патологией развития плода (spina bifida).

Частота восстановления ритма менструаций при лечении достинексом (100%) оказалась выше, чем при терапии парлоделом (76,9%) с органической ГП.

Частота восстановления овуляций по группам достоверно не различалась: при органической ГП восстановление отмечено в 72,2% и в 63,6% случаев, а при функциональной – в 80% и 75% случаев соответственно.

Таким образом, результаты лечения пациенток с ГП различными агонистами дофамина свидетельствуют о высокой эффективности терапии данными средствами с достоверно лучшей эффективностью и переносимостью агониста дофамина III поколения - достинекса (каберголин) в сравнении с парлоделом (бромкриптином).

Частота наступления беременности по группам также достоверно не различалась и составила при опухолевой ГП на фоне приема бромкриптином 62,5%, а при приеме достинекса – 66,7%. При функциональной ГП на фоне приема бромкриптина она составила 66,7%, а достинекса – 75%.

Нормализация уровня ПРЛ отмечалась достоверно чаще при лечении достинексом по сравнению с бромкриптином у пациенток как с пролактиномами гипофиза, так и функциональной гиперпролактинемией.

Побочные эффекты чаще выявлялись при назначении бромкриптина (у 60% пациенток I группы и у 64,3% пациенток II группы). Реже побочное действие отмечено при лечении достинексом (27,8% и 28,6% в I и II группах соответственно).

Выявлена эффективность лечения достинексом у больных с резистентностью к бромкриптину в анамнезе.

Выводы.

Препаратом выбора при лечении ГП, особенно опухолевого генеза, является современный аналог дофамина - достинекс.

Определена значительная пролонгированность действия достинекса. Уровень ПРЛ вдвое ниже исходного сохранялся у 56% пациенток на протяжении 3-х месяцев после окончания терапии.

Достинекс обладает большой продолжительностью действия, высокой эффективностью, снижением частоты побочных эффектов.

Целесообразен индивидуальный подбор доз препаратов бромкриптина (2,5-12,5 мг/сут), достинекса (0,125-2,0 мг/нед) с учетом ежемесячных показателей уровня ПРЛ. Длительность приема достинекса при лечении бесплодия у пациенток с ГП с учетом сроков восстановления овуляций должна составлять не менее 6 месяцев.

Применение достинекса при лечении бесплодия, обусловленного ГП, целесообразно в случаях резистентности или непереносимости бромкриптина.

При приеме достинекса и в течение ближайшего месяца после его отмены показано предохранение от беременности.

При лечении бесплодия у пациенток с ГП бромкриптин следует считать препаратом выбора в силу его высокой клинической эффективности в восстановлении нарушений репродуктивной системы, отсутствии противопоказаний к наступлению беременности в ходе терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. - М.: МИА. - 2002. - С. 259-274.
2. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии. Нейроэндокринология. Клинические очерки. Под ред. Маровой Е.И. - Ярославль: 1999.
3. Кулаков В.И. Практическая гинекология. - М.: МЕД пресс-информ. - 2001. - С. 298-382.
4. Овсянникова Т.В. Гиперпролактинемия // Медицина для всех. - 1997. - N 1(2). - С. 1921.
5. Осипова А.А. Гиперпролактинемия и функции репродуктивной системы у женщин // Консилиум-медикум. - 2002. - N10. - С. 19-23.
6. Прилепская В.Н. Вторичная аменорея у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - М.: 1989.
7. Сметник В.Н., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - 2003. - С. 206-224.
8. Campbell M., Mathys M. // Am J Health Syst. Pharm. - 2001. - N 58(4). - P. 1301-1308.
9. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., Lance L.L. Drug Information Handbook. - 11th ed. Lexi-comp; 2003. - P. 1761.
10. Marckman P., Astrup A. // Am J Clin Nutr. - 2000. - N 72 (3). - P. 853-6.

## SUMMARY

### COMPARATIVE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF HYPERPROLACTINEMIA

**Tokhunts K.**

*"Prometey" Medical Center; Department of Operative Reproductology of "Mikaelyan Institute of Surgery", Ltd.*

The effectiveness of treatment of hyperprolactinemia (of functional and organic genesis) with dophamin agonists was studied in 97 women aged 18-32.

The effectiveness was evaluated by normalization of the laboratory indices of prolactin level, and the clinical parameters: restoration of the regularity of the menstrual cycle; resumption of ovulation; becoming pregnant; stopping of galactorrhea.

Dophamin agonists of the I generation, parlodel, and of the III generation, dostinex, were prescribed. The doses were selected individually, in accordance with the monthly indices of the prolactin level.

The duration of treatment was 6 months with a subsequent 6-month follow-up.

At micro- and macroadenomas of hypophysis, dostinex proved most effective and highly durable. Dostinex is characterized by infrequent occurrence of side effects; is particularly recommended in cases of parlodel resistance or intolerance.

Parlodel may be a preparation of choice for treating all kinds of hyperprolactinemia conditions; no contraindication at becoming pregnant.

**Key words:** hyperprolactinemia, dophamin agonists, effectiveness of treatment.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

**Тохунц К.А.**

*Медицинский центр "Прометей"; ЗАО "Институт хирургии Микаелян", отделение оперативной репродуктологии*

Изучена степень эффективности лечения агонистами дофамина гиперпролактинемий (функционального и органического генеза) у 97-и женщин в возрасте от 18 до 32 лет. Степень эффективности оценивалась по нормализации лабораторных показателей уровня пролактина и клинических параметров - восстановления регулярности менструального цикла, появления овуляций, наступления беременности, прекращения галактореи.

Назначались агонисты дофамина I поколения - парлодел (бромкриптин) и III поколения - достинекс. Дозы подбирались индивидуально в соответствии с ежемесячными показателями уровня пролактина.

Длительность курса терапии составляла 6 месяцев с последующим шестимесячным наблюдением.

Доказано, что наиболее эффективным при микро- и макроаденомах гипофиза является достинекс, который, обладая высокой эффективностью, большой продолжительностью действия, отличается низкой частотой побочных эффектов и особенно показан в случаях резистентности и непереносимости бромкриптина.

Бромкриптин может быть препаратом выбора при лечении всех видов гиперпролактинемических состояний и не противопоказан при наступлении беременности.

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

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

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

Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia

The term endothelial dysfunction most commonly refers to impairment of endothelium-dependent vasodilatation and implies presence of widespread abnormalities in endothelial integrity and homeostasis. This phenomenon is an important early event in the pathogenesis of coronary atherosclerosis, contributing to plaque initiation and progression [5-7]. The severity of endothelial dysfunction has been shown to have prognostic value for cardiovascular events. Correction of this disorder may be associated with reduced cardiovascular risk [4,7,8].

Endothelial dysfunction can be measured by a number of invasive and noninvasive techniques [1-3,9]. Among them measurement of plasma nitric oxide (NO) concentration is one of the most useful. The purpose of the present study was to assess endothelial dysfunction by plasma NO levels among patients with coronary atherosclerosis.

**Material and methods.** A total of 157 outpatients (119 men and 38 women, mean age  $57 \pm 5,4$  years) visited the Department of Secondary Prevention of Coronary Heart Disease of the hospital were enrolled in the research. 89 patients had undergone coronary artery bypass graft (CABG) operation, 34 - percutaneous coronary intervention (PCI), 4 - CABG + PCI and 30 patients had coronary heart disease without myocardial revascularization. The study was cross-sectional in design. Endothelial dysfunction was estimated by measuring of plasma nitric oxide concentration using immunoturbidimetric assay. In order to determine normal NO levels 47 healthy volunteers were investigated. In these subjects plasma NO concentrations were within 15-24 mkmol/L. The research was preceded by at least a 2-week wash-out period with no preparation affecting endothelial dysfunction.

**Results and their discussion.** In patients with coronary atherosclerosis mean plasma NO concentration was  $11,1 \pm 2,52$  mkmol/L (range, 5-49 mkmol/L), whereas in healthy volunteers -  $22,3 \pm 3,27$  mkmol/L. There was statistically significant difference between these two groups ( $p < 0,01$ ). Hence, patients with coronary atherosclerosis had endothelial dysfunction expressed by low nitric oxide level. The detailed examination revealed 3 types of plasma NO concentrations: low ( $NO < 15$  mkmol/L), normal ( $NO - 15-24$  mkmol/L) and high ( $NO > 24$  mkmol/L). Among examined patients normal levels of NO were observed only in 17% ( $n=27$ ) cases. In 83% of patients ( $n=130$ ) nitric oxide concentrations were abnormal, among them 59% ( $n=92$ ) had low and 24% ( $n=38$ ) had high NO levels. So, in last cases endothelial function was impaired (fig. 1).

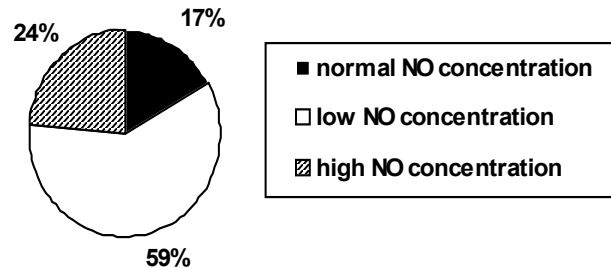


Fig. 1. Distribution of nitric oxide concentration types among patients with coronary atherosclerosis

Among all 157 patients in most cases ( $n=127$ ) myocardial revascularization procedures - CABG operation and PCI were performed. In 12 patients on the basis of repeat coronary angiography and exercise stress-test recurrent angina was diagnosed. Among them 4 patients had undergone CABG operation, 7 - PCI and 1 - CABG+PCI. In such a category of patients mean value of plasma nitric oxide level was  $9,7 \pm 1,72$  mkmol/L. In all cases NO concentrations were abnormal: 8 patients had low and 4 patients had high nitric oxide levels.

In 30 patients without myocardial revascularization Canadian Cardiovascular Society (CCS) I-IV functional classes (FC) of stable angina were diagnosed. Fig. 2 demonstrates mean plasma nitric oxide concentrations among patients with stable angina. In patients having CCS I-II angina FC ( $n=15$ ) low plasma NO levels were found ( $13,2 \pm 2,41$  mkmol/L and  $10,4 \pm 1,84$  mkmol/L, respectively), whereas in patients with III-IV angina FC ( $n=15$ ) high plasma NO concentrations were observed ( $31,7 \pm 4,05$  mkmol/L and  $30,5 \pm 5,19$  mkmol/L, respectively). Among 30 patients with stable angina in 13 cases New York Heart Association heart failure FC were diagnosed. In such a category of patients mean value of plasma nitric oxide concentration was very low ( $7,8 \pm 1,09$  mkmol/L).

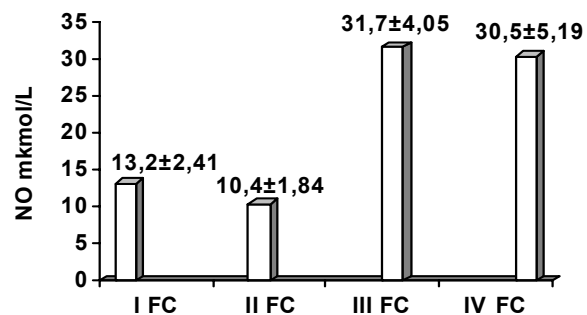


Fig. 2. Plasma nitric oxide concentrations according to stable angina functional classes

On the basis of coronary angiography among all 157 patients in 39 cases (25%) one-vessel disease, in 50 (32%) two-vessel disease and in most of the cases - in 68 (43%) three-vessel disease were diagnosed. There was statistically significant negative correlation between extent of coronary artery disease and plasma NO concentration ( $p < 0,05$ ). Mean value of NO levels in patients with one-, two- and three-vessel disease were:  $15,7 \pm 3,14$  mkmol/L,  $12,1 \pm 1,97$  mkmol/L and  $10,8 \pm 2,09$  mkmol/L, respectively (fig. 3).

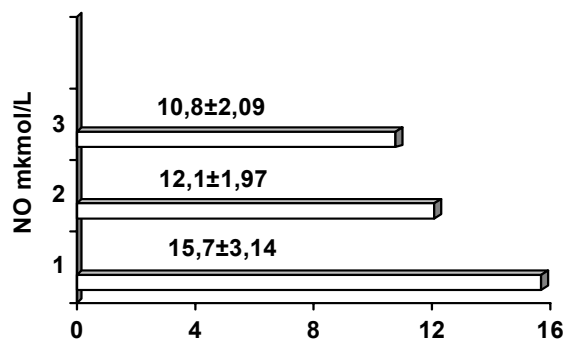


Fig. 3. Plasma nitric oxide concentrations in patients with one-, two- and three-vessel disease

According to the obtained results of the present cross-sectional study, patients with coronary atherosclerosis had endothelial dysfunction expressed by low mean plasma nitric oxide concentration. It is noteworthy that among all examined patients 24% had high plasma levels of NO. It should be underlined that excess nitric oxide concentration is not less harmful for the vessel wall, if not more harmful, than its deficiency. The question is that in such cases NO is induced by pathological - inducible form of NO-synthase. Consequently, overexpression of toxic peroxynitrite occurs, which causes high degree of oxidative stress and endothelial dysfunction as a result [4,12].

In our study most patients had undergone myocardial revascularization - CABG operation and PCI. These interventional procedures may cause endothelial dysfunction by themselves [10,11]. It is well known that endothelial dysfunction is associated with development of future cardiovascular events [8]. So, it is natural that patients following myocardial revascularization procedures are at high risk for developing of recurrent coronary events.

On the basis of obtained data of the present trial extent of coronary artery disease was associated with severity of endothelial dysfunction. There was statistically significant inverse correlation between them. The patients with three-vessel disease had the lowest mean level of plasma NO concentration. Similar data were obtained in the other study [12].

In conclusion, although researches on traditional risk factors for coronary atherosclerosis are very important, clinical cardiology and research efforts should place significant

emphasis on endothelial dysfunction as a nontraditional risk factor for coronary atherosclerosis. Measurement of plasma nitric oxide concentration will give useful information for cardiologists, modification of abnormal levels of this parameter may delay progression of aggressive atherosclerotic process and thus, may prevent recurrent coronary events in patients with coronary atherosclerosis.

## REFERENCES

1. Чапидзе Г.Э., Бахуташвили З.В., Долидзе Н.К. и др. Параметры липидного профиля и концентрация свободного оксида азота в крови больных с показанием операции коронарного шунтирования // *Georg. Med. News.* - 2004. - N 9(114). - P. 48-50.
2. Chapidze G., Kapanadze S., Dolidze N. et al. Prevention of coronary atherosclerosis by use of combination therapy with antioxidant coenzyme Q10 and statins // *Georg. Med. News.* - 2005. - N 1(118). - P. 20-25.
3. Baskurt O.K., Yalcin O., Ozdem S. et al. Modulation of endothelial nitric oxide synthase expression by red blood cell aggregation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2004. - N 286 (1). - P. H222-H229.
4. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - N 15. - P. 1983-1992.
5. Fathi R., Haluska B. Isbel N. et al. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events // *JACC.* - 2004. - N43. - P. 616-623.
6. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient // *Circulation.* - 2004. - N 110(14). - P. 1926-1932.
7. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Circulation.* - 2001. - N104. - P. 2673-2685.
8. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // *Circulation.* - 2005. - N 111(3). - P. 363-368.
9. Lewis T.V., Dart A.M., Chin-Dusting J.P.F. Endothelium-dependent relaxation by acetylcholine is impaired in hypertriglyceridemic humans with normal levels of plasma LDL cholesterol // *JACC.* - 1999. - N33. - P. 805-812.
10. Patti G., Pasceri V., Melfi R. et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation // *Circulation.* - 2005. - N 111(1). - P. 70-75.
11. Shuhaiber J., Evans A., Massad M., Geha A. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery // *Eur. J. Cardio. Thor. Surg.* - 2002. - N22. - P. 387-396.
12. Vallance P., Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance // *Heart.* - 2001. - N85. - P. 342-350.

## SUMMARY

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

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

*Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

It is well known that endothelial dysfunction as a nontraditional risk factor is an important early event in the patho-



genesis of coronary atherosclerosis, contributing to plaque initiation and progression. In order to assess endothelial function plasma nitric oxide (NO) concentrations were determined. A total of 157 patients (119 men and 38 women, mean age  $57 \pm 5,4$  years) with coronary atherosclerosis were enrolled in the research. The study was cross-sectional in design. Most of the patients ( $n=127$ ) had undergone myocardial revascularization procedures. There was statistically significant difference in mean values of plasma nitric oxide levels between patients with coronary atherosclerosis and healthy subjects ( $11,1 \pm 2,52$   $\mu\text{mol/L}$  and  $22,3 \pm 3,27$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively.  $p < 0,01$ ). Among all 157 patients only 17% had normal NO concentrations. In 59% cases low and in 24% cases high nitric oxide levels were found. Extent of

coronary artery disease was associated with severity of endothelial dysfunction. The patients with three-vessel disease had the lowest mean plasma NO concentration. There was statistically significant negative correlation between mean plasma NO level and extent of coronary artery disease. Measurement of plasma nitric oxide concentration will give useful information for cardiologists, modification of abnormal levels of this parameter may delay progression of aggressive atherosclerotic process and thus, may prevent recurrent coronary events in patients with coronary atherosclerosis.

**Key words:** endothelial dysfunction, nitric oxide, coronary atherosclerosis.

## РЕЗЮМЕ

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

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

*Центр неотложной кардиологии им. акад. Г.Э. Чапидзе, Тбилиси*

Доказательства ведущей роли дисфункции эндотелия, как нетрадиционного фактора риска коронарного атеросклероза, в настоящее время весьма убедительны.

Целью данного исследования явилась оценка функции эндотелия с помощью исследования в плазме крови концентрации оксида азота (NO) у больных коронарным атеросклерозом. Из обследованных 157-и больных (119 мужчин и 38 женщин, средний возраст  $57 \pm 5,4$  лет), большинство ( $n=127$ ) перенесли реваскуляризацию миокарда. Средние уровни оксида азота (NO) в плазме крови достоверно отличались у больных коронарным атеросклерозом и здоровых лиц ( $11,1 \pm 2,52$   $\mu\text{mol/L}$  и  $22,3 \pm 3,27$   $\mu\text{mol/L}$  соответственно,  $p < 0,01$ ). У 17% больных концентрация NO в плазме крови оказалась в норме, у 59% больных отмечалась низкая, а у

24% - высокая. Количество пораженных коронарных артерий зависит от тяжести эндотелиальной дисфункции. В крови пациентов с трехсосудистым поражением обнаруживалась самая низкая концентрация оксида азота. Наблюдалась статистически достоверная обратная корреляционная зависимость между количеством пораженных коронарных артерий и уровнем NO в крови. Таким образом, исследование содержания оксида азота в плазме крови может служить информативным тестом для оценки функции эндотелия. Коррекция эндотелиальной дисфункции позволит избежать прогрессирования агрессивного течения атеросклероза и, тем самым, уменьшить риск развития повторных коронарных эпизодов у больных коронарным атеросклерозом.

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

*Научная публикация*

### СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Цоцонава<sup>1</sup> Т.А., Хитаришвили<sup>1</sup> К.В., Саникидзе<sup>2</sup> Т.В., Тананашвили<sup>3</sup> Д.Э.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии;  
<sup>2</sup>кафедра медицинской физики и биофизики; <sup>3</sup>Институт физики им. Э. Андроликашвили

За последний период в мире отмечается увеличение распространенности аутоиммунных заболеваний (АЗ) щитовидной железы (ЩЖ) [2,3,6]. АЗ ЩЖ представляют мо-

дель орган-специфичной патологии и делятся на две основные группы: 1) болезнь Грейвса (БГ), которая протекает на фоне тиреотоксикоза; 2) хронический аутоиммун-

ный тиреодит, который может иметь транзиторный характер с чередованием тиреотоксикоза и гипотиреоза [2,9]. Существует ряд патологий ЩЖ, при которых протекающие иммунные реакции носят вторичный характер [2].

Этиопатогенез вышеотмеченных заболеваний по сей день исчерпывающе не изучен; не имеется единой международной классификации; не существует четких диагностических критериев и патогенетической терапии заболевания, неоднородны подходы к симптоматичному лечению [5].

Вопрос о значимой роли оксидативного стресса в развитии АЗ, становится все более актуальным [6]. Физиологическая концентрация свободных радикалов необходима для нормального функционирования организма, однако, в больших количествах они цитотоксичны и способствуют возникновению некроза клеток и апоптоза. В результате нарушения равновесия между существующими в организме антиоксидативными и оксидативными механизмами развивается оксидативный стресс [1], в условиях которого отмечается дисфункция ЩЖ, сопровождаемая нарушением биосинтеза тиреоидных гормонов и, в частности, поглощением и органификацией йода в тиреоцитах [4].

Для диагностики АЗ ЩЖ необходимо определение в крови титра антител к тиреопероксидазе (АнтиТПО), тиреоглобулину (АнтиТГ). Их наличие в титрах указывает на высокий риск становления АЗ, а сочетание с типичными ультразвукографическими показателями (диффузно пониженная эхогенность) подтверждает диагноз. Во всех остальных случаях, особенно при существовании узловых образований на фоне АЗ, необходимо проведение пункционной биопсии и цито-морфологического исследования пунктата [2,3,5,11].

Исходя из вышизложенного, целью нашего исследования явилось изучение окислительно-восстановительных процессов, установление статуса оксидативных и антиоксидативных систем крови пациентов с болезнью Грейвса.

**Материал и методы.** Критериями включения в исследование служил клиничко-лабораторно подтвержденный диагноз БГ; критериями исключения из исследования – рак ЩЖ и узловой зоб, при которых аутоиммунные реакции имеют вторичный характер. Рандомизированно изучены 19 больных БГ (4 мужчин, 15 женщин; средний возраст  $45,0 \pm 13,2$ ). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц (2 мужчин, 8 женщин; ср. возраст  $41,1 \pm 11,7$ ).

Параметры оксидантно-антиоксидантной системы крови – церулоплазмин (ЦП),  $Fe^{3+}$ -трансферрин ( $Fe^{3+}$ -ТР), оксид азота (NO),  $Mn^{2+}$ , Метгемоглобин (МетГб), пероксирадикалы липидов (LOO<sup>-</sup>) изучали методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР).

Функцию ЩЖ оценивали определением ТТГ, свободного тироксина (FT4), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), АнтиТГ и АнтиТПО с использованием иммуноферментного метода, кит-наборами фирмы “HUMANA” (Германия). Ультрасонографическое исследование ЩЖ проводилось на аппарате SONOACE 600 Kretz (Германия) с помощью линейного датчика 7,5 МГц.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением критериев Стьюдента (критерии уровня значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05),  $\chi^2$ ; коррелятивные связи были изучены с применением коэффициента Пирсона (r). Полученные данные обрабатывали с использованием программы STATISTICA/W 6.0 (StatSoft, США).

**Результаты и их обсуждение.** На основании полученных лабораторных и инструментальных исследований в группе БГ (n=19) гипотиреоз отмечался у 7-и пациентов (36,8%; все пациенты находились на супрессивной терапии), эутиреоз – у 7-и (36,8%; 3 пациента находились на супрессивной терапии) и гипертиреоз – у 5-и (26,3%). В таблице приведены средние показатели оксидантных-антиоксидантных параметров крови при БГ и контрольной группы.

Таблица. Показатели тиреоидных антител и оксидантно-антиоксидантных параметров крови в БГ и контрольной группах

Параметры	БГ	Контроль	p
	M±SD	M±SD	
Объем ЩЖ, мл	26,3±5,8	13,3±4,2	<0,001
АнтиТГ, ИЕ/мл	213,6±127,9	75,6±22,6	0,002
АнтиТПО, ИЕ/мл	78,3±71,3	21,5±7,6	0,019
ЦП, мм/мг	18,6±1,3	16,0±1,1	<0,001
$Fe^{3+}$ -ТР, мм/мг	19,2±1,2	22,0±0,9	<0,001
NO, мм/мг	10,6±3,1	12,0±0,6	НД*
	n= (%)	n= (%)	$\chi^2$ (p)
$Mn^{2+}$ , мм/мг	14 (73,7%)	0 (0,0%)	14,25 (0,001)
МетГб, мм/мг	11 (57,9%)	0 (0,0%)	9,33 (0,002)
LOO <sup>-</sup> , мм/мг	16 (84,2%)	0 (0,0%)	18,79 (<0,001)

\* НД - недостоверно

Как видно из таблицы, изученный ультразвукографически объем ЩЖ в группе БГ достоверно повышен по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Показатели тиреоидных антител в группе БГ достоверно выше контрольных показателей.

Изучение параметров оксидантно-антиоксидантной системы выявило, что в группе БГ средние показатели ЦП и  $Fe^{3+}$ -ТР достоверно отличаются от аналогичных показателей контрольной группы. Что касается показателя NO, в обеих группах он практически одинаков. ЭПР-сигналы  $Mn^{2+}$ , МетГб и LOO- достоверно чаще встречаются в группе БГ по сравнению с контрольной.

Корреляционный анализ параметров оксидантно-антиоксидантной системы с показателями объема ЩЖ, параметров функции ЩЖ и тиреоидных антител в группе БГ выявил прямую корреляционную зависимость между показателями  $Mn^{2+}$  и объемом ЩЖ ( $r=0,5461$ ,  $p=0,016$ ), а также NO и АнтиТГ ( $r=0,5750$ ,  $p=0,010$ ).

Аналогичные показатели оксидантно-антиоксидантной системы описаны Bednarek и соавт. [6], которые изучили оксидативные продукты и антиоксидативные маркеры в плазме крови пациентов с БГ и токсическим многоузловым зобом. Показатели концентрации перекиси водорода и гидропероксидазы липидов плазмы при гипертиреозном состоянии достоверно выше, чем в контроле. Гипертиреоз вызывает изменения в компонентах экстрацеллюлярной антиоксидантной системы, что проявляется в повышении активности супероксиддисмутазы и каталазы и уровня ЦП, понижении активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Согласно данным автора, лечение метимазолом вызывало достоверную нормализацию этих изменений. Полученные нами данные об одинаковых уровнях оксида азота следует объяснить наличием в исследуемых группах различных функциональных состояний ЩЖ. McAllister и соавт. [8] на основе экспериментальных исследований заключают, что активность NO-синтазы (NOS) при гипертиреозном состоянии повышена по сравнению с эутиреозом, а при гипотиреозе – наоборот, понижена. Другими авторами [10] было установлено, что уровень оксида азота уменьшается у лиц с гипотиреозом и нормализуется на фоне терапии левотироксином. В отличие от них, Hermenegildo C. и соавт. [7] при исследовании гипо- и гипертиреозных пациентов указывают на повышение активности асимметричного диметиларгинина (гуанидин-содержащий аналог L-аргинина, который подавляет активность NOS) при гипертиреозном состоянии, а при гипотиреозе – его активность достоверно не отличается от контроля. Они также наблюдали достоверную прямокоррелятивную связь между асимметричным диметиларгинином и FT4; а между показателями NO и FT4 коррелятивная связь оказалась обратной. Таким образом, функциональное

состояние ЩЖ определяет уровень оксида азота – в эутиреозном состоянии он может быть в пределах нормы, а при гипо- и гипертиреозном состояниях – отличаться от контрольных показателей.

На основании полученных нами данных следует заключить, что при БГ щитовидной железы имеет место оксидативный стресс, который проявляется в повышении уровня церулоплазмина в крови, уменьшении уровня  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови и в возникновении ионов  $Mn^{2+}$ , МетГб и LOO- в крови. Следует предположить, что включение антиоксидантных препаратов улучшит патогенетическую терапию БГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вирсаладзе Д., Коплатадзе М., Элошвили Н., Санкидзе Т., Тананашвили Д. Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме. - Тбилиси: Йота. – 2006. - 176 с. (на грузинском языке).
2. Дедов И.И., Трощина Е.А. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринологии. – 2002. - т.48. - N2. - С. 6-13.
3. Касаткина Э.П. Аутоиммунный тиреоидит: диагностика и лечение // Пробл. эндокринологии. – 2002. - т. 48. - N2. - С. 3-6.
4. Надольник Л.И. Состояние тироцитов крыс при окислительном стрессе // Пробл. эндокринологии. – 2005. - т. 51. - N4. - С. 38-41.
5. Петунина Н.А. Клиника, диагностика, лечение аутоиммунного тиреоидита // Пробл. эндокринологии. – 2002. - т. 48. - N2. - С. 16-25.
6. Bednarek J., Wysocky H, Sowinski J. Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with graves' disease and toxic multinodular goiter // Free Radical Research. – 2004. - N 38(6). – P. 659-664.
7. Hermenegildo C. et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – N 87(12). - P. 5636-5640.
8. McAllister R.M. et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels // J Endocrinol. – 2005. - vol. 185. - P. 111-119.
9. Pinchera A., Marino M., Fiore E. The significance of thyroid antibody measurement in clinical practice // Thyroid International. – 2003. - N3. - P. 3-10.
10. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – N 88(8). - P. 3731-3737.
11. Weetman A.P. Etiology, diagnosis and treatment of graves' disease // Thyroid International. – 2003. - N2. - P. 3-15.

## SUMMARY

### THE STATUS OF REDOX SYSTEM IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE

**Virsaladze<sup>1</sup> D., Tsotsonava<sup>1</sup> T., Khitarishvili<sup>1</sup> K., Sanikidze<sup>2</sup> T., Tananashvili<sup>3</sup> D.**

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Medical Physics and Biophysics, TSMU; <sup>3</sup>E. Andronikashvili Institute of Physics

The aim of our investigation was studying the redox processes, the establishment of state of blood oxidative and antioxidant

systems in patients with Graves' Disease (GD). 19 with diffuse-toxic goiter have been investigated. Control group included 10 practically healthy subjects. The parameters of blood redox-system were investigated by electron-paramagnetic resonance method (EPR). In GD group hypothyroidism was diagnosed in 7 patients (36,8%), euthyroidism – in 7 patients (36,8%) and hypothyroidism – in 5 (26,3%). The value of ceruloplasmin in main group was significantly higher than in the control ( $18,6 \pm 1,3$  mm/mg vs.  $16,0 \pm 1,1$  mm/mg,  $p < 0,001$ ); EPR-signal of  $Fe^{3+}$ -transferrin in

main group was also significantly higher ( $19,2 \pm 1,2$  mm/mg vs.  $22,0 \pm 0,9$  mm/mg,  $p < 0,001$ ); values of nitric oxide in both groups were almost identical. EPR-signals of  $Mn^{2+}$  ions significantly correlated with thyroid volume ( $r = 0,5461$ ,  $p = 0,016$ ), NO – with antibodies to thyroglobulin ( $r = 0,5750$ ,  $p = 0,010$ ). These changes demonstrate possible relationship between autoimmune diseases and redox-system.

**Key words:** Graves' disease, redox system, autoimmune disease.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА

Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Цоцонава<sup>1</sup> Т.А., Хитаришвили<sup>1</sup> К.В., Саникидзе<sup>2</sup> Т.В., Тананашвили<sup>3</sup> Д.Э.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии;  
<sup>2</sup>кафедра медицинской физики и биофизики; <sup>3</sup>Институт физики им. Э. Андроникашвили

Целью нашего исследования явилось изучение окислительно-восстановительных процессов, установление статуса оксидативных и антиоксидативных систем крови у пациентов с болезнью Грейвса. Обследованы 19 больных с диффузно-токсическим зобом. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Параметры окислительно-восстановительной системы крови были изучены методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР). В группе лиц с болезнью Грейвса гипотиреоз отмечался у 7-и пациентов (36,8%), эутиреоз – у 7-и (36,8%) и гипертиреоз – у 5-и (26,3%). Показатель церулоплазмينا в основной группе достоверно превышал таковой в контрольной ( $18,6 \pm 1,3$  мм/мг vs.

$16,0 \pm 1,1$  мм/мг,  $p < 0,001$ ); ЭПР-сигнал  $Fe^{3+}$ -трансферрина в основной группе оказался также достоверно выше ( $19,2 \pm 1,2$  мм/мг vs.  $22,0 \pm 0,9$  мм/мг,  $p < 0,001$ ); показатель оксида азота в обеих группах был практически одинаков. ЭПР-сигналы  $Mn^{2+}$  достоверно коррелируют с объемом щитовидной железы ( $r = 0,5461$ ,  $p = 0,016$ ), а NO с уровнем антител к тиреоглобулину ( $r = 0,5750$ ,  $p = 0,010$ ). Эти изменения демонстрируют возможную связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и окислительно-восстановительной системой.

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

Научная публикация

### PLASMA ADIPOCYTOKINE LEVELS IN OBESE AND INSULIN RESISTANT POSTMENOPAUSAL FEMALES WITH TYPE 2 DIABETES

Virsaladze D., Adamia N., Charkviani N., Skhirtladze M., Lomtadze I.

Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University

While it has long been apparent that obesity is a major risk factor for type 2 diabetes (DM2), it has recently been appreciated that adipose tissue modulates energy metabolism via secretion of circulating adipocytokines. Adiponectin and leptin appear to be important in regulating insulin sensitivity. Although obesity, particularly visceral obesi-

ty, is associated with insulin resistance (IR) [11], the mechanism whereby adipose tissue modulates insulin sensitivity is unclear.

Adiponectin is one of the most abundant adipose tissue-specific factors and appears to improve insulin sensitivity

and inhibit vascular inflammation [7]. Hypoadiponectinemia may contribute to IR and accelerated atherogenesis associated with obesity [9]. Adiponectin is an adipocyte-specific, secreted protein that sensitizes the liver and muscle to the action of insulin [14]. Leptin is yet another adipocytokine that has been implicated in glucose homeostasis. It is thought to have some role in regulating insulin sensitivity [3]. Adiponectin and leptin may contribute to promoting the progression of IR to DM2 and endothelial dysfunction to atherosclerosis in the context of increased adiposity [12].

Studies have documented that adiponectin and leptin concentrations are significantly related to various measures of body fat and that significant weight loss leads to a rise in adiponectin and a decline in leptin levels [1]. However, it is possible that the relationship between obesity and adiponectin/leptin is due to IR and hyperinsulinemia frequently associated with obesity and weight loss causes their reverse [8].

To investigate the relative role of these adipocytokines in the IR and obesity we studied the levels of adiponectin and leptin in obese and insulin resistant PM females with DM2.

**Material and methods.** We recruited 26 PM women (group 1), between the ages of 50 and 67 (59,7±8,1 years). These women had a BMI of 36,6±1,8 kg/m<sup>2</sup>. All women had their last menstrual flow more than 2 year before the study (mean duration of PM period was 11,9±8,3 years). No woman had received hormones within 3 months of this study. All women were diabetic patients (mean duration of DM2 was 9,5±5,5 years). Ten obese (Group 2; mean BMI – 35,9±2,3 kg/m<sup>2</sup> and age – 58,1±4,7 years) and ten lean (Group 3; mean BMI – 22,3±1,9 kg/m<sup>2</sup> and age – 56,5±5,6 years) PM women were recruited as controls for comparing adipocytokine levels.

Height, weight, and abdominal and hip circumferences were obtained. BMI has been calculated. Blood samples were obtained in the morning after an overnight fast. We measured fasting lipid profiles, fasting C-peptide and glucose, and leptin, and adiponectin. The β-cell function, insulin sensitivity and IR indices (HOMA-%B, HOMA-%S and HOMA-IR, respectively – Homeostasis Model Assessment indices) were calculated based on fasting glucose and C-peptide values by HOMA evaluation computer program [6]. Subjects were classified as being either obese or lean on the basis of BMI. Subjects were classified as being insulin resistant or insulin sensitive on the basis of HOMA-IR index.

Leptin and adiponectin levels were measured from the fasting plasma samples by ELISA systems (LINCO Research, Inc, St Charles, MO, USA). Intra and interassay coefficients of variation for adiponectin was less than 7,4% and 8,4%, respectively; for leptin was less than 6,9% and 8,7%, respectively.

Statistical analysis has been performed by software STATISTICA/W 6.0 (StatSoft, USA).

**Results and their discussion.** The baseline measured and calculated characteristics of all groups are given in table. It is shown that adiponectin was significantly decreased and leptin is significantly elevated in group 1 and group 2 as compared to lean subjects (p<0,001 and p=0,003, respectively). There was a tendency for adiponectin levels to be lower in Group 1 as compared to group 2 (p=0,053, NS). Patients in group 1 were more insulin resistant than subjects from group 2 and 3 (p<0,001). β-cell function is significantly reduced in group 1 in comparison with group 3 (p<0,001).

Table. Baseline characteristics in all groups of postmenopausal females (values presented are Mean±SD)

Group	1 - Obese & DM2 (n=26)	2 – Obese (n=10)	3 – Lean (n=10)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	36,6±1,8 <sup>a</sup>	35,9±2,2 <sup>a</sup>	22,3±1,9
HOMA-%B (%)	53,9±18,7 <sup>a</sup>	68,3±12,9 <sup>a</sup>	95,9±10,6
HOMA-%S (%)	25,8±4,1 <sup>ab</sup>	65,5±10,3 <sup>a</sup>	105,5±10,5
HOMA-IR	4,0±0,7 <sup>a,b</sup>	1,6±0,3 <sup>a</sup>	1,0±0,1
Adiponectin (ng/ml)	16,1±3,9 <sup>a</sup>	21,2±5,4 <sup>a</sup>	26,3±4,9
Leptin (ng/ml)	65,0±18,6 <sup>a</sup>	62,9±25,9 <sup>a</sup>	16,1±6,2

<sup>a</sup>p<0,05 vs lean controls; <sup>b</sup>p<0,05 vs obese controls

Beyond its importance as a major site for glucose and lipid metabolism, as well as a site for IR, adipose tissue has also been shown to play a critical role in tissue-tissue communication. Adiponectin, also known as GBP28 or apM1 in humans and acrp30 or adipoQ in rodents, is a highly abundant secreted protein that has been associated with insulin sensitivity, as circulating levels are reduced in a number of insulin-resistant conditions in humans and animals, including obesity [1], DM2 [4], and cardiovascular disease [15].

Our current results are in qualitative and quantitative agreement with these reports, with the most insulin resistant and obese type 2 diabetic subjects having the lowest adiponectin levels (table). They shown that adipocytokine concentrations of DM2 PM females and obese non-diabetic patients are not significantly different from each other, but these data of both groups significantly differed from adipocytokine levels of lean subjects. Similar results have been reported by authors [1,4,13]. However, it should

be noted the raise tendency in circulating adiponectin levels of non-diabetic patients in comparison with diabetic obese subjects, which is an agreement of statement of Phillips S. et al [10].

Central adiposity is generally associated with higher testosterone levels in PM women [5]. Likewise, the negative influence of bioavailable estradiol on adiponectin levels remained significant after adjusting for waist girth, even though bioavailable estradiol levels increased with waist girth ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ). Therefore, the existence of hypoadiponectinemia in PM obese and diabetic females can not be explained by the dependence on sex hormones. It may be only depends on IR. Increasing levels of estradiol, E1, and E1S with increasing BMI may be an indicator of adiposity, but are without effect as a stimulatory factor on leptin production. Waist-hip ratio did not significantly affect leptin concentrations when accounting for BMI [2].

Circulating adiponectin levels have previously been shown to be inversely related to both obesity and fasting insulin levels. Troglitazone treatment results in a disruption of those associations, as it is possible to both gain weight and increase circulating adiponectin levels. Conversely, it is possible to lower insulin levels yet have no effect on adiponectin levels. Thus, the long-term control of adiponectin levels can, under certain circumstances, be made independent of obesity and insulin.

In summary, our data suggest the following: 1) circulating adiponectin levels are significantly reduced in obese and diabetic PM females than in obese non-diabetic and lean non-diabetic subjects; 2) hypoadiponectinemia in PM may be explained by IR and obesity; 3) leptin levels in obese and diabetic PM females are not significantly different from leptin levels of obese non-diabetic subjects, although they significantly differ from leptin levels of lean non-diabetic patients.

## REFERENCES

1. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. - N257. – P. 79-83.
2. Castracane V.D., Kraemer G.R., Ogden B.W., Kraemer R.R. Interrelationships of serum estradiol, estrone, and estrone sulfate, adiposity, biochemical bone markers, and leptin in postmenopausal women // *Maturitas.* – 2006. - N53. – P. 217-225.
3. Ceddia R.B., Koistinen H.A., Zierath J.R., Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance // *FASEB J.* – 2002. - N16. – P. 1163-1176.
4. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – N20. – P. 1595-1599.
5. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., May S. Sex-specific de-

- terminants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones // *Int J Obes.* – 2006. - N 65(4). – P. 506-513.
6. Levy J., Matthews D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program // *Diabetes Care.* – 1998. - N21. – P. 2191-2192.
7. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis // *Endocrinology.* – 2003. - N144. – P. 2195-2200.
8. Olefsky J., Reaven G.M., Farquhar J.W. Effects of weight reduction on obesity // *J Clin Invest.* – 1974. - N53. – P. 64-76.
9. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin // *Circulation.* – 1999. – N100. – P. 2473-2476.
10. Phillips S.A., Ciaraldi T.P., Kong A.P.S. et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy // *Diabetes.* – 2003. - N52. – P. 667-673.
11. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *Eur. J Endocrinol.* – 2003. - N149. – P. 331-335.
12. Vendrell J., Broch M., Vilarrasa N. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: Relationships in obesity // *Obes Res.* – 2004. - N12. – P. 962-971.
13. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. - N86. – P. 1930-1935.
14. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // *Nat Med.* – 2001. - N7. – P. 941-946.
15. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. - N13. – P. 134-141.

## SUMMARY

### PLASMA ADIPOCYTOKINE LEVELS IN OBESE AND INSULIN RESISTANT POSTMENOPAUSAL FEMALES WITH TYPE 2 DIABETES

**Virsaladze D., Adamia N., Charkviani N., Skhirtladze M., Lomtadze I.**

*Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University*

The objective of this study was to compare plasma levels of adiponectin and leptin in lean (LN), obese (OB) and obese diabetic (OD) postmenopausal females (PMF). We recruited 26 PM women (group 1, mean age – 59,7±8,1 years, BMI – 36,6±1,8 kg/m<sup>2</sup>). All women had their last menstrual flow more than 2 year before the study (mean duration of PM period was 11,9±8,3 years). No woman had received hormones within 3 months of this study. All Women were diabetic patients (mean duration of DM2 was 9,5±5,5 years). Ten obese (group 2; mean BMI – 35,9±2,3 kg/m<sup>2</sup> and age – 58,1±4,7 years) and ten lean (group 3; mean BMI – 22,3±1,9 kg/m<sup>2</sup> and age – 56,5±5,6 years) PM women were recruited as controls for comparing adipocytokine levels. Adiponectin was significantly decreased and leptin is significantly elevated in OD PMF in comparison with group 1 and 2 ( $p<0,001$  and  $p=0,003$ , respectively). There was a tenden-

cy for adiponectin levels to be lower in OD PMF as compared with OB individuals ( $p=0,053$ ). OD PMF were more insulin resistant than OB and LN subjects ( $p<0,001$ ). Hypoadiponectinemia in PMF may be explained by IR and obesity. Leptin levels in OD PMF are not significantly different from leptin levels of OB

subjects, although they significantly differ from leptin levels of LN individuals.

**Key words:** adiponectin, leptin, postmenopause, type 2 diabetes, obesity.

## РЕЗЮМЕ

### УРОВНИ АДИПОЦИТОКИНОВ ПЛАЗМЫ У ТУЧНЫХ И ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНЫХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

Вирсаладзе Д.К., Адамия Н.А., Чарквиани Н.Л., Схиртладзе М.Г., Ломтадзе И.Л.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии*

Целью нашего исследования явилось изучение уровней адипонектина и лептина в плазме крови тучных постменопаузальных женщин (ПЖ) с сахарным диабетом типа 2 (СД2). Были исследованы 26 ПЖ (группа 1, ср. возраст –  $59,7\pm 8,1$  лет, индекс массы тела (ИМТ) –  $36,6\pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup>, ср. продолжительность менопаузы –  $11,9\pm 8,3$  л.). Десять тучных ПЖ (группа 2; ср. ИМТ –  $35,9\pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup> и возраст –  $58,1\pm 4,7$  л.) и десять ПЖ с нормальным ИМТ (группа 3; ср. ИМТ –  $22,3\pm 1,9$  кг/м<sup>2</sup> и возраст –  $56,5\pm 5,6$  л.) служили контролем для сравнения уровней адипоцитокинов. В группе 1 уровень адипонектина был достоверно понижен, а уровень

лептина достоверно повышен по сравнению с группами 2 и 3 ( $p<0,001$  и  $p=0,003$ , соответственно). Наблюдалась тенденция понижения уровней адипонектина в группе 1 по сравнению с группой 2 ( $p=0,053$ ). Больные группы 1 были более инсулинрезистентными, чем тучные ПЖ и ПЖ с нормальной массой тела ( $p<0,001$ ). Гипоадипонектинемия среди ПЖ следует объяснить инсулинорезистентностью и ожирением. Уровни лептина в группе 1 достоверно не отличались от контрольного уровня группы 2, хотя достоверно отличались от контрольного уровня группы 3.

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

*Научная публикация*

### ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ДИСПОЗИЦИИ В ПОТОМСТВЕ

Саакадзе В.П., Метревели М.В., Телия А.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицины окружающей среды и профессиональной патологии, департамент аллергологии и клинической иммунологии*

Несмотря на многочисленность и разноплановость исследований, посвященных изучению спектра, этиологии, патогенетических и клинических особенностей развития и течения аллергических заболеваний, интерес к проблеме аллергии не только не ослабевает, но, наоборот, остается по-прежнему активным, привлекая внимание специалистов различного профиля. Подобный неослабевающий интерес обусловлен, с одной стороны, продолжающимся ростом уровня аллергических заболеваний и состояний,

а с другой – учащением тяжелых инвалидизирующих форм аллергозов, нередко с фатальным исходом.

В последние годы все чаще внимание исследователей привлекают вопросы, связанные с факторами риска, обуславливающими развитие аллергии, и пути, направленные на их превенцию.

Особое внимание уделяется так называемым дефектам

развития в организме человека, представляющим основу для формирования аллергических состояний и аллергических заболеваний [11-14].

Уже к концу 70-х годов прошлого столетия появились указания на возможность развития аллергических состояний и заболеваний в потомстве среди лиц, родители которых в производственных условиях находятся в постоянном контакте с профессиональными аллергенами [2]. При обследовании широкого контингента лиц, испытывающих в производственных условиях влияние профессиональных аллергенов, удалось обнаружить, что среди их детей учащаются случаи развития аллергозов [8]. Предпринятыми целенаправленными исследованиями выявилась высокая частота развития аллергии у детей, родители которых вследствие рода своей профессиональной деятельности контактируют с аллергенами в условиях производства [1,3-7,9,10,15-17].

На основании результатов собственных исследований мы сочли необходимым продолжить аналогичную работу среди взрослого контингента пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями.

Целью исследования являлось изучение распространенности аллергических заболеваний, их спектра и этиологии среди взрослого контингента Грузии с уточнением наличия у них профессионального контакта с аллергенами и частоты развития аллергозов среди их детей.

**Материал и методы.** Исследования были проведены в два этапа: на первом этапе были изучены и проанализированы статистические материалы заболеваемости аллергозами, наличествующие в архиве Управления социальной и демографической статистики Департамента статистики Грузии за период 1998-2004 гг.

На втором этапе исследований в аллергологической

клинике Тбилисского государственного медицинского университета за период 2004-2005 г.г. нами проведено изучение результатов обследования и лечения 535 взрослых пациентов с различными аллергическими заболеваниями.

Наряду с общеклиническим обследованием, по показаниям проводились специальные исследования для уточнения клинического диагноза, формы и тяжести патологии, этиологии заболевания, а также факторов, способствующих развитию аллергического заболевания в каждом конкретном случае со специальным уточнением роли наследственности, а также наличия производственного контакта с профессиональными аллергенами среди обследованных больных.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ статистического материала позволил установить, что в течение последнего десятилетия, начиная с 1998 года, имеет место отчетливая и неуклонная тенденция к учащению уровня аллергических заболеваний (таблица 1). А именно, общее число аллергозов, официально зарегистрированных в Департаменте статистики Грузии, в 2004 году достигло на каждые 100 000 лиц взрослого контингента населения 404,6 против 356,4, зафиксированных в 1998 году, т.е. возросло на 13,5%; в том числе уровень наиболее тяжелой формы аллергопатологии – бронхиальной астмы за этот же период возрос на каждые 100 000 лиц взрослого населения с 259,2 до 285,4, т.е. увеличился более чем на 10%. Вместе с тем, эти данные намного выше тех количественных показателей, которыми располагает ведущая Аллергологическая клиника страны, где проводились наши исследования. Этот факт следует объяснить двумя причинами: 1) низкой посещаемостью ведущих клиник страны больными, вследствие ограниченных материальных возможностей; 2) отсутствием точной диагностики в неспециализированных лечебно-профилактических учреждениях, откуда поступают в Департамент Статистики отчетные материалы.

Таблица 1. Показатели динамики уровня аллергических заболеваний в Грузии в 1998-2004 гг. среди взрослого контингента больных (на каждые 100 000 лиц взрослого населения страны)

Наименование патологии	Годы						
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Бронхиальная астма	259,2	261,1	254,5	266,4	268,4	272,5	285,4
Прочие аллергозы	97,2	103,6	109,5	129,4	136,1	137,0	120,2
Общее число аллергических заболеваний	356,4	364,7	364,0	395,9	395,4	408,6	404,6

При изучении спектра аллергических заболеваний среди взрослых пациентов аллергологической клиники обнаружилось, что более 2/5 больных (222 из 535-и – 11,5%) страдали бронхиальной астмой; среди остальных же в убывающей последовательности имели место: медикаментозная аллергия – 20,0% (у 107-и из 535), пищевая аллергия (у 70-и – 13,1%), аллергический дерматит (у 58-и – 10,8%), аллергический бронхит (у 32-х – 6,0%),

поллинозы (у 27-и - 5,0%), аллергический ринит (у 11-и – 2,0%), а наименьшим оказалась группа пациентов с инсекталлергией (8 больных из 535-и – 1,5%).

Определенные закономерности выявились при уточнении возраста больных к началу развития аллергических заболеваний. В частности, бронхиальная астма клинически впервые манифестировала чаще всего



среди лиц молодого возраста (от 18 до 20 лет) – у 49-и из 222-х - 22,1%; от 21 до 30 лет – у 21,6% ) и лиц старше 60 лет (у 65-и из 222-х – 29,3%). Среди лиц молодого возраста чаще обнаруживались такие первые признаки развивающейся патологии и при других формах аллергозов: при аллергическом рините у лиц 18-20 лет (36,3%), 21-30 лет (27,3%), при поллинозах – у лиц 18-20 лет (22,2%), 21-30 лет (40,7%), при пищевой аллергии – у лиц 21-30 лет (31,4%), в этой же возрастной группе – при аллергическом дерматите (25,9%) и медикаментозной аллергии (23,4%). Примечательно также, что среди лиц старше 60 лет все формы аллергических заболеваний обнаруживались впервые значительно реже в сравнении с бронхиальной астмой. Таким образом, главенствующее положение в спектре аллергических заболеваний заняла бронхиальная астма, первые признаки которой обнаружались чаще среди лиц 18-30 и старше 60 лет. Во всех остальных случаях первые признаки аллергопатологий манифестировали также среди пациентов молодого возраста - от 18 до 30 лет; в прочих возрастных группах уровень аллергозов обнаруживался примерно с одинаковой частотой и колебался в диапазоне от 12,5 до 14,8%.

В таблице 2 иллюстрируются данные о виде аллергенов, этиологически обусловивших развитие отдельных нозологических форм аллергозов.

Как видно из таблицы 2, при наличии моновалентной сенсибилизации, этиологические факторы, вызывающие развитие бронхиальной астмы чаще всего являлись домашняя пыль (13,5%), растительные (9,5%) и т.н. “химические” аллергены (4,9%), а в период поливалентной сенсибилизации - домашняя пыль в сочетании с растительными аллергенами (16,7%), домашняя пыль и эпидермальные аллергены (12,6%), эпидермальные и растительный аллергены (10,8%). С наименьшей частотой в период моновалентной сенсибилизации выявилась гиперчувствительность к пищевым аллергенам (2,2%), а при поливалентной сенсибилизации – аллергия к пищевым и химическим аллергенам (1,4%). Таблица иллюстрирует также видовую чувствительность к аллергенам различной природы и при других формах аллергопатологии. В связи с обнаруженным нами высоким уровнем поливалентной сенсибилизации, мы особое внимание уделили оценке длительности различных аллергических заболеваний: в результате удалось выяснить, что к моменту обследования и лечения в Аллергологической клинике из 535-и больных от одного до 5-и лет болели всего 90 пациентов (16,8%), в том числе чаще всего болеющие бронхиальной астмой (28 из 535-и – 5,2%) и медикаментозной аллергией (32 пациента – 6,0%); от 6 до 10 лет 92 з 535 (17,2%), в основном больные бронхиальной астмой (32 паци-

ента – 6,0%), реже всего – больные аллергическим ринитом (7 больных – 1,3%) и поллинозами (7 больных – 1,3%). Наибольшей оказалась группа пациентов, страдающих аллергопатологией в течение 10 лет и более: от общего числа пациентов этот контингент составил 2/3 (353 из 535 больных), причем и в данном случае преобладали больные бронхиальной астмой (162 пациента из 535-и, т.е. 30,0%), значительной оказалась также группа больных с медикаментозной аллергией (64 пациента – 12%).

Полученные данные позволили заключить, что в условиях Грузии, на фоне неуклонного роста уровня аллергических заболеваний, ведущими нозологическими формами, протекающими торпидно и осложняющимися поливалентной чувствительностью, являются бронхиальная астма и медикаментозная аллергия.

После уточнения динамики развития аллергических заболеваний в течение последнего десятилетия в Грузии, выяснения спектра аллергопатологии и “виновных” аллергенов, а также длительности течения болезни среди взрослого контингента пациентов, мы приступили к выполнению второго этапа исследований: изучению основных предикторов, определяющих формирование т.н. “биологических дефектов” и способствующих формированию в организме аллергической диспозиции. Учитывая многочисленные данные литературы о роли аллергической наследственности, а также результаты собственных многолетних эмпирических наблюдений и клинико-аллергологических сопоставлений о существенной роли профессионального контакта родителей с производственными аллергенами в развитии аллергопатологии в потомстве, мы подвергли целенаправленному анализу данные о наличии указанных двух факторов риска развития аллергии в потомстве – аллергической наследственности и профессионального контакта родителей с производственными аллергенами.

В таблице 3 приводятся данные, касающиеся отягощенной аллергической наследственности среди изученных нами больных. Согласно этим данным, число больных с отягощенной аллергической наследственностью в 1,7 раз преобладало над контингентом больных с неотягощенной наследственностью, составляя соответственно 63,0% и 37,0%. Это преобладание статистически достоверным оказалось в группах больных: а) бронхиальной астмой, б) пищевой аллергией, в) аллергическим дерматитом и г) медикаментозной аллергией (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Полученные данные подтвердили общепризнанное мнение о важной роли отягощенной аллергической наследственности в развитии аллергии у потомков, родители которых страдают аллергическими заболеваниями [1,2-4,7,9,10,12,14-17].

Таблица 2. Распределение аллергенов, вызывающих развитие аллергических заболеваний  
 (в % к аллергозам данного вида)

Наименование аллергена	Количество больных (% к общему числу больных с этой же патологией)		Домашняя пыль		Растительной природы		Животной природы (эпидермальные)		Пищевые		Медикаментозные		Химической природы		Домашняя пыль + эпидермальные		Домашняя пыль + растительные		Химические + растительные		Химические + растительные + Пищевые + растительные		Химические + растительные + Пищевые + химические		Пищевые + растительные		Химические + растительные + Пищевые + химические + растительные		Химические + растительные + Пищевые + химические + растительные + домашняя пыль				
	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%	общ. кол.	%			
Бронхиальная астма	222	41.5	30	13.5	21	9.5	9	4.0	5	2.2	-	-	11	4.9	28	12.6	37	16.7	15	6.8	24	10.8	3	1.4	20	9.0	19	8.6	-	-	-	-	
Аллергический бронхит	32	6.0	11	34.4	5	15.6	2	6.2	-	-	2	6.2	4	12.5	3	9.4	2	6.2	2	6.2	-	-	1	3.1	-	-	-	-	-	-	-	-	
Аллергический ринит	11	2.0	2	18.2	5	45.4	-	-	-	-	-	-	2	18.2	-	-	1	9.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Поллинозы	27	5.0	-	-	27	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Пищевая аллергия	70	13.1	-	-	-	-	-	-	70	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Аллергический дерматит	58	10.8	-	-	14	24.1	11	19.0	-	-	-	-	20	34.5	-	-	-	-	13	22.4	-	-	13	22.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Медикаментозная аллергия	107	20.0	-	-	-	-	-	-	-	-	107	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Инсект-аллергия	8	1.5	-	-	-	-	8	100.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего (в % к общему числу больных, n=535)	535	100.0	43	8.0	72	13.4	30	5.6	75	14.0	109	20.4	37	6.9	31	5.9	40	7.5	31	5.9	24	4.5	4	0.7	20	3.7	19	3.6	-	-	-	-	

Таблица 3. Результаты изучения аллергической наследственности пациентов с учетом отдельных нозологических форм аллергопатологии (в % к общему числу больных; n – 535)

Отягощенная наследственность у родителей пациентов	Наименование аллергической болезни																	
	Бронхиальная астма		Аллергический бронхит		Аллергический ринит		Поллинозы		Пищевая аллергия		Аллергический дерматит		Медикаментозная аллергия		Инсектная аллергия		Всего	
	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%
Наследственность отягощена (I подгруппа)	135	25,2	21	3,9	7	1,3	18	3,4	44	8,2	39	7,3	67	12,5	6	1,1	337	63,0
Наследственность не отягощена (II подгруппа)	87	16,3	11	2,0	4	0,7	9	1,7	26	4,8	19	3,6	40	7,5	2	0,4	198	37,0
p	<0,05		>0,05		>0,05		>0,05		<0,05		<0,05		<0,05		>0,05		<0,05	

p – сравнение между пациентами I и II подгрупп

Среди 535-и изученных нами больных дети имелись у 16-и (59%), а контакт с профессиональными аллергенами имели 76 человек (I подгруппа), остальные 240 подобного контакта не имели (II подгруппа). Число детей среди больных I подгруппы оказа-

лось равным 147-и, а во II подгруппе – 381.

Результаты изучения контингента детей с аллергическими заболеваниями среди пациентов обеих подгрупп приведены в таблице 4.

Таблица 4. Распределение детей с аллергическими заболеваниями с учетом профессионального контакта их родителей с производственными аллергенами

I подгруппа (n=76)				II подгруппа (n=240)					
Больные аллергозами, контактирующие на производстве с профессиональными аллергенами (общее количество детей – 147)				Больные, не имеющие контакта с производственными аллергенами (общее количество детей – 381)					
дети страдают аллергозами		у детей аллергозы отсутствуют		дети страдают аллергозами		p <sub>1</sub>	у детей аллергозы отсутствуют		P <sub>2</sub>
абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%		абс. кол.	%	
75	51,0	72	49,0	149	39,0	<0,05	232	61,0	<0,05

p<sub>1</sub> – сравнение между детьми с аллергозами в I и II подгруппах;

p<sub>2</sub> – сравнение между детьми, не болеющих аллергозами в I и II подгруппах

Как видно из таблицы 4, у родителей, находящихся в контакте с производственными аллергенами, статистически достоверно в потомстве рождаются дети, болеющие различными аллергическими заболеваниями, число которых среди пациентов I подгруппы оказалось равным 51,0%, а во II подгруппе – 39,0% (p<0,05). Равным образом, число детей, не болеющих аллергозами, отчетливо преобладало во II подгруппе в сравнении с аналогичным контингентом детей в I подгруппе, составляя соответственно 61,0% и 49,0% (p<0,05).

Таким образом, удалось проследить, что в развитии аллергических заболеваний в потомстве существенными предикторами формирования аллергической диспозиции в организме детей являются, с одной стороны, отягощенная аллергическая наследственность сре-

ди родителей, а с другой – контакт родителей в производственных условиях с профессиональными аллергенами.

В связи с выявленной закономерностью мы продолжили исследования с целью уточнения природы аллергенов, с которыми родители контактируют в условиях производства. Оказалось, что среди родителей, контактирующих с производственными аллергенами, 57 из 76 (75,0%) находятся под воздействием профессиональных аллергенов химической природы, 13 (17,0%) – растительной, 3 (3,9%) – животной природы, а остальные 3 (3,9%) – одновременно контактируют с различными аллергенами. Наиболее подробная характеристика профессиональных аллергенов, с которыми контактируют взрослые пациенты I подгруппы приведена в таблице 5.

Таблица 5. Спектр аллергенов, с которыми в условиях производства контактируют пациенты, дети которых страдают аллергиями (в % к числу родителей, контактирующих с производственными аллергенами: n=76)

Природа аллергена и его наименование	Число контактирующих пациентов	
	абс. кол.	%
<b>Химической природы</b>		
Пестициды	14	18,4
Синтетические моющие средства (СМС)	13	17,1
Медикаменты	8	10,5
Красители, растворители	7	9,2
Хром, красители, растворители	4	5,3
Хром, марганец	4	5,3
Хром	3	3,9
Ингредиенты полиэтилена	3	3,9
Стекловолокно	1	1,3
Всего	57	75,0
<b>Растительной природы</b>		
Пыль бумажная	5	6,6
Пыль древесины	5	6,6
Пыль зерновая	3	3,9
Всего	13	17,1
<i>p</i>	<0,05	
<b>Животной природы</b>		
Шерсть животных	2	2,6
Гельминты	1	1,3
Всего	3	3,9
<i>p</i>	<0,05	
<b>Смешанной природы</b>		
Красители, кожа	1	1,3
Шерсть, красители	1	1,3
Эпидермальные аллергены, красители	1	1,3
Всего	3	3,9
<i>p</i>	<0,05	
Сумма	76	100,0

*p* – в сравнении с аллергенами химической природы

Из таблицы явствует, что доминирующими в производственных условиях являются аллергены химической природы, среди которых наиболее частыми являются пестициды, синтетические моющие средства, медикаменты и красители – растворители, составляющие 3/4 от общего числа аллергенов химической природы (42 из 57-и – 73,7%). Прочие аллергены составляют значительно меньшую группу сенсibilизаторов, обуславливающих развитие в организме детей аллергической диспозиции.

Вместе с тем удалось уточнить, что химические аллергены чаще всего вызывают среди взрослых пациентов развитие бронхиальной астмы (22,4%) и аллергического дерматита (15,8%).

Для конкретного выяснения вопроса, насколько существенным фактором риска является профессиональный контакт родителей с производственным аллергеном с точки зрения частоты формирования аллергической

диспозиции среди их детей, мы разделили потомство подобных родителей на 2 группы: в I группу вошли дети, родившиеся до начала работы их родителей в профессиональном контакте с производственным аллергеном (67 детей), во II – дети, родившиеся в период работы их родителей под воздействием производственных аллергенов (80 детей). Каждую из этих двух групп мы подразделили, в свою очередь, на две подгруппы: а) дети, болеющие аллергиями, б) дети, не болеющие аллергическими заболеваниями (таблица 6).

Таблица 6 наглядно иллюстрирует, что число детей с аллергическими заболеваниями, родившихся от одних и тех же родителей, отчетливо возрастает после поступления их родителей на работу в профессиональном контакте с производственными аллергенами и, соответственно, резко убывает число детей без признаков алергопатологии: коэффициент корреляции RR оказался равным 2,03; 95% интервал доверительности: 1,36-3,09.

Таблица 6. Результаты изучения сравнительной частоты аллергических заболеваний среди детей, от одних и тех же родителей, родившихся до и после их поступления на работу в профессиональном контакте с производственными аллергенами

I группа – дети, родившиеся до начала работы их родителей в контакте с профессиональными аллергенами (n=67)				II группа – дети, родившиеся после начала работы родителей в контакте профессиональными аллергенами (n=80)			
Больные аллергозами		Не болеющие аллергозами		Больные аллергозами		Не болеющие аллергозами	
абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%	абс. кол.	%
21	31,3	46	68,7	51	63,8	29	36,2

Таким образом, путем поэтапного изучения особенностей развития аллергических заболеваний среди взрослого контингента населения Грузии, удалось выяснить, что производственные аллергены являются предикторами формирования аллергической диспозиции среди детей, родители которых находятся под их воздействием в профессиональных условиях, что вполне согласуется с результатами аналогичных исследований проведенных нами ранее и среди пациентов детского возраста с аллергическими заболеваниями [7].

Полученные данные имеют существенное значение и должны быть предусмотрены при составлении комплексных превентивных мероприятий, направленных на предотвращение развития аллергических состояний и заболеваний в потомстве.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ვ. სააკაძე, მ. მეტრეველი, ა. თელია. პროფესია და ალერგია // საქართველოს სამედიცინო მოამბე. – 2006. - 4. - გვ. 3-20.
2. Адо А.Д., Соколова Т.С. Роль наследственности и конституции в развитии аллергии. // В кн.: Аллергические заболевания у детей. - М.: Медгиз. – 1971. - С. 40-56.
3. Гервазиева В.П., Петрова Т.И. Экология и аллергические заболевания у детей // Аллергология и иммунология. – 2000. - том 1. - N1. - С. 101-108.
4. Иванова О.Н., Петрова П.Г. Изучение факторов риска развития бронхиальной астмы среди детского населения Республики Саха (Якутия) // Аллергология и иммунология. – 2004. - том 5. - N1. - С. 84-84.
5. Касохов А.Б. Нарушение иммунологической реактивности в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. - N5. - С. 37-41.
6. Прокщев О.В., Бодиенкова Г.М. Эпидемиологические и клинико-иммунологические аспекты профессиональных аллергических заболеваний у медицинских работников // Аллергология и иммунология. – 2004. - том 5. - N1. - С. 51-51.
7. Саакадзе В.П., Метревели М.В. Роль наследственности в развитии аллергии у детей // Georgian Medical News. – 2006. - N 12 (141). – С. 56-61.
8. Саакадзе В.П. Клинико-гигиенические аспекты проблемы профессиональной бронхиальной астмы: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – Тб.: 1979. - 433 с.
9. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунопатология,

- аллергология, инфектология. – 2001. - N3. - С. 61-73.
10. Скрипкин Ю.К., Селлиский Г.Д., Федоров С.М. и др. Атипичные профессионально-зависимые дерматозы // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. - N1. - С. 16-18.
11. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Линцов Л.Е. и соавт. Биологические дефекты - основа развития бронхиальной астмы // Аллергология. – 1998. - N1. - С. 13-16.
12. Чихладзе М.Д., Месхишвили Н.Р., Абуладзе Г.В., Телия А.З. Распространение аллергозов среди детского населения и аэрополлинология г. Тбилиси в 1997-1998 гг. // Georgian Medical News. – 2001. - N6. - С. 59-63.
13. Asher I., Vaena-Cagnani C., Canonica G.W., Чучалин А. и соавт. Всемирная организация по аллергии. Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы // Аллергология и иммунология. – 2005. - том 6. - N1. - С. 81-91.
14. Bjorksten B. Genetic and environmental interaction in children // Progress in Allergy and Clinical Immunology (Stockholm). – 1994. - N3. - P. 97-103.
15. Pestalozzi C., Schnyder U.W. Zur Frage der Backerrhinitis und des Backerasthmas // Sweiz. Med. Wschr. – 1995. – vol. 85. - N21. - P. 496-501.
16. Saale L., Arhar A. Occupational contact dermatitis in rubber, cement and pharmaceutical industry. World Congress of Dermatology, 19-th. Sidney, Australian // Dermatologie. – 1997. - N3. - P. 56-57.
17. Tsimakuridze M., Saakadze V., Tsereteli M. Occupational Patology. – Tbilisi: Zekari. – 2006 - 183 p.

#### SUMMARY

#### DERIVATIVE ALLERGENS AS PREDICTORS FOR FORMATION OF ALLERGIC DISPOSITION IN GENERATION

Saakadze V., Metreveli M., Telia A.

Tbilisi State Medical University, department of environmental medicine and occupational pathology, department of allergology and clinical immunology

Through studding of statistical data was performed the analysis of allergosis sickness rate in Georgia during the last ten years (1998-2004) and was determined the steady rise of allergic illnesses with prevailing bronchial asthma in allergology. Were searched the main reasons for development of allergic illnesses and risk factors that provide formation of allergic disposition among the children, the parents of which were examined and treated in Allergology Clinic of Tbilisi State Medical University in 2004-2005. Among 535 examined adults ill with allergosis 2/5 were ill with bronchial asthma, 20% - with drug allergy, 13% - food-borne allergy, 11% - allergic dermatitis; the group of patients sick with insectallergy appeared the minimum – 1,5%.

Among the allergens caused development of allergy is home dust, drug and food-borne allergens. Was determined the significant role of work contact with occupational allergens of patients in formation of allergic diseases among the children: correlative coefficient PR made 2,03 in 95% interval confidence within 1,36 - 3,09. Among the occupational allergens the chemical allergens were predominated (pesticides, synthetic detergents, drugs, dyestuff and dissolvent) – at about 75% from the total number of “guilty” allergens.

**Key words:** allergens, allergosis, bronchial asthma, derived allergens, allergy predictors, and allergic disposition.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ДИСПОЗИЦИИ В ПОТОМСТВЕ

Саакадзе В.П., Метревели М.В., Телия А.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицины окружающей среды и профессиональной патологии, департамент аллергологии и клинической иммунологии*

Путем изучения статистических сведений проведен анализ заболеваемости аллергозами в Грузии в течение последнего

десятилетия (1998-2004 гг.) и установлен неуклонный рост аллергических заболеваний с преобладанием в спектре аллергопатологии бронхиальной астмы.

Исследованы основные причины развития аллергических заболеваний и факторы риска, способствующие формированию аллергической диспозиции среди детей, родители которых провели обследование и лечение в Аллергологической клинике Тбилисского государственного медицинского университета в 2004-2005 гг. Среди изученных 535 взрослых пациентов с аллергозами 2/5 составили больные бронхиальной астмой, 20% - медикаментозной аллергией, 13% - пищевой аллергией, 11% - аллергическим дерматитом; минимальной оказалась группа больных инсекталлергией – 1,5%. Среди аллергенов, вызвавших развитие аллергии, преобладала домашняя пыль, медикаменты и пищевые аллергены. Установлена существенная роль производственного контакта с профессиональными аллергенами пациентов в формировании аллергических заболеваний среди их детей: корреляционный коэффициент PR составил 2,03 при 95%-ном интервале достоверности в пределах от 1,36 до 3,09. Среди профессиональных аллергенов преобладали аллергены химической природы (пестициды, синтетические моющие средства, медикаменты, красители и растворители) – до 75% от общего числа “виновных” аллергенов.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.Г. Кверенчиладзе*

*Научная публикация*

## ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ АЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ НЕКОТОРЫМИ ФОРМАМИ РИНИТОВ

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*

Наличие воспалительного процесса в слизистой носа, процессов сенсибилизации (аллергизации) в носовой полости и во всем организме, ухудшение носового дыхания при ринитах влекут за собой патологические изменения в бронхолегочной системе, что сопровождается нарушениями функции дыхания [2,5,9,11].

Поэтому изыскание эффективных средств, оказывающих противовоспалительное и десенсибилизирующее действие или хотя бы нормализующее влияющих на функцию внешнего дыхания, естественно, способствует пре-

дупреждению возникновения таких тяжелых патологий, как бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит [6,10].

По сей день не изучено влияние аэрозольтерапии циклофероном на функцию внешнего дыхания больных хроническими ринитами.

Целью данного исследования явилось установление эффективности интраназальной аэрозольтерапии циклофероном на дыхательную функцию у больных некоторыми формами ринитов.

**Материал и методы.** Обследовано 62 больных, у 34-х из них отмечался хронический катаральный ринит, а у 28-и - круглогодичный аллергический ринит.

У больных, до и после лечения, в одинаковых условиях исследовались следующие показатели функции внешнего дыхания: частота (ЧД) и минутный объем (МОД), дыхательный объем (ДО), максимальная вентиляция (МВЛ) и жизненная емкость (ЖЕЛ) легких, величины проб с задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и на выдохе (проба Генча), поглощение кислорода в минуту (ПО<sub>2</sub>), насыщение артериальной и венозной крови кислородом.

ЧД, МОД, ДО, МВЛ, ЖЕЛ изучались на спирографе закрытого типа "СГ-1М" (Россия).

Величины минутного объема дыхания и дыхательного объема, поглощения кислорода в минуту, жизненной емкости и максимальной вентиляции легких для объективности умножались на коэффициент стандартных условий: температура 0°C, атмосферное давление 760 мм рт.ст. и отсутствие водяных паров. Величины МОД, ДО, МВЛ, ЖЕЛ и ПО<sub>2</sub>, приведенные к стандартным условиям, сравнивались с нормальными величинами таблиц, составленных Агаповым Ю.А. [1].

Для измерения мощности вдоха и выдоха использовали пневмотахометр "ПТ-1" (Россия). Определение насыщения артериальной и венозной крови кислородом производилось на оксигемометре "О-57" (Украина). Величины проб Штанге и Генча изучались с помощью секундомера (Россия).

Лечение больных ринитами заключалось в приеме ими 14-15-и сеансов интраназальной аэрозольтерапии. Для аэрозольтерапии применялся 1% водный раствор циклоферона.

Процедуры проводились ежедневно, кроме воскресных дней. Длительность отдельной процедуры составляла 15 минут. Для проведения сеансов аэрозольтерапии использовался аппарат "ПАИ-2" (Россия).

**Результаты и их обсуждение.** Проведенными исследованиями установлено, что у больных хроническим катаральным ринитом и круглогодичным аллергическим ринитом отмечается ухудшение функции внешнего дыхания, что подтверждается и данными литературы [3,4,7,8,12].

Ухудшение функции внешнего дыхания, которое было более выраженным при круглогодичном ал-

лергическом рините, проявлялось в увеличении частоты и минутного объема дыхания, ДО и поглощения кислорода в минуту, в уменьшении величин проб Штанге и Генча, максимальной вентиляции и жизненной емкости легких, мощности вдоха и мощности выдоха, насыщения артериальной и венозной крови кислородом.

Интраназальная аэрозольтерапия циклофероном вызывала ослабление, вплоть до исчезновения воспалительного процесса в слизистой носа, процессов сенсibilизации в носовой полости и во всем организме, нормализующее действуя на носовое дыхание, обеспечивала улучшение бронхиальной проходимости.

Улучшение бронхиальной проходимости, которое было более выраженным при хроническом катаральном рините и проявлялось в повышении жизненной емкости легких, мощности вдоха и выдоха, обеспечивало увеличение вентиляционных и резервных возможностей легких. Этот положительный процесс, который был более выраженным при хроническом катаральном рините, проявлялся в повышении максимальной вентиляции, величин проб Штанге и Генча.

Улучшение бронхиальной проходимости и резервных возможностей легких вызывало выраженное уменьшение (до исчезновения) гипоксии, что сопровождалось повышением насыщения артериальной и венозной крови кислородом.

Улучшение бронхиальной проходимости, повышение резервных возможностей легких и уменьшение (до исчезновения) гипоксии вызывало снижение несоответствия между альвеолярной вентиляцией и кровотоком в легких; положительно действовало на механизмы компенсации и функциональное состояние аппарата кровообращения; обеспечивало более рациональное использование кислорода. Указанные сдвиги, улучшая диффузию кислорода в легких и вентиляционно-перфузионные соотношения, эффективность вентиляции и координацию между вентиляцией и кровообращением, - положительно воздействовали на обмен газов; переводили организм на более экономное потребление кислорода; снижали работу дыхательных мышц и возбудимость дыхательного центра, перенапряжение дыхательной и сердечно-сосудистой системы у больных ринитами. Все это проявлялось в уменьшении поглощения кислорода в минуту, дыхательного объема, частоты и минутного объема дыхания. Указанные положительные изменения функции внешнего дыхания у больных хроническими ринитами, вызванные аэрозольтерапией циклофероном, более выраженными были при хроническом катаральном рините (таблица).

Таблица. Показатели функции внешнего дыхания у больных некоторыми формами ринитов после лечения аэрозольтерапией циклофероном

Показатели			Формы хронического ринита	
			Катаральный	Аллергический
ЧД в минуту (N – 11-15 в мин; 12,44±0,27 в мин)	n		30	25
	M±m	до лечения после лечения	19,570±0,207 14,170±0,144	21,440±0,200 18,760±0,210
	t		21,374	9,218
	p		<0,001	<0,001
МОД в % (N – 100,44 -150,24%; 140,75±1,28%)	n		30	25
	M±m	до лечения после лечения	198,400±1,354 159,900±1,372	230,300±2,152 205,500±3,930
	t		19,990	5,533
	p		<0,001	<0,001
ОД в % (N – 89,22 – 126,46%; 114,57±1,28%)	n		30	25
	M±m	до лечения после лечения	177,300±1,033 145,400±1,020	197,200±1,249 173,600±1,241
	t		22,031	13,450
	p		<0,001	<0,001
МВЛ в % (N– 94,56–125,32 %; 103,57±0,63%)	n		30	25
	M±m	до лечения после лечения	75,210±0,339 102,300±0,389	62,030±0,423 80,780±0,469
	t		52,314	29,664
	p		<0,001	<0,001
Проба Штанге в секундах (N – 50 – 58 сек; 54,92±0,50 сек)	n		34	28
	M±m	до лечения после лечения	34,530±0,308 45,500±0,401	20,290±0,332 27,640±0,368
	t		21,692	14,827
	p		<0,001	<0,001
Проба Генча в секундах (N – 35 – 40 сек; 37,56±0,38 сек)	n		34	28
	M±m	до лечения после лечения	25,560±0,416 34,410±0,428	16,570±0,202 21,890±0,253
	t		14,816	16,406
	p		<0,001	<0,001
ЖЕЛ в % (N – 92,24 – 126,28%; 104,5±0,81%)	n		30	25
	M±m	до лечения после лечения	70,930±0,416 94,890±0,335	56,070±0,564 72,310±0,503
	t		44,790	21,482
	p		<0,001	<0,001
Мощность вдоха в л/сек (N –4,4 – 6,2; 5,54±0,08 л/сек)	n		34	28
	M±m	до лечения после лечения	2,888±0,049 4,068±0,044	1,468±0,046 2,318±0,043
	t		17,829	13,444
	p		<0,001	<0,001
Мощность выдоха в л/сек (N – 3,8 – 5,4 л/сек; 4,58±0,23 л/сек)	n		34	28
	M±m	до лечения после лечения	1,624±0,025 2,429±0,023	1,061±0,044 1,579±0,049
	t		23,218	7,822
	p		<0,001	<0,001
ППО <sub>2</sub> в мин; в % (N – 82,36 – 119,54%; 100,94±1,44% л/сек)	n		30	25
	M±m	до лечения после лечения	140,700±0,504 106,900±0,598	160,000±0,605 137,100±0,877
	t		43,106	21,478
	p		<0,001	<0,001
Насыщение артериальной крови кислородом в % (N – 94,2 – 95,8%; 95,14±0,12 %)	n		34	28
	M±m	до лечения после лечения	91,500±0,052 95,280±0,050	87,260±0,118 90,080±0,124
	t		51,882	16,353
	p		<0,001	<0,001
Насыщение венозной крови кислородом в % (N - 73,4 - 75,6%; 74,94 ± 0,18%)	n		34	28
	M±m	до лечения после лечения	68,940±0,148 74,710±0,135	55,940±0,383 60,060±0,407
	t		28,725	7,364
	p		<0,001	<0,001



Таким образом, интраназальная аэрозольтерапия циклофероном, у больных хроническим катаральным ринитом и хроническим круглогодичным аллергическим ринитом вызывая ослабление воспалительного процесса, вплоть до исчезновения, в слизистой носа, процессов сенсибилизации в носовой полости и во всем организме, нормализуя влияя на носовое дыхание, - улучшает функцию внешнего дыхания, что проявляется в улучшении частоты и минутного объема дыхания, дыхательного объема и поглощения кислорода в минуту; в увеличении показателей жизненной емкости и максимальной вентиляции легких, проб Штанге и Генча, мощности вдоха и выдоха, насыщения артериальной и венозной крови кислородом.

Указанные положительные изменения были более выраженными при хроническом катаральном рините.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов Ю.А. Сборник таблиц по газообмену. – М.: Медицина. - 1963. – 80 с.
2. Казаковцев В.Т., Котенко С.В. Профилактика заболеваний бронхиальной системы путем хирургического восстановления функции носа и околоносовых пазух // I Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. – Тезисы докладов. – Киев: 1990. – С. 441.
3. Матракшина Е.А. Влияние хронических ринитов на формирование бронхообструктивного синдрома: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб.: 2003. – 22 с.
4. Павлов А.П. Состояние функции внешнего дыхания у больных некоторыми формами ринитов до и после криотерапии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Смоленск: 1993. – 20 с.
5. Стручков П.В., Винницкая Р.С., Люкевич И.А. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания. – М.: Агар. – 1996. - 72 с.
6. Шварцман И.В. Взаимосвязь изменений верхних и нижних дыхательных путей у больных хроническими ринитами: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - 2001. – 20 с.
7. Шварцман И.В. Изменение показателей внешнего дыхания у больных некоторыми формами хронических ринитов. Болезни респираторной системы: Этиология, патогенез, клиника и лечение. // Материалы докладов Российской научно-практической конференции. – Владивосток: 2005. – С. 52-55.
8. Bates D.V., Macklem P.T., Christie R.V. Respiratory function in disease. – Philadelphia: W.B. Saunders: 1998. – 514 p.
9. Chini E., Fogaggi K., Folgoetal K. Bronchial responsiveness in chronic nasal obstruction // Eur. J. Resp. Abstr. – 1994. – vol. 7. – suppl 18. – P. 1409.
10. Druce H.M. Chronic sinusitis, rhinitis and asthma. // In: Rhinitis and asthma. Similarities and differences. – Copenhagen: Munksgaard. - 1990. – P. 150-155.

11. Min Y.C., Lee Ch. Allergic and infectious rhinitis. – New Jersey: W.S. Saunders. - 2003. – 258 p.

12. Passalacqua G., Canonica G.W. Impact of rhinitis on airway inflammation: biological and therapeutic implications // Respir. Rev. – 2001. – N2. – P. 320-323.

## SUMMARY

### EFFECT OF INTRANASAL AEROSOL-THERAPY WITH CYCLOPHERON ON THE FUNCTION OF RESPIRATION IN PATIENTS WITH SOME FORMS OF RHINITIS

Tarkhan-Mouravi I., Lomaia M.

*Tbilisi Balneological Research and Practical Centre of Health-Resort Management, Physiotherapy, Rehabilitation and Medicinal Tourism of Georgia; Tbilisi State Medical University Pediatric Clinic, Georgia*

Total of 62 patients have been examined, out of which 34 patients had chronic catarrhal rhinitis, and 28 patients – perennial allergic rhinitis. It has been established that intranasal aerosol-therapy with cyclopheron induced expressed improvement of bronchial permeability in these patients, as well as increase of reserve possibilities of lungs and decrease, up to complete elimination, of arterial and venous hypoxemia. Above positive shifts were significant in chronic catarrhal rhinitis.

**Key words:** chronic rhinitis, ventilation, hypoxemia, intranasal aerosol-therapy.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ АЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ НЕКОТОРЫМИ ФОРМАМИ РИНИТОВ

Тархан-Моурави И.Д., Ломая М.М.

*Тбилисский бальнеологический курорт – Научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии; Педиатрическая клиника Тбилисского государственного медицинского университета*

Обследовано 62 больных, у 34-х из них отмечался хронический катаральный ринит, а у 28-и – круглогодичный аллергический ринит. Установлено, что интраназальная аэрозольтерапия циклофероном вызывает у указанных больных выраженное улучшение бронхиальной проходимости, повышение резервных возможностей легких и снижение, вплоть до исчезновения, артериальной и венозной гипоксемии. Указанные положительные сдвиги были более выражены при хроническом катаральном рините.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Какулиа

## ХРОНИЧЕСКИ ОККЛЮЗИРОВАННАЯ АРТЕРИЯ КАК ПОКАЗАНИЕ К РЕКАНАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

Алексиади Э.Р., Шабურიшвили Т.Ш.

Сердечно-сосудистая клиника г. Тбилиси

Ранняя реперфузия после инфаркта миокарда в течение «золотого часа» является тактикой выбора в ведении пациентов с острым инфарктом миокарда, так как способствует сохранению функции левого желудочка, ограничивает зону инфаркта и снижает процент смертности [5].

Однако, значительное число пациентов ввиду нелегализованности тромболитической терапии, наличия противопоказаний к ней, а также проведенной реперфузии с неудовлетворительными результатами и реокклюзии не попадают в тот спасительный промежуток времени, что в последствии приводит к формированию хронической окклюзии (ХО).

Рядом исследований продемонстрирована связь между поздним открытием инфарктзависимой артерии (ИЗА) и улучшением клинических результатов. Это потенциальное время – независимое достижение поздней

Одним из основных показаний к проведению реканализации хронически окклюзированной артерии (ХОА) считается доказательство наличия в бассейне ХО жизнеспособного миокарда, находящегося в состоянии транзиторной ишемии или в гибернированном состоянии [3,8]. Однако, необходимость проведения реканализации ХОА в акинетичной зоне миокарда все еще является дискуссионной [4]. Восстановление кровотока в этих артериях преследует также цель создания артерии-донора при многососудистом поражении. Теоретическая целесообразность реканализации ХО заключается в ее способности повышать электрическую стабильность и уменьшать риск появления желудочковых аритмий.

ХО - это поражение артерии с антеградным кровотоком ТИМІ 0 и сроком 1 месяц. Ранее чрескожная транслюминарная коронаропластика ХОА ассоциировалась с низким изначальным успехом по сравнению с ангиопластикой в других случаях. Однако, в последние годы технологические достижения и возросший операторский опыт обеспечили успех в проведении ангиопластических операций и понижений риска развития рестенозов у пациентов с хронической тотальной окклюзией.

Целью исследования явилась проверка гипотезы о том, что раскрытие хронически окклюзированной артерии у пациентов спустя месяц после острого инфаркта миокарда, даже при доказанном отсутствии жизнеспособного миокарда в области инфарктной зоны, но при наличии ишемии других сегментов, способствует улучшению динамики общей и регионарной сократимости.

**Материал и методы.** Было обследовано 120 больных, из них 59 мужчин и 61 женщина в возрасте от 34 до 65 лет. Средний возраст пациентов составил 52,5±8,7 лет.

**Риск-факторы:** реперфузии, привело к изменению парадигмы о ранней реперфузии и сформировало суть «гипотезы позднего открытия артерии» [2,6,9,10].

ОИМ в анамнезе

ФВ ЛЖ >35% Дальнейшие клинические наблюдения показали, что раскрытие ИЗА может привести к повышению процента выживаемости независимо от постинфарктного функционирования левого желудочка. В частности, по данным исследования SAVE, частота возникновения застойной сердечной недостаточности и смертность были ниже у пациентов с раскрытой ИЗА по сравнению с пациентами с окклюзированной артерией [7]. Более того, такая взаимосвязь независима от других характеристик пациента, включая фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и анатомию коронарного русла.

Сахарный диабет	25 (21%)
Курение	50 (42%)
Артериальная гипертензия	37 (31%)
ОИМ в анамнезе	120 (100%)
ФВ ЛЖ >35%	120 (100%)

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

В исследование были включены пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) спустя 1 месяц от начала заболевания и ФВ ЛЖ>35%. В 72% случаев пациентам проводилось эхокардиоскопическое исследо-

вание с добутаминовой нагрузкой для определения наличия жизнеспособности миокарда в инфарктированных участках и обнаружения зон гибернированного миокарда.

Стресс-эхокардиография проводилась малыми дозами добутамина от 5 мкг/кг/мин до 20 мкг/кг/мин.

За трое суток перед ангиопластикой все пациенты получали стандартную антиагрегантную терапию: плавикс (75 мг) 1 раз в сутки, 100-300 мг аспирина. Успешная реканализация отмечалась у 107-и (89,2%) пациентов.

В зависимости от стратегии реваскуляризации пациенты были подразделены на две группы. 38-и (35,5%) больным I группы была проведена полная анатомическая

реваскуляризация, 69-и (64,5%) больным II группы – реканализация только ХОА.

**Результаты и их обсуждение.** В госпитальном периоде после реканализации ХОА «большие» кардиологические осложнения встречались в 1,8%. Нефатальный инфаркт миокарда без Q-зубца развился в 3,2% случаев, при этом отмечалось увеличение активности МВ КФК ( $18 \pm 14$  ЕД/л.) и появление позитивного Tn I.

Следует отметить, что все осложнения обнаруживались у пациентов с нестабильной стенокардией.

Таблица 2. Показатели различных осложнений у пациентов с успешно реканализированной ХОА (n=107)

Осложнения	Абс.	%
ОИМ с Q-зубцом	2	1,8
ОИМ без Q-зубца	3	3,2
Всего	5	5

У 13-и (10,8%) пациентов не удалось реканализировать ХОА.

Спустя 1 месяц после проведения реканализации ХОА пациентам проводилась эхокардиоскопия для исследования регионарной и глобальной сократительной функций после реперфузии.

При анализе фракции выброса (ФВ) после реперфузии наблюдалось ее достоверное увеличение в обеих группах, уменьшение конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического (КДО) объемов, а также отмечалось увеличение сегментарной сократимости миокарда в бассейне ранее ХОА.

Таблица 3. КДО, КСО и ФВ у пациентов I группы

	КДО	КСО	ФВ
До реканализации	156,3±7,8	82,3±5,7	46,2±2,2
После реканализации	137,8±4,8	68,8±6,1	49,1±1,9
p	<0,01	<0,01	<0,05

Таблица 4. КДО, КСО и ФВ у пациентов II группы

	КДО	КСО	ФВ
До реканализации	162,3±4,6	79,9±6,1	47,1±1,2
После реканализации	141,2±5,1	71,1±4,9	50,1±2,9
p	<0,01	<0,01	<0,05

Достоверных статистических различий гемодинамических показателей (КДО, КСО, ФВ) между группами не выявлено (p>0,05).

Непосредственный клинический успех наблюдался у всех пациентов с успешно проведенной реканализацией. Все 107 (89,2%) пациентов субъективно не предъявляли жалоб на стенокардию, лишь 4 (4%) больных имели жалобы на выраженную одышку (Bruce Modified II-III stage).

При наличии мультисосудистого поражения восстановление антеградного кровотока в ХОА приводило к уменьшению (купированию) приступов ИБС и симптомов застойной сердечной недостаточности.

Гемодинамические показатели у пациентов с мультисосудистым поражением сосудов, которым проводилась реканализация только ХОА, достоверно отлича-

лись от гемодинамических показателей пациентов с проведенной полной анатомической реваскуляризацией. Это является следствием развития коллатералей от реканализированной ХОА к дистальным отделам стенозированных артерий, так как за счет создания коллатералей улучшается кровоснабжение ишемизированных участков миокарда, находящихся в гибернированном состоянии, что в дальнейшем приводит к улучшению регионарной сократимости миокарда.

Таким образом, наличие ХОА у больных с мультисосудистым поражением и симптомами застойной сердечной недостаточности является показанием к ангиопластике ИЗА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arjomand H., Turi Z.G., McCormick D. et al. Percutaneous coronary intervention: Historical perspectives, current standards,

- and future directions // Am Heart J. – 2003. - N147. – P. 787-798.
2. Braundwald E., Kim C.B. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis // Circulation. – 1993. – N88. – P. 2426-36.
  3. Danchin N., Angio M., Cador R. et al. Effect of late percutaneous angioplastic recanalization of total coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, ejection fraction and regional wall motion // Am. J Cardiol. – 1996. – N78. – P. 729-35.
  4. Engelstein E., Terres W., Hofmann D. et al. Improvement of global and regional left ventricular function after angioplasty for chronic coronar occlusions // Cathet. Cardiovasc. Interv. – 2003. – vol. 60. – N4. – P. 491-95.
  5. Ellis S.G., Holmes D.R. Strategic approaches in coronary intervention. – Lippincott: 2006.
  6. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative review of 23 randomised trials // Lancet. – 2003. - N361. – P. 13-20.
  7. Lamas G.,A., Fraker G.,C., Mitchell G. et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarctio. The survival and ventricular enlargement in vestigators // Circulation. – 1995. – N3. – P. 1101-9.
  8. Sirnes P.,A., Myrend Y., Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions // Europ. Heart J. – 1998. – N19. – P. 273-281.
  9. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1993. - N329. - P. 673-682.
  10. Weintraub W.S., Sanandan S. Percutaneous coronaty intervention in stable patients after acute myocardial infarction // Circulation. – 2003. – N108. – P. 1292-4.

## SUMMARY

### IS ALWAYS CHRONIC TOTAL OCCLUSION INDICATION FOR RECANALIZATION IN PATIENTS WITH MULTI-VESSEL DISEASE

Aleksiadi E., Shaburishvili T.

*Heart and Vascular Clinic, Tbilisi, Georgia*

The issue of recanalization chronic total occlusion (CTO) up today stays unsolved. Existence of viable myocardium in the CTO basin is regarded to be one of the proofs in cases of transitory ischemia or in the state of hibernation.

But, the question of CTO opening in presence of acinetic segments is still under discussion.

The aim of our study is testing assumption that CTO recanalization in the presence of other stenotic arteries, improves global and regional contractility of myocardium.

One hundred and twenty patients with MI after one month were enrolled. To diagnose viability of myocardium 72% of patients went through stress-echocardiography with small doses of dobutimin. After, all patients were divided into two groups:

who have to undergo complete revascularization (Group I- 35,5%), and those who have to undergo only CTO revascularization (Group II- 64,5%). There were no significant statistic differences in hemodynamic parameters between groups.

In case of multi-vessel disease restoration of antegrade flow in CTO caused to block of CAD attacks and symptoms of congestive heart failure.

Therefore, results of the study let us state existence of CTO as indication for angioplasty of infarct-related artery.

**Key words:** chronic total occlusion, myocardial infarction, recanalization, multi-vessel disease.

## РЕЗЮМЕ

### ХРОНИЧЕСКИ ОККЛЮЗИРОВАННАЯ АРТЕРИЯ КАК ПОКАЗАНИЕ К РЕКАНАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

Алексиади Э.Р., Шабуршвили Т.Ш.

*Сердечно-сосудистая клиника г. Тбилиси*

Вопрос о реканализации хронически окклюзированной артерии (ХОА) по сей день является дискуссионным, в силу отсутствия единого мнения о целесообразности реперфузии акинетических участков миокарда.

Целью исследования явилось обсуждение гипотезы о возможности улучшения общей и регионарной сократимости миокарда путем реканализации хронически окклюзированной артерии при наличии других стенозированных артерий.

В исследование было включено 120 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (1 месяц). Для определения жизнеспособности миокарда 72% пациентов проводилась стресс-эхокардиография малыми дозами добутина.

После эхокардиологического исследования пациентам проводилась реканализация ХОА. Пациенты были разделены на 2 группы. 38-и (35,5%) больным I группы была проведена полная анатомическая реваскуляризация, 69-и (64,5%) больным II группы – реканализация только ХОА. Различия гемодинамических показателей между 2-мя группами оказались статистически недостоверны.

При наличии мультисосудистого поражения восстановление антеградного кровотока в ХОА приводило к уменьшению (купированию) приступов ИБС и симптомов застойной сердечной недостаточности.

Таким образом, наличие ХОА у больных с мультисосудистым поражением и симптомами застойной сердечной недостаточности является показанием к ангиопластике ИЗА.

*Рецензент: д.м.н., проф. Т.Х. Арешидзе*

## LONG-TERM NEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF THE PRETERM NEWBORNS

Kipiani T., Tatishvili N., Sirbiladze Ts.

*Iashvili Children's Central Hospital*

Prematurity and risk factors of low birth weight are typical as for neonatal period so for the period of subsequent neurodevelopment of a baby. Prematurity is still one of the risk factors of newborns' mortality, morbidity and abnormalities of subsequent neurological development [1,9].

With the increase of number of preterm newborns life-saving, frequency of problems, concerning their subsequent neurodevelopment has also increased. Preterm newborn population is worthy of notice and a lot of investigations are being carried out in order to study this problem dynamically [8,10].

The goal of our study is evaluation of the preterm newborn, with gestation age  $\leq 37$  weeks, estimation of their neurological development at the later age (6-7) and comparing them with full-term born infants of the same age.

**Material and methods.** Objects of our investigation are preterm newborns, with gestation age  $\leq 37$  weeks. To con-

duct investigations were examined at the maternity hospital "Orioni" and K. Chachava Obstetric-Gynecologic Hospital and Perinatology Centre in 1999-2000, during 6 months, patient selection was conducted in the preliminary chosen week days (twice a week).

Criteria for include is: prematurity-low gestation age  $\leq 37$  weeks; control group represent by term newborn-gestation age 38-40 weeks; newborn gestation age is calculated depended on the pregnancy and estimated by Ballard score [1,2,5].

Newborns with development derangements, with doubtful genetic and metabolic defects were excluded. From the very outset mainly newborns from Tbilisi and nearby districts were selected for investigations.

94 preterm newborns and 50 full-term newborns were estimated in the neonatal period and then later at the age of 6-7.

Table 1. The description of preterm newborn by birth weight

preterm newborn	I	Ia	Ib	Ic	II	IIa	IIb
quantity	58	3	25	30	36	21	15
<37 gestation weight $\leq 2500$	32-37 week	<1500	1500-2000	2000-2500	$\leq 32$ week	$\geq 1500$	<1500

Each survived newborn received complete neurologic examination and additional observational data was collected: gestational age, birth weight, pregnancy, childbirth, assistance at the time of childbirth, estimation by the Apgar score 1 and 5 min, asphyxia, syndrome of respiratory distress, oxygen dependence, case of encephalopathy. There was collected information about mother's pregnancy and childbirth, information about accouchement assistance and need to place her in another hospital, about clinical lethargy, case of encephalopathy.

Low Apgar score at the fifth minute, number of children born in asphyxia, respiratory distress syndrome, long-term oxygen dependence, necessity in inpatient treatment is much oftener by preterm born children. There are rather more ultrasonographic and electroencephalographical abnormalities in this population. High rate of neonatal encephalopathy has been revealed among preterm children and in particular in medium and severe cases [3,7].

Methods of evaluation at the age of 6 years there were

used: Standard full neurological investigation, GMFM scale (gross motor functional measure), Towne Scale for movement/evaluation of minor motor activity, Raven Color Matrix for estimation of non-verbal cognitive functions, Conners Questionnaire for parents – for revelation of dysadaptation [5,6].

Statistic analysis was carried out in accordance with computer program SPSS 11.5. Data probability is considered  $p < 0,05$ .

The study was approved by Ethics Committee.

We made estimation of great motor activity of each child, the so-called great motor function, measured according to the GMFM scale; at the age of 6 GMFM must be 90-100%. According to the average data from investigating groups of full-term and preterm newborns, total average GMFM score proved to be  $83,53 \pm 16,5$  whilst among full-term born infants it was  $95,86 \pm 7,27$  score; (children with cerebral palsy were also included while deducing average scores)  $95,86$  vs  $83,52$ ,  $p < 0,001$ .

Table 2. The description of neonatal period

	term newborn	%	preterm newborn	%
Quantity	50		94	
Apgar score 5s <=7	0		41	43,6%
Asfiqsia	2	4%	21	22,3%
Respir. Distress Syndrom	11	22%	44	46%
Support at time of delivery	16	32%	33	35%
Long time oxigenation	3	8%	20	21,3%
seazures	2	4%	3	3,2%
Change of ultrasound density	6	12%	44	46,8%
Hemorhages	1	2%	14	14,9%
Eeg pathol	10	20%	45	47,7%
Encefalophathy--mild	9	18%	31	33%
moderate	5	10%	24	25,5%
severe	1	2%	9	9,6%

Another test to revealed mild motor neurological abnormalities (clumsiness, mild coordination malfunction, dyspraxia syndrome) is so-called Towner Test. That evaluates 4 parts: sitting, standing, walking and different coordination tests. According to the Towner scale were determined different kinds of motor system derangements, Dyspraxia Syndromes. Dyspraxia syndrome among preterm newborns was revealed in 32-(34)% cases, whilst among full-term newborns in 9-(18)% cases. Statistical investigations testify that dyspraxia development depends statistically on the gestational age. The smaller is the gestational age and weight, the more is the risk of dyspraxia development. Data probability factor is  $P=0.007$ . Probability of dyspraxia development is 3,1 times more often among preterm infants than among full-term born infants.

Partial estimation of cognitive area was made through Raven test colored matrices, that enable estimation of only non-verbal area. There are relevant scores for every age. For 6 years old child: optimal, very good: 19,20, 21 scores; suboptimal, good: 17, 18; average data: 15-17 scores; low: <15 [6,7,11]. According to the records of Raven test was proved that an average measure of preterm born children is 16,6+/-2,9 scores, whilst an average score of full-term born children is 20.20+/-1,3, (20,20 vs 16,6),  $p<0,001$ .

Behavioral disadaptation was proved according to Coners questionnaire, and three directions were derived: problems of control, impulsivity and hyperactivity index. In order to distinguish disadaptation of each form or factor we derived an average score, in accordance with the relevant question. Behavioral disadaptation was more often observed among preterm population.

Table 3. The results of estimation of behavioral problems

behavior problems	preterm group	term group
problems of control	1,06+/-0,2	0,9+/-0,18
impulsivity	1,18+/-0,3	0,87+/-0,15
index of hyperactivity	1,28+/-0,34	0,93+/-0,16

Cerebral palsy among the preterm children revealed in 1 case - 2%; among the preterm children in 15 cases - 16%; From the statistical treatment of the material follows that development of the cerebral palsy, for certain, depends on the gestational age, the less is the age and weight, the more is the risk of cerebral palsy development. Probability of cerebral palsy development among preterm newborns is 9,3 times more often than among

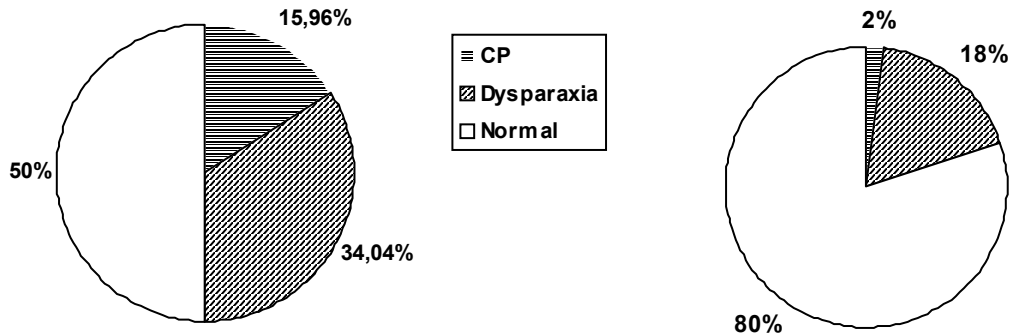
full-term newborns,  $p<0,01$ .

During the process of investigations different epileptic syndromes were observed in 1 control group and 10 investigation groups. In group I of preterm population were proved 7, whilst in group II- 3 epileptic syndromes. Out of 11 epileptic syndromes only 3 are accompanied by the syndrome of cerebral palsy.

Table 4. The results of neurological investigation at the age of 6 years

long-term outcomes	term infants		preterm infants	
quantity	50		94	
cerebral palsy	1	2%	15	16%
dyspraxia	9	18%	32	34%
epilepsia	1	2%	10	10,6%

Diagram shows allocation of motor disorder-dyspraxial syndrome and cerebral palsy.



From the very beginning we divided contingent for investigation into groups according to the weight. Distribution of final or subsequent alternatives exactly in accordance with these groups according are of great interest.

Distribution of study subjects in main and control groups was made according to gestation age. Pathological conditions of newborn period such as (asphixia; resp. dystres syndrom; periventricular leukomalacia; intracranial hemorrhage) that can be regarded as one of major risk factors for long term neurodevelopmental problems, was not treat as distinct problem as it was considered that this conditions should be associated with low gestation age and low birthweight [4]. According to our material cerebral palsy is much more frequent in preterm population 16% vs 2%, but different between the preterm and term group is significant [2,9,12].

Subject with Dispraxial syndrome is more frequent in our study than it is in literature review data [8]. Distribution in different groups is significant that is agree with literature data. We were not able to find relevant data just for preterm population. Dispraxia syndrome is minor neurological problems; mild motor and coordination malfunction. Some cases it is dissapeared in early childhood period and reveale later, early recognition//distinction such problems is helpfull for early intervention and training, that decrease long term neurodevelopmental and social problems.

It consider that standart IQ for preterm population is on normal range, but global cognitive function estimator with standart IQ tests was significantly lower [3,12]. Our study results agree with literature information, but it isn't full/ compehehnsive, it is discribes more trend, than accurate information. Behavior disadaptative abnormality is more frequent in preterm population than in general according to several multicenter study [3,7,12]. Early birth gestation can be a real risk factor for the later neurologic developmental. It was interesting to compar our results- long-term outcomes to have in wiew birthweighth factors and pathological condition neonatal periods, however low birth

weight is an additional risk factor of the bad neurologic developmental [4-6].

Cerebral palsy is evidently more frequent among newborns with low gestation age than among control group, 2% vs 16%,  $p < 0,01$ . Dyspraxial syndrome is, for certain, more frequent among preterm newborns than among full-term born infants. 34% vs 18%,  $p < 0,001$ .

The results of evaluation grosse motor function with GMFM score for term group is higher, than for preterm group: 83,52 vs 95,86,  $p < 0,001$

According to the estimation test of non-verbal cognitive area an average score among preterm newborns is less than among full-term newborns, 16,6 vs 20,20,  $p < 0,001$ . Syndromes of behavioral disadaptation have been observed more often among preterm newborns. The difference is statistically probable,  $p < 0,01$ .

## REFERENCES

1. ტატიშვილი ნ. ახალშობილთა ნევროლოგიური დაავადებები. – თბილისი: 2001. – გვ. 163.
2. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. - Mac Keith Press: 1999. – P. 897.
3. Bhutta T.A., Cleves M.A., Casey P.H., Cradock M.M., Anan K.J.M. Cognitive and behavior outcomes of school aged children, who were born preterm a meta-analysis // JAMA. – 2002. – vol. 288. - N6. - P. 728-837
4. Bucher H.U., Ochsner J.C. Fauchere and the swiss neonatal network. Two years outcome of very pre-term and very low birthweight infants in Switzerland // SWISS MED WKLY. – 2003. - N133. – P. 93-99.
5. Ballard J., Khoury J.C., Wedig K. et.al. New ballard score, expended to include extremely premature infants // J Pediatr. – 1991. - N119. – P. 417-423.
6. Brooks-Gunn J., McCarton C.M., Casey P.H. et al. Early intervention in low birth weight premature infants // JAMA. – 1994. - N272. - P. 1257-1262.
7. Latal-Hajanal B., von Siebenenthal K., Kovari H., Bucher H.U., Largo R.H. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome // J Pediatr. – 2003.

- N 143(2). – P. 163-70.

8. Michael E. The panorama of cerebral palsy after very and extremely preterm birth.

9. Polin A.R., Spitzer A.R. Fetal and neonatal secrets. - Harley & Belfus: 2001. – P. 424.

10. Volpe J.J. Neurology of the newborn. - W.B. Saunders Company 4 th edition. – 2001. - P. 902.

11. Yaizchak F. Pediatric behavior neurology. - New York: 1996. – P. 409.

## SUMMARY

### LONG-TERM NEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF THE PRETERM NEWBORNS

Kipiani T., Tatishvili N., Sirbiladze Ts.

*Iashvili Children's Central Hospital*

Prematurity represents one of the risk factors of newborns' mortality, morbidity and derangements of long-term neurological development. With the increase of number of preterm newborns, problems with subsequent neurological development have also increased. Preterm population deserves great interest and a lot of investigations have been carried out in order to study their development dynamically.

The goal of our study is evaluation of the preterm newborn, with gestation age  $\leq 37$  weeks, estimation of their neurological development at the later age (6-7) and comparing them with full-term born infants of the same age.

Objects of our investigation are preterm newborns, with gestation age  $\leq 37$  weeks. 94 preterm newborns and 50 full-term newborns were estimated in the neonatal period and then later at the age of 6-7; methods of evaluation at the age of 6 years there were used: Standard full neurological investigation, GMFM scale (gross motor functional measure), Towne Scale for evaluation of minor motor activity, Raven Color Matrix for estimation of non-verbal cognitive functions, Coners Questionnaire for parents – for revelation of dysadaptation;

Cerebral palsy among preterm infants was observed in 15 cases-16%; in control group- 1 case-2%; Dyspraxia syndrome was observed in 32 cases-34%, in control group 9 cases-18%. The results of evaluation gross motor function with GMFM score for term group is higher, than for preterm group: 95,86 vs 83,52,  $p < 0,001$ .

The results of the evaluation nonverbal cognitive function with Color matrix of Raven test is higher in term group: 20,20 vs 16,6;  $p < 0,001$  Syndromes of behavioral disadaptation have been observed more often among preterm newborns Score for each parts (problem of control; impulsivity, index of hyperactivity) are higher in preterm children,  $p < 0,001$ .

Low birth gestation can be a real risk factor for the later neurological development. Cerebral palsy and dyspraxial syndrome is probably more among newborns with low gestation than among

control group contingent; The results of the evaluation nonverbal cognitive function with Color matrix of Raven test is higher in term group. Syndromes of behavioral disadaptation have been observed more often among preterm newborns. Because of frequent/high percent of neurodevelopmental problems preterm contingent require continuing monitoring, evaluation in dynamically for early distincting mild problems.

**Key words:** prematurity, preterm newborn, low birth weight, long-term outcomes, cerebral palsy.

## РЕЗЮМЕ

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОРАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Кипиани Т.Б., Татишвили Н.А., Сирбиладзе Ц.В.

*Детская центральная больница им. М. Иашивили*

Недоношенность, по сей день, остается одним из риск-факторов смертности, болезней и последующих нарушений неврологического развития младенцев.

Недоношенными считаются новорожденные, рожденные при гестационном возрасте менее, чем 37 недель.

Наряду с увеличением количества новорожденных, родившихся с низкой гестацией, увеличивается также число поздних/отдаленных проблем неврологического развития. С этой точки зрения, популяция недоношенных детей заслуживает особого внимания, поэтому множество исследований проводится с целью изучения динамики их развития.

Целью нашего исследования явилась оценка отдаленных результатов неврологического развития (в возрасте 6-7 лет) недоношенных новорожденных и их сравнение с доношенной популяцией соответствующего возраста.

Наблюдались 94 недоношенных и 50 доношенных детей в неонатальном периоде и позднее - в возрасте 6-7-и лет. Нами использованы стандартное неврологическое исследование, шкалы определения моторных функций (GMFM и Towne), тест Равена для исследования когнитивной функции. В результате, среди недоношенных выявлен церебральный паралич в 15-и (16%) случаях, в контрольной группе – в 1-ом (2%) случае; диспраксионный синдром в 32-х (34%) случаях в группе недоношенных и 9-и (8%) – в контрольной группе.

Полученные данные позволяют заключить, что низкая гестация рождения представляет реальный риск-фактор для будущего неврологического развития.

Церебральный паралич и диспраксионный синдром по сравнению с контрольной группой значительно чаще встречаются среди новорожденных, имеющих низкую гестацию.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава*



## ОСОБЕННОСТИ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Пхакадзе И.Дж., Квачадзе Т.И., Турава Н.Г., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г.

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

По данным ВОЗ, цитомегаловирусная (ЦМВ, Cytomegalovirus) инфекция в настоящее время приобрела чрезвычайное распространение среди различных слоев и этнических групп населения. ЦМВ инфекция может протекать в острой, латентной, субклинической и хронической формах [5]. Проблема особенно актуальна среди женщин детородного возраста, так как инфекция у беременных может вызвать аборт, преждевременные роды, пре- и постнатальную смерть плода [11]. Специфические антитела против ЦМВ выявлены у 40% беременных в развитых и 100% - в развивающихся странах. Возбудители ЦМВ проникают через плацентарный барьер и вызывают повреждение фетоплацентарного комплекса [7]. Высокая частота инфекции обусловлена тем, что плод заражается как при первичной, так и при реактивированной ЦМВ инфекции беременных [12].

При наличии ЦМВ инфекции у беременных, у новорожденных наблюдаются поражения различных органов, в первую очередь поражается ЦНС, развиваются менингит, энцефалит, аномалии развития головного мозга, отставание в интеллектуальном развитии. Однако, данные об изменениях в плаценте при ЦМВ инфекции схематичны, скудны и несопоставимы с различной формой и степенью активности вируса в организме беременных.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования являлась оценка изменений фетоплацентарного комплекса и синцитиотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции с учетом данных как морфологии плаценты, так и активности антивирусных антител у беременных.

**Материал и методы.** Нами обследованы 70 беременных женщин, которым проведен иммуноферментный анализ (ИФА) Enzyme Linked Immunosorbent Assay – ELISA уровня антител IgG и IgM и avidного IgG в сыворотке крови с использованием тест-системы биотехнологической компании “Биосервис” – “ЦМВ-скрин” и немецкой фирмы “HUMAN”.

На основании полученных результатов, данный контингент был разделен на две группы: I (контрольная) – 20 здоровых беременных, у которых лабораторным методом исследования ЦМВ инфекция не выявлена и II (основная) группа – 50 беременных с клинико-лабораторно подтвержденной активной ЦМВ инфекцией. У 7-и (14%) беременных этой группы методом иммуноферментного ана-

лиза выявлены низкоавидные IgG антитела, что указывает на первичную ЦМВ инфекцию, а у 43-х (86%) беременных - высокоавидные IgG антитела, что характерно для реактивации латентной ЦМВ инфекции [3,12].

Для комплексного морфологического исследования образцы из центральных, параумбиликальных и краевых зон плаценты фиксировали в 4% растворе формалина на фосфатном буфере (pH=7,2) с добавлением сахарозы и заключали в парафин. Срезы толщиной в 5-8 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону.

Для электронно-микроскопического исследования материал обрабатывали согласно рекомендациям Милованова А.П., Курика Е.Г. в нашей модификации [2,4]. С этой целью из вышеуказанных зон брали образцы размером 1 мм<sup>3</sup> и фиксировали в жидкости, которая содержала растворы 0,25 % глутаральдегида и 2 % формальдегида, промывали путем добавления 0,25 М сахарозы и 2 М MgSO<sub>4</sub>. Окончательно фиксировали в 2% растворе OsO<sub>4</sub> на том же буфере, заключали в смесь эпонаральдита. Ультра-тонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert Ultracut OmU - 3 (Австрия), контрастировали цитратом свинца и 0,5% водным раствором уранилацетата. Материал изучали и фотографировали в электронном микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении прибора 70-90 кВт.

Морфометрически изучались следующие структурные элементы плаценты: терминальные ворсины (stroma, капилляры, эпителий, синцитиальные узлы, синцитиокапиллярные мембраны), пространство между ворсинами, а также фибриноид пространства между ворсинами. Забор и обработка материала, а также морфометрия плаценты проводились по алгоритму, разработанному экспертами Научного совета по морфологии человека [1].

**Результаты и их обсуждение.** Из 50-и беременностей родами завершились 44; у 6-и беременных произошел самопроизвольный аборт. В 36-и случаях роды протекали физиологически, в 8-и случаях применено кесарево сечение. В 3-х случаях произошла антенатальная смерть плода – мертворождение, а в 2-х случаях смерть наступила в раннем неонатальном периоде. В 5-и случаях имела место первичная ЦМВ инфекция. Вес новорожденных колебался в пределах 900,0-4200,0 г, длина - от 28 до 51 см (таблица 1).

Таблица 1. Исход беременности при первичной и реактивированной латентной ЦМВ инфекциях

	Первичная ЦМВ инфекция (n=7)		Реактивированная латентная ЦМВ инфекция (n=43)	
	n	%	n	%
Своевременные роды	1	14,2	24	55,8
Преждевременные роды	5	71,6	13	32,5
Самопроизвольный выкидыш	1	14,2	5	11,6
Аntenатальная смерть	3	42,8	0	0
Смерть новорожденного в раннем неонатальном периоде	2	28,5	1	2,3

При активной ЦМВ инфекции в плодной части из всех изученных образцов плаценты выявились ворсины хориона на разных стадиях зрелости; отмечались чрезмерное развитие терминальных ворсин, а также области с эмбриональными, зрелыми и промежуточными, вторичносклерозированными ворсинами. Незрелые ворсины отличались неправильной формой, большим размером и рыхлой стромой. Такие ворсины были слабо васкуляризованы, в их строме обнаруживались клетки Хофбауэра. Нередко отмечались сужение межворсинчатых пространств, склеивание ворсин с избыточным отложением фибрина в межворсинчатом пространстве. Большое количество вторичных незрелых ворсин указывало на нарушение развития хориона. Эту же тенденцию подтверждало появление синусоидальных капилляров под эпителием трофобластов. Некоторые подобноизмененные терминальные ворсины частично или полностью были подвержены дистрофическим изменениям.

Со стороны плодной части плаценты просвет кровеносных капилляров был расширен, в них наблюдались стаз, агрегация и адгезия эритроцитов на поверхности эндотелия. В прилежащих участках хориона отмечались фокусы некроза и гомогенизации структур, а также участки полного отрыва и слущивания ворсин (рис. 1).

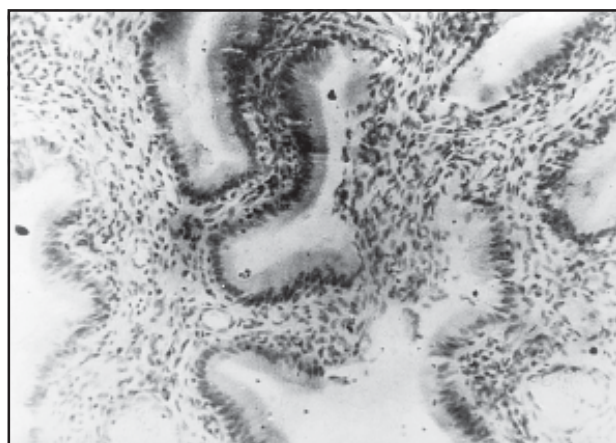


Рис. 1. Плацента при активной ЦМВ инфекции. Обильные очаги некроза эпителия ворсин, дезорганизация стромы ворсин, многочисленные клетки воспалительного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином, X170

В децидуальной части также наблюдаются изменения в виде обширных очагов кровоизлияний и некроза (рис. 2), на этом фоне выявились характерные крупные клетки с гиперхромными ядрами, окруженные светлым венчиком, т.н. феномен "глаз совы". При этом строма ворсин была фуксинофильной по окраске методом ван Гизона.

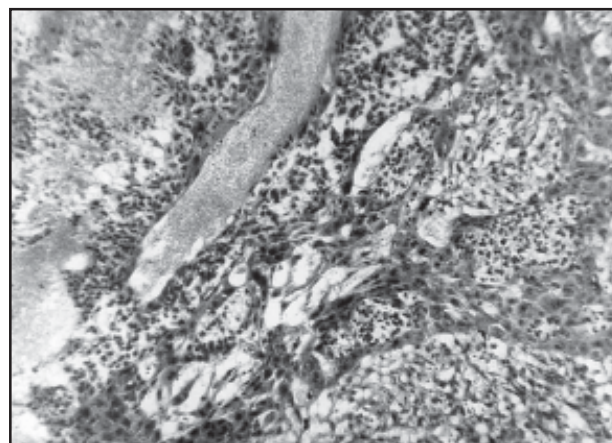


Рис. 2. Децидуальная часть плаценты при активной ЦМВ инфекции. Очаги кровоизлияний и гомогенизации ткани, картина продуктивного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином, X170

Активная ЦМВ инфекция индуцирует изменения по типу продуктивного воспаления, что подтверждается наличием в септах хориона гигантских клеток с одним гиперхромным ядром с базофильными включениями.

Одним из признаков продуктивного воспаления является также наличие в строме лимфоидно-клеточной инфильтрации, очагового или диффузного склероза и гиалиноза стромы (рис. 3). Параллельно наблюдалось увеличение числа таких маркеров тканевой гипоксии плаценты, как синцитиально-капиллярные узлы.

Исследование ультраструктуры этих участков выявило изменения, эквивалентные гистологическим. В частности, со стороны наружной поверхности плазматической мембраны синцитиотрофобласта имелось множество отростков, часть которых располагалась свободно, а часть была ограничена лишь разрыхленной мембраной, что создавало впечатление отрыва, либо отслоения ворсинок.

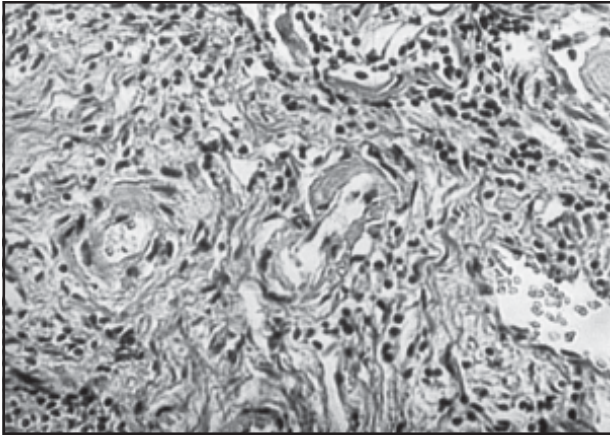


Рис. 3. Плодная часть плаценты при активной ЦМВ инфекции. Лимфоидно-клеточная инфильтрация и очаги склероза в строме ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, Х340

Ядра синцитио- и цитотрофобласта резко отечны, зернистая эндоплазматическая сеть содержит небольшое количество рибосом; площадь, занятая мембранами гладкой эндоплазматической сети увеличена.

Ретикулярные волокна в составе базальной мембраны эпителия трофобластов гомогенизированы, между ними обнаруживались фибриноподобные включения. В некоторых капиллярах наблюдалось отслаивание эндотелиоцитов с обнажением базальной мембраны; вокруг таких капилляров - плазморрагия и эритродиapedез.

Необходимо также отметить, что при активной ЦМВ инфекции изменения затрагивали гладкий цитотрофобласт: встречались незрелые фибриллы коллагена, участки фокального некроза, плазморрагии и эритродиapedеза.

При морфометрическом исследовании плаценты в 41-ом случае из 50-и (82%) выявлялись различные варианты незрелости плаценты (таблица 2), в частности, увеличение количества ворсин и синцитиальных узлов, включений фибрина в межворсинчатом пространстве с одновременным уменьшением количества капилляров стромы. Результатом подобной перестройки явилось уменьшение толщины синцитиокапиллярной мембраны, гидрофильность и отек стромы, по сравнению с нормой.

Таблица 2. Количественные данные плаценты беременных при активной ЦМВ инфекции

Структурные компоненты плаценты	Контрольная группа - здоровые беременные (n=20) (M±m)	Беременные с активной ЦМВ инфекцией (n=50) (M±m)
Строма ворсинок (мкм)	8,11±0,12	14,7±0,3
Количество капилляров ворсин	27,3±0,21	13,5±0,2
Толщина синцитиокапиллярных мембран (мкм)	10,19±0,15	4,5±0,23
Цитоплазма синцитиума	6,7±0,12	3,5±0,02
Ширина пространств между ворсинами (мкм)	51,1±0,7	42,2±0,7
Ширина фибриноид, пространство между ворсинами (мкм)	2,1±0,01	6,2±0,2
Количество синцитиальных узлов	1,47±0,2	2,3±0,15

Основными этапами анализа являлись обследование и оценка состояния новорожденных, родившихся от матерей с активной ЦМВ инфекцией. Противовирусные IgM антитела были обнаружены у 10-и новорожденных.

Вертикальная трансмиссия при активной первичной ЦМВ инфекции матери составила, по нашим данным, 25%. Следует отметить, что с врожденной инфекцией родились 4 новорожденных от матерей с реактивированной ЦМВ инфекцией, следовательно, вертикальная трансмиссия наблюдалась в 13,8 % случаев.

Признаки заболевания у новорожденных полностью совпадали с наличием и активностью антивирусных антител в организме матери, а также в сыворотке крови новорожденных. Изменения в плодной части плаценты по типу продуктивного хориоамнионита и хориовиллюозита, описанные выше, указывают на вовлечение иммунной системы плода в ответную реакцию, кото-

рая, со своей стороны, способствует внутриутробной задержке роста, а именно низкой массе тела и преждевременным родам.

Так, масса новорожденных, родившихся от матерей с активной ЦМВ инфекцией, была намного меньше (2420±202 гр.), чем у новорожденных, родившихся от здоровых матерей. Низкая масса новорожденных обусловлена ЦМВ инфекцией и высокой частотой преждевременных родов у этих женщин (71,6%). Согласно исследованиям с использованием PCR метода [6-10], время матери, инфекция маточно-плацентарной системы и поражение плодных частей плаценты являются прямым показателем поражения плода при первичной активной ЦМВ инфекции у матери.

В полном соответствии с этим, из 10-и новорожденных, родившихся с врожденной ЦМВ инфекцией, в 3-х случаях отмечена ранняя неонатальная смерть, у ос-

тальных новорожденных выявились клинические признаки ЦМВ инфекции.

Таким образом, можно утверждать, что при различных клинических вариантах ЦМВ инфекции у беременных (первичной и реактивированной) выявляется картина поражения плаценты, включая морфологические признаки продуктивного воспаления в структурах хориона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. - М.: 1999.
2. Милованов А.П., Курик Е.Г. Морфометрия вневорсинчатого цитотрофобласта при невынашивании беременности // Архив патологии. - 1990 - N11. - С. 26-30.
3. Цагарели З., Твалавадзе Ш., Ультраструктура цитотрофобласта и синцитиокапиллярных мембран при экспериментальной алкогольной интоксикации // GMN. - 2004. - N 7-8. - С. 48-54.
4. Turava N., Tsagareli Z., Gogiasvili L., Dzadzamia D. Morphological evolution of fetoplacental complex during urogenital clamidiosis and cytomegalovirus (CMV) infection // Exp. and Clinical Medicine. - 2006. - N 1(26). - P. 45-47.

5. Daniel Y., Gill I., Peyrser M.R., Lessing J.B. Congenital cytomegalovirus infection // J. Obstet Gynecol. Reprod Biol. - 1995. - N63. - P. 7-16.
6. Hwei-San loh, Mohd-Azmi Mohd-Lila, Sheikh-Omar Abdul-Rahman and Lik-Jun Kiew // Virology Journal. - 2006. - N3. - P. 42.
7. Kumazaki K., Ozono K., Yahara T., Wada Y., Suehara N., Takeuchi M., Nakayama M. Detection of cytomegalovirus DNA in human placenta // J. Med. Virol. - 2002. - N68. - P. 363-369.
8. Pereira L., Maidji E., McDonagh S., Genbacev O., Fisher S. Human cytomegalovirus transmission from the uterus to the placenta correlates with presence of pathogenic bacteria and maternal immunity // J. Virol. - 2003. - N77. - P. 13301-14.
9. Pereira L., Maidji E., McDonagh S., Tabata T. Insights into viral transmission at the uterine-placental interface // Trends Microbiol. - 2005. - N13 - P. 164-74.
10. Revello M.G., Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection // J. Clin. Virol. - 2004. - N29. - P. 71-83.
11. Satosar A., Ramirez N.C., Bartholomew D., Davis J., Nuovo G.J. Histological correlates of viral and bacterial infection of the placenta associated with severe morbidity and mortality in the newborn // Human Pathology. - 2004. - vol. 35. - N5.
12. McDonagh S., Maidji E., Chang H.-T., Pereira L. Patterns of human cytomegalovirus infection in term placentas: a preliminary analysis // J. of Clin. Virology. - 2006. - N35. - P. 210-215.

## SUMMARY

### THE PLACENTAL HISTO- AND ULTRASTRUCTURE PECULIARITIES DURING THE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT

**Pkhakadze I., Kvachadze T., Turava N., Gogiasvili L., Tsagareli Z.**

*A. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia*

Object of the investigation – estimation of changes of the fetoplacental complex and syncytiotrophoblaston based on the placental morphology and the activity of the antiviral antibodies in expectant mothers.

The work is based on findings from 50 expectant mothers with cytomegalovirus (CMV) infection – 43 with reactivation of the latent infection according to the data of high avid IgG (86%) and 7 with primary active CMV infection according the level of the low avid IgG (14%). 20 healthy expectant

mothers were included in the control group.

It was shown that the active primary and reactivated CMV infection accompanied by the drawing in pathologic process the chorion structures in a productive inflammation – chorionamnionitis and choriovillitis manner, which testify to drawing the fetus immune system in reciprocal reaction with subsequent intrauterine growth retardation.

**Key words:** CMV infection, human placenta, morphology.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

**Пхакадзе И.Дж., Квачадзе Т.И., Турава Н.Г., Гогиашвили Л.Е., Цагарели З.Г.**

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

Целью исследования явилась оценка изменений фетоплацентарного комплекса и синцитиотрофобласта при цитомегаловирусной инфекции с учетом структурных изменений плаценты и активности противовирусных антител в организме матери.

Работа основана на данных исследования 50-и беременных женщин с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, из них 43 – с реактивацией латентной инфекции по данным высокоавидных IgG (86%), и 7 беременных - с первичной активной ЦМВ инфекцией по уровню низкоавидных IgG (14%).

20 здоровых беременных составили группу сравнения.

Выявлено, что активная первичная и реактивированная ЦМВ инфекция сопровождается поражением структур хориона по типу продуктивного воспаления - хориоамнионита и хориовиллюзита, что свидетельствует о вовлечении иммунной системы плода в ответную реакцию с последующей внутриутробной задержкой его развития.

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

## ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБА

Галогре А.Г., Горгошидзе Г.Г., Дгебуадзе М.А., Мосидзе Т.Г.

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

Вопросу заживления десны после травмы или экстракции зуба посвящены многочисленные исследования [1,2,9-12], согласно которым основными этапами регенерации слизистой оболочки поврежденного участка являются образование сгустка крови с последующим формированием полноценного многослойного эпителия. Процесс характеризуется как гипертрофией, так и гиперплазией клеточных и тканевых элементов.

Одним из этапов заживления раны десны после удаления зуба является заполнение дефекта новообразованным эпителием; под эпителием происходит репарация соединительной и костной ткани. Нарушение защитных функций многослойного эпителия приводит к дистрофии субэпителиальных структур с развитием гиперкератоза и акантоза [4,8].

Изучение соотношения клеточных популяций, их роли в репарации мягких тканей десны имеет несомненное теоретическое и практическое значение, что, по сей день, не проводилось с оценкой митотической активности.

Целью исследования явилось установление морфологических изменений многослойного плоского эпителия десны с учетом морфометрических проявлений клеточной гипертрофии и гиперплазии.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 45-и беспородных, половозрелых белых крысах - самцах, в возрасте 2-3 месяца, массой тела 120-160 г. Животные находились в обычных условиях вивария маленькими группами (по 5 животных в каждой). Рацион животных соответствовал норме, рекомендованной Западнюком В.И. и соавт. [5].

За час до начала опыта животные переводились в лабораторию с целью адаптации к лабораторным условиям (температура, влажность, освещение). Эксперименты проводились в первой половине дня. Животные были разделены на две группы: I группу составили 10 животных без оперативного вмешательства, которые провели 14 дней в вивариуме в условиях карантина; II группу составили 35 животных, которым провели экстракцию трех верхних основных зубов с предварительным отслаиванием всех тканей в области шейки зуба, рану зашивали шелковыми нитками.

Все болезненные процедуры проводили обезболиванием. Животных забивали внутривенной инъекцией гексенала 300 мг/кг спустя 12-24 часов, на 3, 5, 14, 28 и 45-ые дни опыта, по 5 особей на каждый срок наблюдения.

Из слизистой десны брали кусочки размером 3-4X8-10 мм с одного и того же места: у экспериментальных животных с области заживающей раны десны передних зубов, у контрольных – с области, прилегающей к десне верхних основных зубов.

Материал фиксировали в 10% растворе формалина, заключали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы, окрашенные реактивом Шиффа, использовали для количественной и качественной оценки клеточного содержания собственно слизистой оболочки десны. Подсчитывали количество фигур митозов (профаза, метафаза, анафаза, телофаза) в базальных и шиповидных клетках эпителиального регенерата, количество двуядерных клеток в шиповидном слое, в 3-5-и срезах, расположенных на расстоянии 25-30 мкм и количество отмирающих клеток (пикноз, кариолизис) в 5 000 клетках.

Подсчет проводили с помощью бинокулярного микроскопа (ОК X 7, ОБ X 90), в окуляре которого помещалась диафрагма 4X4 мм. Определялся митотический коэффициент (МК), коэффициент двуядерных клеток шиповидного слоя (КДК), коэффициент отмирания ядер (КОЯ). Результаты выражали в процентах.

Данные обрабатывали статистическим методом с помощью программы Microsoft Excel. Различия между опытом и контролем определяли с помощью критерия Стьюдента (t), при возможности случайного отклонения  $p < 0,015$ .

**Результаты и их обсуждение.** Спустя 12 часов после операции по удалению всех трех верхних основных зубов, с левой стороны у крыс начинается врастание эпителия от краев раны в существующий дефект и постепенное его заполнение. На препаратах, окрашенных реактивом Шиффа, очевидно, что субэпителиально активно образуется соединительная ткань и дефект заполняется регенерирующей костной тканью.

На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, эпителиальный регенерат имеет клиновидную форму, которая обусловлена удлинением эпителиальных клеток по направлению к дефекту. Спустя 14 дней после операции удаления зуба в зоне раны наблюдаются крупные базальные и шиповидные эпителиоциты, плотно прилегающие друг к другу. Клетки зернистого слоя приобретают характерную конфигурацию ядра.

Данные литературы о локализации митозов в эпителиальных слоях десны противоречивы. Балябин А.А. [3] изучал патологически измененную десну человека и отмечал наличие митозов в базальном слое, а также во всех клеточных рядах шиповидного слоя. Галанкин В.Н.

и соавт. [4] отмечают наличие митозов в зернистых клетках. Наши эксперименты выявили, что большинство митозов расположены в клетках нижних рядов базального и шиповидного слоев; в верхних рядах зернистого и шиповидного слоев митозы не обнаружены. Большинство митозов расположены в виде "гнезд" – по несколько митозов в эпителиальном слое.

В базальном слое регенерирующего эпителия десны спустя 12 часов после проведения операции по удалению зуба видны митозы (таблица 1), а спустя сутки митотическая активность повышается на 22%, достигая 17,62% и удерживает свое значение до 14-го дня наблюдения.

Таблица 1. Показатели митотической активности и отмирания ядер в базальном слое многослойного плоского эпителия десны крыс после операции удаления зуба

Сроки наблюдения и группы животных		Митотический коэффициент		Коэффициент отмирания ядер	
		М±m	р	Мm	р
12 часов	опыт	18,10±1,25	0,11*	2,86±0,32	0,631*
	контроль	15,40±1,49		3,26±0,76	
1-й день	опыт	17,62±0,22	0,015	6,40±0,40	0,7*
	контроль	14,42±0,20		6,52±0,15	
3-й день	опыт	26,64±0,37	0,015	8,32±0,52	0,005
	контроль	18,00±0,48		5,84±0,35	
5-й день	опыт	22,84±0,25	0,015	7,76±0,16	0,005
	контроль	15,76±0,13		7,00±0,13	
14-й день	опыт	19,26+/-0,59	0,015	6,38±0,58	0,303*
	контроль	15,36±0,22		7,08±0,34	
28-ой день	опыт	13,92±0,10	0,7*	6,28±0,28	0,565*
	контроль	13,50±0,13		6,78±0,43	
45-й день	опыт	13,76±0,10	0,394*	6,66±0,07	0,394*
	контроль	13,58±1,14		6,56±0,07	

примечание: \* - недостоверность различий с контролем

В базальном слое на 3-й день эксперимента нами выявлено максимальное количество митотически делящихся клеток, МК достигает 26,64%, увеличение составляет 48% по отношению к контролю, на 5-й день он составляет 22,84%, увеличение на 45%. С 28-го дня в базальном слое митотическая активность уменьшается и равняется контролю.

В шиповидных клетках увеличение митотической актив-

ности обнаруживается уже спустя 12 часов после операции и достигает 5,74%, что выше контрольного значения на 54%. В шиповидном слое максимальная митотическая активность имеется на 3-й день, когда МК увеличен на 79%, от 4,70% (контроль) до 8,4%. На 5-й день увеличение составляет 85% от 3,86 (контроль) до 7,18% (таблица 2). Повышение митотической активности в шиповидном слое удерживается до 5-го дня, с 14-го дня МК уменьшается и равняется контролю.

Таблица 2. Показатели митотической активности, отмирания ядер и количества двуядерных клеток в шиповидном слое многослойного плоского эпителия десны крыс после операции удаления зуба

Сроки наблюдения и группы животных		Митотический коэффициент		Коэффициент двуядерных клеток		Коэффициент отмирания ядер	
		М±м	р	М±м	р	М±м	р
12 часов	опыт	5,74±0,56	0,017*	11,80±0,69	0,015	2,78±0,39	0,347*
	контроль	3,72±,38		3,00±0,20		2,18±0,41	
1-й день	опыт	7,26±0,07	0,015	13,14±0,73	0,015	4,00±0,19	0,172*
	контроль	4,96±0,14		3,53±0,64		4,48±,30	
3-й день	опыт	8,40±0,16	0,015	8,38±0,66	0,015	5,44±0,16	0,015
	контроль	4,70±0,20		3,74±0,32		3,42±0,23	
5-й день	опыт	7,18±0,32	0,015	7,42±0,25	0,015	5,52±0,18	0,59*
	контроль	3,86±0,12		3,94±0,25		5,04±0,11	
14-й день	опыт	4,12±0,19	0,148*	6,42±0,08	0,015	4,26±0,52	0,394*
	контроль	3,52±0,31		3,94±0,12		4,28±0,56	
28-ой день	опыт	3,86±0,41	0,631*	6,16±0,26	0,015	4,40±0,46	0,772*
	контроль	3,66±0,10		3,98±0,06		4,58±0,41	
45-й день	опыт	3,76±0,09	0,447*	5,00±0,31	0,303*	4,60±0,08	0,504*
	контроль	3,68±0,05		4,60±0,27		4,50±0,10	

примечание: \* - недостоверность различий с контролем

Одновременно с процессом деления клеток (митоз) происходит процесс отмирания ядер. Оценка восстановления ткани и скорости эпителизации проводится в зависимости от того, насколько пролиферация превалирует над процессом отмирания ядер.

Так, по нашим данным, в базальном слое КОЯ повышается только на 3-й день эксперимента, одновременно с максимальной митотической активностью. В это время рост КОЯ составляет 43% и достигает 8,32% (в контроле 5,84%). На 5-ый день КОЯ также увеличен и составляет – 11%. В шиповидном слое пикнотические ядра расположены во всех рядах, КОЯ увеличен также на 3-й день аналогично базальному слою - на 59% и составляет 5,44%, на 5-й день повышение КОЯ (10%) сохраняется.

Следовательно, в герминативном слое уровень суммарного показателя КОЯ свидетельствует об активной воспалительной реакции, организации детрита. На других сроках эксперимента (14-45 дней) достоверного увеличения КОЯ не отмечается, выявлен лишь некоторый избыток КОЯ в контроле по сравнению с экспериментом. С целью изучения процессов гипертрофии и гиперплазии эпителия нами подсчитано количество двуядерных клеток шиповидного слоя. Повышение этого показателя подтверждает наличие активного восстановительного процесса в десне, особенно, внутриядерных транскрип-

ционных процессов [7]. Так, коэффициент двуядерных клеток (КДК) шиповидного слоя спустя 12 часов после операции, увеличился в 3,9 раз от 3,00% в контроле до 11,80% и оставался увеличенным до 5-го дня опыта. В дальнейшем этот показатель равнялся контролю (рис.).

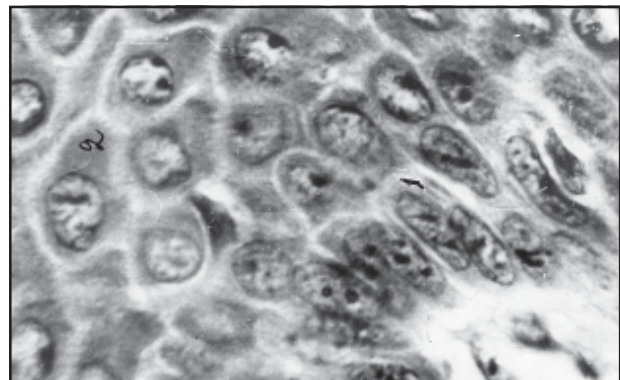


Рис. Участок слизистой оболочки десны крысы на 5-й день после удаления зуба. Представлены двуядерные крупные клетки шиповидного слоя (1), в зернистых клетках ядро приобретает характерную ориентацию (2). Окраска гематоксилином и эозином. ОБ X 90., ОК X 10

Таким образом, полученные данные по пролиферации и отмиранию клеток эпителия десны дают право заключить, что заполнение тканевого дефекта после экстрак-

ции зуба происходит за счет усиления митотической активности (53%) герминативного слоя, в частности, за счет пролиферации клеток. Одновременно, несмотря на повышение КОЯ до 46%, число делящихся клеток было преобладающим, что и обеспечило репарацию многослойного плоского эпителия десны в области раны.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ა. გალოგრე, ღრძილის ღორწოვანი გარსის ალდგენითი პროცესების შეფასება ღრძილის დაზიანების სხვადასხვა მოდელზე: ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. კანდ. – თბ.: 2002. – 48 გვ.
2. მ. ფხალაძე, ღრძილის ღორწოვანი გარსის რბილი ქსოვილების უჯრედულ პოპულაციათა ულტრასტრუქტურა ექსპერიმენტული გინგივიტის დროს: ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. კანდ. – თბ.: 2002. – 48 გვ.
3. Балябин А.А. Патологическая анатомия острых гнойных инфекций различной этиологии и локализации // Арх. Патологии. - 1978. - N7. - С. 39-43.
4. Галанкин В.Н. Токмаков А.М. и соавт. О функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов крови больных флегмонами челюстно-лицевой области // Арх. Патологии. - 1978. - N9. - С. 39-43.
5. Западнюк В.И. К вопросу о возрастной периодизации лабораторных животных. // В кн.: Геронтология и гериатрия. –

Киев: 1971. - С. 433-438.

6. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Шаповалов В.Д. Ультраструктурная характеристика кровеносных сосудов микроциркуляторного русла десны при хроническом пародонтите // Арх. Патологии. – 2002. - N2. - т. 64. - С. 45-49.
7. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Шаповалов В.Д., Лусс Л.В., Ильина Н.И. Ультраструктурные аспекты клеточных популяций мягких тканей при хроническом воспалительном процессе // Арх. Патологии. - 2001. - N6. - т. 63. - С. 15-21.
8. Haeri A., Serio F.G. Mucogingival surgical procedures: a review of the literature // Quintessence Int (England). – 1999. – N 30(7). - P. 475-478.
9. Silvestri M., Sartori S., Rasperini G. et al. Comparison of intrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane // J. Clin. Periodontol (Denmark) - 2003. – N 30(5). - P. 38-936.
10. Simain-Sato F., Lahmouzi J., Kalykakis G.K. et al. Culture of gingival fibroblasts on bioabsorbable regenerative materials in vitro // J. Periodontol (Unaited States). - 1999. – N 70(10). - P. 1234-1239.
11. Wang H.L., Carroll W. J. Using absorbable collagen membranes for guided tissue regeneration, guided bone regeneration and treat gingival recession // Compend Contin. Educ. Dent. (USA). – 2000 – N 21(5). – P. 399-402.
12. Wiberg M., Hazari A., Ljungberg C. et al. Sensor recovery after hand reimplantation: a clinical, morphological and neurophysiological study in humans // Scand. J. Plast Reconstr. Surg. Hand Surg. (Sweden). - 2003. – N 37(3). - P. 163-173.

## SUMMARY

### THE PECULIARITY OF THE REGENERATION OF THE GINGIVAL MUCOSA AFTER THE OPERATION OF THE TOOTH EXTRACTION

Galogre A., Gorgoshidze G., Dgebuadze M., Mosidze T.

*A. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia*

The indices of the mitotic activity, the quantity of the double-nucleated cells and the dying nucleus coefficient in the basal and spinous layers of the rat multilayer flat epithelium after the extraction a tooth were studied.

The experiments were carried out on 45 nonlinear white mature rats - males.

After peeling the gingiva around the dental neck we extract three basal teeth.

In the epithelial regenerates we counted amount of the mitotic figures (prophase, metaphase, anaphase, telophase) in the basal

and spinous cells, double-nucleated cells in the spinous layer and the number of the dying nucleus (picnosis, karyolysis) among 5 000 cells.

It was established that the tissue defect was filled up owing to the intensification of the mitotic activity in the germinative layer, namely, dew new cells generation. In spite of the rise the quantity of dying nucleus, the number of the dividing cells exceeds the number of the dying owns, what provides the reparation of the multilayer flat gingival epithelium in the region of the wound.

**Key words:** gingival mucosa, extraction the tooth, regeneration, mitotic activity, the dying nucleus.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБА

Галогре А.Г., Горгошидзе Г.Г., Дгебуадзе М.А., Мосидзе Т.Г.

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

Изучены показатели митотической активности, количество двуядерных клеток и коэффициент отмирания ядер в базальном и шиповидном слоях многослойного плоского эпителия крыс после операции удаления зуба.

Опыты проведены на беспородных, половозрелых белых крысах-самцах. Животным проводили экстракцию трех основных зубов с предварительным отслаиванием всех тканей в области шейки зуба.



Считали количество фигур митозов (профаза, метафаза, анафаза, телофаза) в базальных и шиповидных клетках эпителиального регенерата, количество двуядерных клеток в шиповидном слое и количество отмирающих ядер (пикноз, кариолизис) в 5 000 клетках.

Установлено, что заполнение тканевого дефекта происходит за счет усиления митотической активности, в

частности, возникновения новых клеток. Несмотря на повышение количества отмирающих ядер, число делящихся клеток оказалось больше, что и обеспечило репарацию многослойного плоского эпителия десны в области раны.

*Рецензент: д.м.н., проф. Л.Е. Гогиашвили*

*Научная публикация*

## ОЦЕНКА СПРОСА НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА КУТАИСИ НА НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Хмелидзе М.Г., Эриашвили В.М., Абуладзе Н.Б., Дугашвили Н.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра социальной и клинической фармации*

В нынешних условиях анализ и оценка рынка проводится с применением маркетинговых методов, так как они позволяют характеризовать не только различные субъекты, но и их взаимовлияние и взаимозависимость.

Наиболее распространенными методами сегментации являются методы группировки по одному или нескольким признакам и метод многомерного структурного и статистического анализа. В качестве принципов группировки чаще всего используются географический, демографический, социально-экономический и психографический [10]. Существуют однородные группы потребителей, характерным для каждой из них типом потребительского поведения, которые с помощью многомерной статистики могут быть лучше охарактеризованы и проанализированы.

При сегментировании по географическому признаку необходимо учитывать расположение района, численность и плотность населения.

Демографические критерии включают особенности отдельных людей или групп людей и нередко используются для базовой, т.н. первоначальной сегментации. К ним относятся: возраст, пол, уровень образования, семейное положение и др.

Социально-экономические критерии, в основном, подразумевают такие аспекты как социальная группа, к

которой относится потребитель, форма использования товара и ряд личностных характеристик.

Предпочтение, отдаваемое той или иной марке, мотивация выбора при покупке, ряд поведенческих особенностей присущи разряду психографических критериев.

Предметом маркетинговых исследований может явиться как ассортимент лекарственных средств, так и их потребители, которые также характеризуют рынок [1,3].

При изучении фармацевтического рынка, использование данных методов позволяет определить роль и значение промежуточных потребителей, т.е. врачей, которые выполняют значимую роль при формировании спроса и моделировании потребления на рынке ряда лекарственных средств. Считается, что именно присутствие промежуточных потребителей отличает фармацевтический рынок от других видов рынков и услуг, сказанное особенно применительно к рынку рецептурных лекарств [4,5,10].

Целью нашего исследования явилось подробное изучение сегмента рынка потребителей нестероидных противовоспалительных лекарственных средств г. Кутаиси, определение основных приоритетов их лекарственного обеспечения.

**Материал и методы.** Для выполнения основной цели мы использовали сегментирование (сегментацию) рын-

ка, являющееся одним из направлений маркетинговых исследований.

Сегментация - это метод выявления различий в изучаемых объектах на основе определенных признаков [2,6,7].

В литературе известны и другие определения, в частности, сегментирование рынка - это выделение групп и типов потребителей и потребления в маркетинге [8,9].

Сегментация рынка - это разделение общества или предлагаемого товара на различные категории и определение конкретных групп потребителей, имеющих сходные предпочтения и одинаково реагирующих на предложенный продукт или виды маркетинговой деятельности (реклама, методы сбыта и др.) [7].

Целевой сегмент представляет однородную группу потребителей, обладающих схожими потребительскими и покупательскими привычками и отношением к товару или услугам.

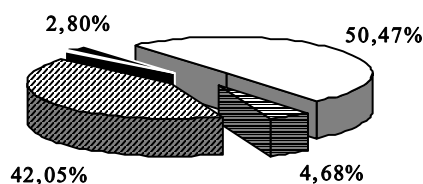
**Результаты и их обсуждение.** В тестировании приняли участие 107 респондентов, из них 93 женщины и 14 мужчин. Возраст опрошенных колебался в пределах от 20 до 60 лет и выше. Большинство из них (43 респондента) были с высшим образованием, остальные - со среднетехническим (22 респондента) и средним (20 респондента).

При опросе были поставлены вопросы различного характера. Результаты анализа представлены на диаграммах.

Большинство респондентов (51,4%) информацию о новых лекарственных средствах получают с помощью рекламы. Источником информации являются также врачи (23,37%) и сотрудники аптек (23,37%). Показатель остальных средств составил всего лишь 1,86% (диаграмма 1).



Диаграмма 1. Результаты тестирования респондентов с учетом источников информации



- престиж и надежность фирмы-производителя
- ▨ хорошая аннотация и дизайн
- ▩ страна-производитель
- невозможность приобретения известных аналогов

Диаграмма 2. Факторы, влияющие на выбор и покупку новых лекарственных средств

На диаграмме 2 показано, что на выбор и приобретение новых лекарственных средств, в основном, влияют престиж, надежность фирмы-производителя (50,47%) и страна-производитель (42,05%). Меньшее количество респондентов обращает внимание на аннотацию и дизайн (4,68%), некоторые (2,8%) жалуются на невозможность приобретения известных аналогов (диаграмма 2).

Результаты опроса респондентов по вопросу - каким лекарственным средствам (импортным или отечественным) они отдают предпочтение, представлены на диаграмме 3.

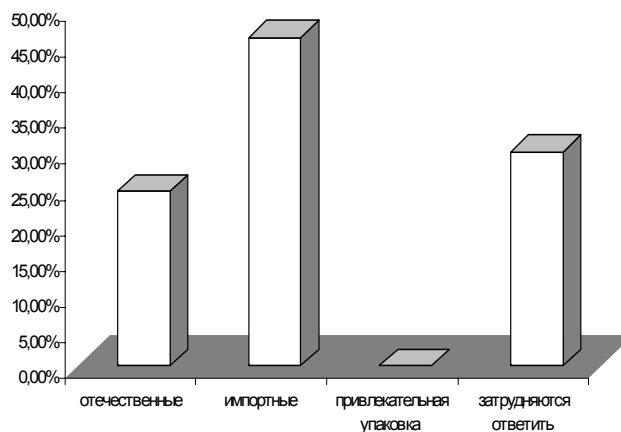


Диаграмма 3. Показатели опроса с учетом потребления импортных и отечественных препаратов

Население предпочтение отдает импортным лечебным средствам (45,79%), а в меньшей степени - отечественным (24,3%). Почти треть опрошенных (29,9%) затрудняются ответить на этот вопрос. Привлекательная упаковка лекарственных средств в решении приобретения медикамента значительной роли не играет (диаграмма 3).

Данные диаграммы 4 указывают, что большинство опрошенного населения (57% респондентов) цены медикаментов воспринимает как реальные. Однако, следует

отметить, что цены реальны для тех респондентов, которые, в основном, приобретают дешевые лекарственные средства (аспирин, парацетамол, индометацин и др.) (диаграмма 4).

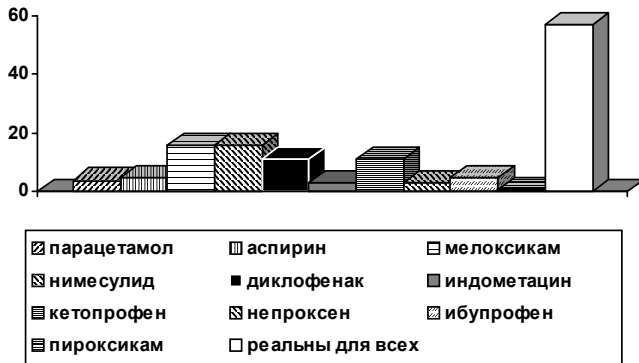


Диаграмма 4. Показатели реальности цен на медикаменты

Население чаще потребляет парацетамол (41 респондент), аспирин (15 респондентов) и индометацин (16 респондентов), реже - мелоксикам (2 респондента) и напроксен (2 респондента).

Подавляющее большинство опрошенных (91,58%) считает, что цены на медикаменты должно регулировать государство.

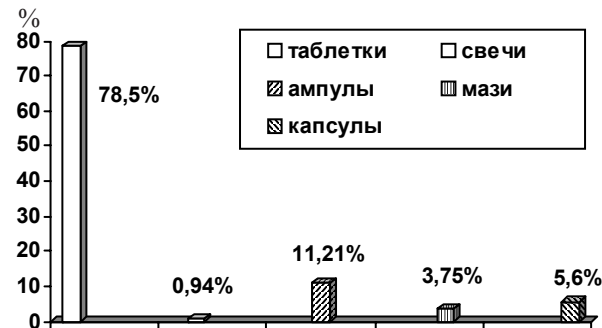


Диаграмма 5. Лекарственные формы, чаще применяемые респондентами

Из данных диаграммы 5 явствует, что население из лекарственных форм больше всего использует таблетки (78,5%). Меньший спрос констатирован на медикаменты в ампулах (11,21%), капсулах (5,6%), в виде мазей (3,75%) и свечей (0,94%) (диаграмма 5).

Анализ данных опроса населения выявил, что нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) чаще применяются при суставных патологиях (34 респондента), меньше - при воспалениях (10 респондентов) и при болях (7 респондентов). На этот вопрос затрудняется ответить большинство респондентов (56 респондентов).

Из побочных явлений респонденты чаще других называ-

ют раздражение желудочно-кишечного тракта - 45,79%, аллергии - 15,89% и другие явления - 15,89%. Следует отметить, что 22,43% респондентов не отмечают никаких побочных явлений.

На основании изучения и анализа маркетинговых потребностей 107 респондентов, использующих НПВС, выявлены наиболее часто применяемые препараты.

Проанализированы факторы, влияющие на спрос препаратов; существенными факторами выбора оказались цена и качество, престиж фирмы и страны-производителя препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Армстронг Г., Котлер Ф. Введение в маркетинг. Пер. с англ. - 5-е издание. - Изд. Дом "Вильямс": 2000. - С. 640.
2. Данько Т.П., Скоробогатых И.И. Количественные методы анализа в маркетинге. - Изд: Издательский дом "Питер". - 2005. - С. 384.
3. Джеймс Барри Дж. Настольная книга по фармацевтическому маркетингу. - Изд. "Литтерра": 2005 - 170 с.
4. Голубков Е.П. Маркетинговые исследования товара // Маркетинг в России и за рубежом. - 1999. - N4. - С. 74.
5. Максимкина Е.А., Лоскутова Е.Е., Дорофеева В.В. Конкурентоспособность фармац-ой организации в условиях рынка. - М.: МЦФЭР. - 1999. - С. 256.
6. Максимкина Е.А. Маркетинговые исследования ассортимента психотропных препаратов: Автореф. дисс... канд. фарм. наук. - М.: 1993. - С. 145.
7. Попов Е.В. Сегментация рынка // Маркетинг в России и за рубежом. - 1999. - N2. - С. 22.
8. Пучинина Т.Н., Маргунов В.А. Борьба за кошелек. Основы маркетинга фарм. Товаров // Consilium Provisorum, Журн. Последип. образования для провизоров. - 2003. - N4. - том 3. - С. 63.
9. Пол Хейг, Ник Хейг, Керол-Энн Морган Маркетинговые исследования на практике. Основные методы исследования рынка. - Изд.: "Баланс Бизнес Букс". - 2005. - С. 312.
10. Smith M. Pharmaceutical marketing, strategy and cases. - Pharmaceutical Products Press: 1991.

## SUMMARY

### CONSUMERS MARKET SEGMENTATION OF INSTEROIDIC ANTIPHLOGISTIC MEDICINES IN KUTAISI

Khmelidze M., Eriashvili V., Abuladze N., Dugashvili N.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University, Georgia

Subject of marketing research may represent medical means as well as consumers which are characterizing the market. The significant and spread out methods of segmentation is group method with one or some signs, also structural and statistical analysis methods. In the grouping process the geographical, demographic, social-economic and sociological principles are frequently used.

Segmentation is the method to represent the difference on the basis of defined principles.

107 persons were participated in the interviews, among them 93 women and 14 men. Their age from 20-up to 60, among them 43 participants were with high education, 22 with technical and 20 with secondary education.

The majority of population (51.4%) gets the information about new medicines by advertisements. The sources of getting information are equally from doctors (23, 37%) and the chemists (23, 37%); from other means this index is very low (1,86%).

The population gives the priority to import inosteroidic antiphlogistic medical means (45, 78%); less to native medicines (24, 3%) and 29,9 % of participants can't give the answer on this question. The population mostly use tablets (78,5%), ampoules (11,21%); capsules (5,6%), ointment (3,75%) and candles (9,94%).

Our study showed, that population more often use aspirin, diklophenak, indometacin, ibuprophen, ketoprofen. The main factors on the choosing the medicines are quality and price, producing firm's country prestige.

**Key words:** segmentation, special purpose segment, strategy.

## РЗЕИОМЕ

### ОЦЕНКА СПРОСА НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА КУТАИСИ НА НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Хмелидзе М.Г., Эриашвили В.М., Абуладзе Н.Б., Дугашвили Н.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра социальной и клинической фармации*

Известно, что предметом маркетинговых исследований являются как ассортимент лекарственных средств, так и их потребители, которые также характеризуют рынок. Наиболее распространенными методами сегментации являются метод группировки по одному или нескольким признакам, а также метод многомерного структурного и статистического анализа. В качестве принципов группировки чаще всего используются географический, демографический, социально-экономический и психографический.

Сегментация - это метод выявления различий в изучаемых объектах на основе определенных принципов.

В тестировании приняло участие 107 респондентов, из них 93 женщины и 14 мужчин. Возраст опрошенных колебался в пределах от 20 до 60 лет и выше, из них большинство (43 респондента) имели высшее образование, остальные - среднетехническое (22 респондента) и среднее (20 респондента). Большинство населения (51,4%) информацию о новых лекарственных средствах получают посредством рекламы. Источником информации являются также врачи (23,37%) и

сотрудники аптек (23,37%). Показатель остальных источников информации составил 1,86%.

Исследование выявило, что респонденты предпочтение отдают, в основном, импортным нестероидным противовоспалительным средствам (45,78%) и меньше используют отечественные (24,3%). Почти треть опрошенных (29,9%) затрудняются ответить на этот вопрос. Что касается лекарственных форм, то высокий спрос выявлен на таблетки (78,5%), гораздо меньший на ампулы (11,21%), капсулы (5,6%), мази (3,75%) и свечи (9,94%).

Проведенные исследования показали, что наиболее часто население потребляет аспирин, диклофенак, индометацин, ибупрофен, кетопрофен. Нами выявлены факторы, влияющие на спрос препаратов. Существенными факторами оказались цена и качество, престиж фирмы и страны-производителя препарата.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.В. Махарадзе*

## ВЛИЯНИЕ СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тамасидзе А.Г., Николаишвили М.И.

*Научный центр радиобиологии и радиационной экологии*

Известно, что неионизирующее излучение, несмотря на его широкое применение, сравнительно позднее становится объектом биологических исследований (превентивно-гигиенические аспекты). Несмотря на широкое применение электромагнитных полей (ЭМП) в быту, как ни парадоксально, реальные механизмы воздействия электромагнитного излучения различной частоты на организм человека малоизучены. Определение влияния ЭМП производственной частоты на живые организмы и, в первую очередь, на их нервную систему (НС) приобретает особую актуальность [2,6,7].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось определение влияния электромагнитного поля сетевой частоты на живые организмы для разработки профилактических мер.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 88-и женщинах с жалобами на головные боли, повышенную возбудимость, лабильное артериальное давление, ожирение и др., в возрасте 25-35 лет включительно. Изучалось содержание аминокислот в крови и функциональное состояние головного мозга. С этой целью определяли количественное соотношение биогенных аминов (БА), в частности, вычисляли соотношение норадреналина к дофамину и адреналина к дофамину. Определение биогенных аминов осуществлялось флориметрическим методом с использованием ортофталальдегида [7].

Количественный анализ свободных аминокислот проводился на автоматическом анализаторе аминокислот "ААА-339" (ЧСФР). Статистическое значение различия было определено с применением t-теста Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ биохимических исследований, в частности, количественных изменений аминокислот в крови, выявил уменьшение количества аланина (норма -  $0,908 \pm 0,07$ , после воздействия -  $0,757 \pm 0,008$ ), аспарагина (норма -  $1,56 \pm 0,10$ , после воздействия -  $0,35 \pm 0,02$ ), аспарагиновой к-ты (норма -  $4,29 \pm 0,004$ , после воздействия -  $2,59 \pm 0,060$ ), глутаминовой кислоты (норма -  $4,11 \pm 0,27$ , после воздействия -  $2,89 \pm 0,34$ ), гамма-аминомасляная кислота (норма -  $5,01 \pm 0,2$ , после воздействия -  $3,28 \pm 0,11$ ) (таблица). Указанные аминокислоты участвуют в энергетическом

обмене и они в тесной связи находятся с циклом Кребса, в котором 40% окисленной глюкозы участвует в воспроизведении аминокислот с целью их повторного использования в окислительных процессах. Как известно из литературы [1,3], повышение уровня глюкозы в крови или гипергликемия вызывает окислительное дезаминирование аминокислот, за которым следует количественное их уменьшение и повышение концентрации аммиака (норма -  $1,19 \pm 0,24$ , после воздействия -  $1,64 \pm 0,04$ ) на 59%. Повышение количества аммиака следует объяснить уменьшением потребления кислорода нервными клетками, что влечет за собой нарушение цикла трикарбона или лимонной кислоты и, как следствие, энергетического баланса, возникает также дефицит макроергов. Утилизация аммиака нарушается, наряду с этим происходит реаминирование соединений аденила, т.е. развивается процесс дезаминирования и уменьшения образования аминокислот.

Вышеуказанные изменения в количественном обмене аминокислот проявляются в обмене БА. Отличается повышение норадреналина, адреналина, дофамина. Основываясь на данных наших ранних исследований [1,7] и согласно литературным данным [4,8], в изучении функционального состояния головного мозга значительная роль возлагается не на количество БА, а на их соотношение. Поэтому мы вычислили соотношение норадреналина к дофамину и адреналина к дофамину (диаграмма). Из диаграммы явствует, что их соотношение к дофамину увеличивается, т.е. количество дофамина уменьшается. Согласно литературным данным [10,11] дофаминергической системе приписывается решающая роль в секреции пролактина. В частности, уменьшение количества дофамина вызывает увеличение секреции пролактина и количества инсулина, что вызывает патологию гипоталамо-гипофизарной системы, т.е. гиперпролактинемия, вследствие чего происходит возбуждение центра голода и накопление жировой ткани. С другой стороны, нарушение дезаминирования аминокислот вызывает нарушение утилизации аммиака. Как известно из литературы [9], повышение содержания аммиака является риск-фактором возникновения повышенной возбудимости, головной боли и т.д., что вызывает у пациентов повышение эмоциональности и активацию нервной системы.

Таблица. Количественные изменения аминокислот в крови (микромол/мкл  $M \pm t$ ,  $n=9$ )

Аминокислоты	Кровь			Кровь		
	норма	воздействие	$\Delta \%/P_{[F]}$	норма	воздействие	$\Delta \%/P_{[F]}$
Цистеиновая к-та	0,094±0,0011	0,019±0,0016	-79<0,01	0,025±0,006	0,030±0,008	>0,5
Таурин	3,24±0,25	1,68±0,03	-93<0,01	4,76±0,12	4,58±0,78	>0,5
Аспарагин	1,56±0,10	0,35±0,02	-78<0,01	1,39±0,26	1,81±0,33	-17>0,5
Аспарагиновая к-та	4,29±0,004	2,59±0,060	-65<0,01	3,38±0,055	2,38±0,055	-42<0,01
Серин	0,501±0,03	0,339±0,09	-48<0,01	1,28±0,008	0,769±0,027	-66<0,01
Глутамин+глутаминовая к-та	4,11±0,27	2,89±0,34	-42<0,01	5,44±0,34	4,17±0,11	-30<0,01
Глицин	2,23±0,15	1,44±0,018	-55<0,01	1,34±0,12	7,87±0,019	-77<0,01
Аланин	0,908±0,07	0,757±0,008	-20<0,05	0,908±0,038	0,757±0,015	-20<0,01
Тирозин	0,039±0,009	0,123±0,008	68<0,01	0,071±0,009	0,152±0,007	-53<0,01
Фенилаланин	0,08±0,005	0,061±0,010	-20<0,05	0,056±0,009	0,058±0,002	>0,5
ГАМК	5,01±0,22	3,28±0,11	-53<0,01	2,53±0,18	1,93±0,04	-31<0,01
Лизин	0,274±0,01	0,151±0,004	-81<0,01	0,147±0,008	0,121±0,007	-21<0,05
Изолейцин	0,072±0,01	0,043±0,004	-67<0,01	0,082±0,0082	0,055±0,004	-49<0,01
Аммиак	1,19±0,24	1,33±0,04	59<0,05	1,31±0,15	1,64±0,04	-20>0,05
Лейцин	0,077±0,01	0,041±0,004	-38<0,01	0,09±0,005	0,074±0,0031	-27<0,01

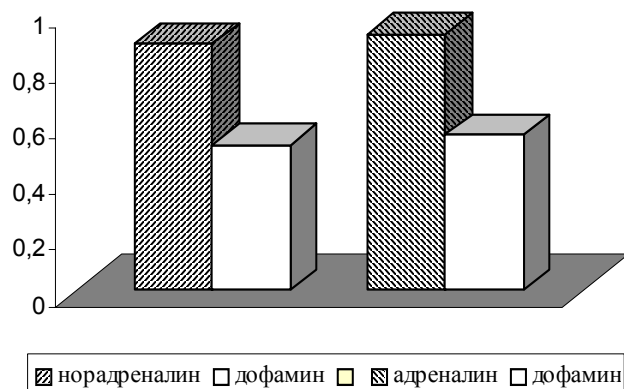


Диаграмма. Показатели соотношения норадреналина к дофамину и адреналина к дофамину

Вышеизложенное позволяет заключить, что, несмотря на неоспоримую необходимость использования сотовой телефонной связи в силу ускоренного развития цивилизации и технического прогресса, она имеет определенное отрицательное влияние на здоровье человека, что необходимо учесть и с целью предупреждения возможной опасности разработать профилактические меры, чему и способствует проведенное нами исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Солошвили Т.Г., Николаишвили М.И., Дзмашвили А.С. Влияние хронического воздействия электромагнитного поля сетевой частоты на репродуктивную систему крыс // Вест-

ник. - 2003. - том 29. - N3-4. - P. 433-437.

2. Григорьев О.А., Бичелдей Е.П., Мепкулов А.В. Радиационная биология // Радиоэкология. - 2003. - том 43. - N5. - С. 544-551.

3. David E., Reissenweber J., Wotjysiak A., Pfothenhauer M. On the phenomenon of electromagnetic hypersensitivity // Umwelt-med Forsch. - 2002. - N 7(1). - P. 7.

4. IEGMP. Mobile Phones and Health. National Radiological Protection Board. - Didcot Oxon: 2000.

5. Koivisto M., Haarala C., Krause C.M., Revonsuo A., Laine M., Hamalainen H. GSM phone signal does not produce subjective symptoms // Bioelectromagnetics - 2001. - N 22(3). - P. 212.

6. Keetley V., Wood A., Sadafy H., Stough C. Neuropsychological sequelae of 50 Hz magnetic fields // Int. J. Radiat. Biol. - 2001. - N 77(6). - P. 735-742.

7. Nikolaishvili M., Nadareishvili K., Melitauri N., Iordanishvili G. Modification of behavior, biogenic amines and free aminoacids content in the brain, and radiosensitivity induced by para-chlorophenylalanine (pCPA) injection in rats // Radiation studies. - 2001. - vol. 8. - N 2. - P. 79-93.

8. Johansen C., Boice J.Jr., McLaughlin J., Olsen J. Cellular telephones and cancer - a nationwide cohort study in Denmark // J. Natl. Cancer Inst. - 2001. - N93. - P. 203-7.

9. Huber R., Graf T., Cote K.A., Wittmann L., Gallmann E., Matter D. Exposure to pulsed high-frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG // Neuroreport. - 2000. - N 11(15). - P. 3321.

10. Muscat J., Malkin M., Thompson S., Shore R., Stellman S. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer // JAMA. - 2000. - N284. - P. 3001-7

11. Person B., Eberhardt J., Brun A. EMF and biological effects. - Proc. 3rd Int. EMF seminar in China // Guilin, China. - 2003. - vol. 13. - N8. - P. 1011-1016.

## SUMMARY

### EFFECT OF HIGH-FREQUENCY EMF ON PUBLIC HEALTH AND ITS NEURO-CHEMICAL INVESTIGATIONS

Tamasidze A., Nikolaishvili M.

*Center of Radiobiology and Radiation Ecology, Tbilisi, Georgia*

Influence of stressors, namely antennas of mobile phones, clearly has an effect on public health. Biochemical changes, which

were manifested with changes in composition of amino-acids and biogenic amines in blood, have shown that dopamine system has vital role in prolactine secretion. Depression of dopamine is causing increase of prolactine secretion, which leads to hyperprolactinemy, while deamination of amino-acids is causing disturbance of ammonia utilization. We can not stop fast grow of mobile telephony but public should have access to modern medico-biological investigations for the prevention of medical conditions associated with the influence of high-frequency EMF.

**Key words:** high-frequency EMF, public health, neuro-chemical investigations.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тамасидзе А.Г., Николаишвили М.И.

*Научный центр радиобиологии и радиационной экологии*

Установленные на крышах жилых домов приемно-передаваемые антенны мобильной телефонной связи, бесспорно, вызывают определенные изменения и влияют на здоровье человека. Анализ биохимических исследований, в частности, количественных изменений аминокислот и биогенных аминов в крови, выявил, что дофаминэргическая система играет решающую роль в секреции пролактина, т.е. уменьшение количества дофамина вызывает увеличение секреции пролактина и количества инсулина, что, со своей стороны, способствует развитию патологии гипоталамо-гипофизарной системы и влечет за собой возбуждение центра голода и накопление жировой ткани. С другой стороны, нарушение дезаминирования аминокислот коррелирует с нарушением ути-

лизации аммиака. Известно, что повышение аммиака является определяющим фактором возникновения возбудимости, эмоциональности и активации нервной системы. На сегодняшний день, в условиях развития технического прогресса, распространение сотовой мобильной телефонной связи ускоренными темпами является реальностью и диктует необходимость проведения научных медико-биологических исследований по разработке профилактических мер предупреждения возможной опасности и доведения информации о результатах указанных исследований до населения.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. К.Ш. Надареишвили*

*Научная публикация*

### ОСОБЕННОСТИ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ РАЗРАСТАНИЯХ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хадыров Е.А., Мчедлишвили М.Ю.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра анатомии;  
Институт морфологии им. А.Н. Натившилы; I клиническая горбольница, Научно-лечебный центр*

Рак молочной железы у женщин по частоте занимает первое место среди раковых опухолей всех других органов, с тенденцией постепенного учащения. Не так уж редко развивается он и у мужчин. Достаточно констатировать, что количество ежегодно выявляемого рака молочной железы превышает миллион случаев. Вместе с тем наблюдается его омоложение. Среди молодых

рак молочной железы протекает особо злокачественно, труднее поддается лечению (особенно гормональному) и чаще рецидивирует.

Исходя из вышеизложенного, понятен особый интерес, проявляемый исследователями к изучению ряда вопросов онкомамологии, в частности, васкуляризации и

кровообращению диспластических, предраковых разрастаний и рака молочной железы, так как именно кровообращение определяет течение опухолевого процесса.

Работ, посвященных исследованию кровообращения опухолей молочной железы, не так уж мало [1,2,5-10], однако, сведений по исследованию иммуногистохимических особенностей ангиогенеза в опухолевой ткани молочной железы нами почти не обнаружено.

В опубликованных ранее нами работах [3,4] изложены результаты исследований, касающиеся ангиоархитектоники диспластических разрастаний и рака молочной железы. В этих работах анатомическими, гистологическими, гистохимическими, электронно-микроскопическими, морфометрическими методами исследована разрастающаяся ткань молочной железы, оперативно удаленная по поводу различных форм (непролиферативных и пролиферативных) фиброно-кистозной болезни, фиброаденомы и рака.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей васкуляризации при диспластических разрастаниях и раке молочной железы общеморфологическими и иммуно-гистохимическими методами с использованием моноклональных маркеров ангиогенеза – CD 31 и митотической активности – Ki67.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили 122 случая опухолевых и предопухолевых разрастаний молочных желез, оперативно удаленных в маммологическом отделении Онкологического национального центра им. проф. А. Гвамичава.

Для установления патогистологического диагноза материал окрашивался гематоксилином и эозином по методу ван Гизона. Для иммуногистохимических исследований использовали моноклональные антитела фирмы “ДАКО”, в частности, для CD31 клон- Jc/70A, а для Ki67 клон- MIB I. Визуализация образованного при реакции комплекса проводилась по системе LSAB+(Labeled Streptavidin-Biotin) с использованием DAB+ хромогена.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным нами данным, пролиферативные формы фиброно-кистозной болезни (облигатные предраковые состояния) молочной железы тем интенсивнее васкуляризованы по сравнению с непролиферативными ее формами и фиброаденомой, чем выше пролиферативная активность эпителия и степень катаплазии (атипии) пролиферирующих эпителиоцитов. Размножающиеся эпителиоциты метятся маркером митотической активности – Ki67 (рис. 1), а эндотелиоциты - маркером ангиогенеза – CD31 (рис. 2), что указывает на степень ангиогенеза в интенсивно разрастающихся участках фиброно-кистозных образований.

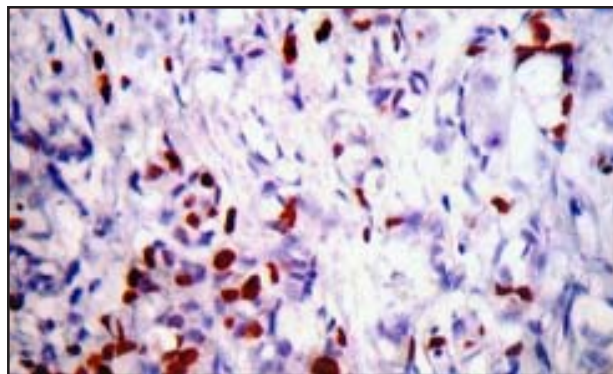


Рис. 1. Экспрессия маркера митотической активности Ki 67 при диспластических разрастаниях молочной железы. X400

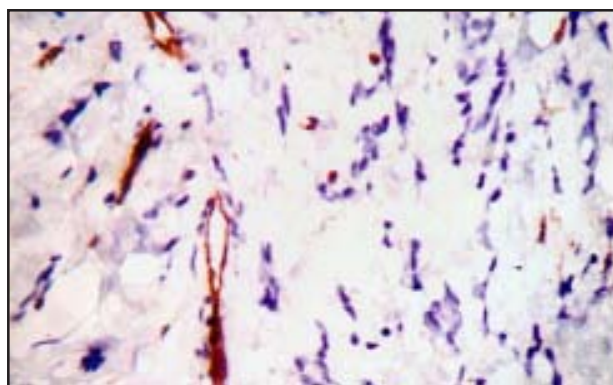


Рис. 2. Экспрессия маркера ангиогенеза CD 31 при диспластических разрастаниях молочной железы. X 400

Железистые структуры, выстланные атипическим эпителием, образующим папилломатозные выросты эпителиоцитов внутри просвета желез, а местами заполняющие их просвет, окружены сетью новообразованных сосудов, в основном, типа капилляров, эндотелиоциты которых проявляют положительную реакцию на маркер - CD31 (рис. 2), что подтверждает новообразованность этих микрососудов.

Следует указать, что участки, состоящие из разрастающихся железистых структур с высокой степенью экспрессии маркеров пролиферации – Ki67 и ангиогенеза – CD31, представляют опасные зоны с точки зрения озлокачествления.

Что касается рака молочной железы, плотность новообразованных сосудов в опухолевой ткани весьма неоднородная не только в различных случаях рака, но и разных его участках и зависит от гистологической структуры опухоли, степени катаплазии опухолевых клеток и опухоли в целом. Новообразованные сосуды практически лишены базальных мембран, а эндотелиоциты непосредственно прилегают к опухолевым клеткам. Известно, что чем выше плотность сосудов в опухоли, тем хуже прогноз для пациента.



Плотность новообразованных сосудов преобладает в периферических зонах опухоли, особенно в участках врастания опухоли в окружающую ткань, по сравнению с центральной зоной. В периферической зоне рака новообразованные сосуды, в основном капиллярного типа, в отличие от центральной зоны, в которой нередки т.н. гигантские капилляры типа синусоидов, встречаются также аваскулярные участки с некрозами. В периферической, в частности, врастающей в окружающую ткань, зоне опухоли наблюдается более интенсивная, по сравнению с центральной, экспрессия маркера ангиогенеза – CD31 (рис. 3), в ней высока и экспрессия маркера митотической активности – Ki67 (рис. 4), что указывает на агрессивность течения опухоли.

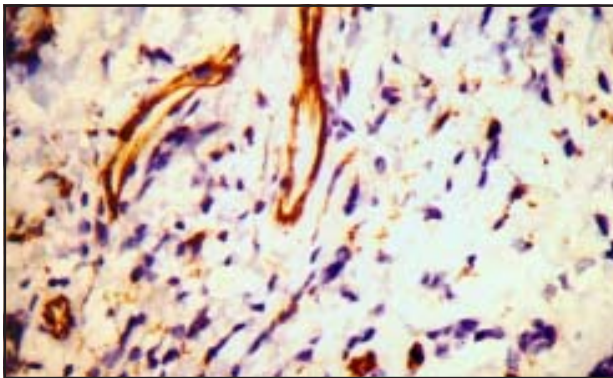


Рис. 3. Экспрессия маркера ангиогенеза CD 31 при раке молочной железы. X400

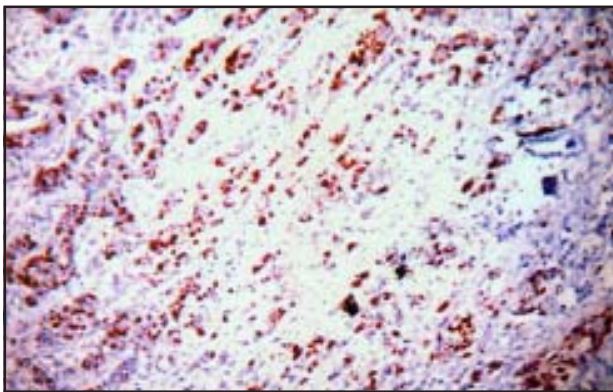


Рис. 4. Экспрессия маркера митотической активности Ki 67 при раке молочной железы X100

В заключении следует отметить, что характер васкуляризации и неоангиогенеза в изученных нами пред-опухолевых разрастаниях и раке молочной железы определяет степень дифференциации тканевых структур и агрессивность течения опухоли. Микроангиоархитектоника опухолевой ткани настолько своеобразна и характерна для каждого конкретного случая, что ее следует учитывать при установлении морфологического диагноза и определении тактики проводимого курса лечения.

Идентификация биомаркеров ангиогенеза опухоли, оценка степени ангиогенеза имеет значимое диагнос-

тическое и прогностическое значение, а также может быть использована при определении эффективности химиотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов Д. и соавт. Анатомия сосудов опухоли. – Душанбе: Ирфон. – 1974.
2. Крылова Н. Кровеносные сосуды опухолей. – М.: Ин-т дружбы народов им. Лумумбы. – 1974. – С. 231.
3. Хадыров Е. и соавт. Особенности васкуляризации фиброаденом молочной железы // Журнал “Биомедицина”. – 2006. – N1. – С.32-33.
4. Шадлинский В., Хадыров Е., Ангиогенез, ангиоархитектоника и васкуляризация злокачественных опухолей молочной железы // Журнал “Здоровье”, Баку. – 2006. – N3. – С. 56-60.
5. Ferrara W., Vascular endothelial growth factor // European Suuz. of Cancer. – 2005. - vol. 32. - Issue 14. – P. 2413-22. 2005;
6. Goede V. et all., Prognostic value of angiogenesis in mammary tumors // Anticancer Res. – 1998. – N 18(3C). – P. 2199-202.
7. Hanaham D. et all., Transgenic mouse models of temor angiogenesis // European Surn. of Cancer. – 2005. - vol. 32. - N14. – P. 2386-93.
8. Rayson D. et all. Angiogenesis as a target for breast cancer therapy // S. Mammary Gland. Biol. Neoplasia. – 1999. – N 4(4). – P. 415-23.
9. Rowe R. et all. The natural progression of microvascularure in primary tumor and lymph node metast. in breast carcinoma model // Cancer biol. Ther. – 2004. – N 3(4). - P. 408-14.
10. Tonpson H. et all. Effect of dictang anergy restriction on vascular density during mammary carcinogenesis // Cancer Res. – 2004. – vol. 15. – N 64 (16). –vol. 5. – P. 643-50.

## SUMMARY

### ABOUT THE NEOVASCULISATION OF DISPLASTIC OUTGROWTHS AND CANCER OF THE BREAST

Khadiroff E., Mchedlishvili M.

Department of Anatomy, Medical University of Azerbaijan;  
Natishvili Institute of Morfology, Tbilisi, Georgia

There are shown the results of study related to angioarchitectonics of displastic pre-cancer outgrowths, fibroadenoma and carcinoma of the breast (non-proliferative and proliferative forms of fibro-cystic disease - 35 cases, fibroadenoma - 32 cases, cancer - 55 cases) using histological (hematoxylin and eosin and picrofuxin staining) and immunohistochemical (angiogenesis marker - CD31 and marker of proliferation - Ki67) methods.

It was estimated that the character and intensity of vascularization as well as neoangiogenesis of above-named pathologic conditions and breast cancer could be determined by the differentiation of tissue structures and neoplastic cells.

The microangioarchitectonics pre-cancer outgrowths and cancer of the breast is so peculiar and characteristic for each concrete case that it should be considered for morphological diagnosing and determining the tactic of treatment.

**Key words:** breast cancer, neovascularisation, CD31, Ki67, fibroadenoma.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ РАЗРАСТАНИЯХ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хадыров Е.А, Мчедлишвили М.Ю.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра анатомии; Институт морфологии им. А.Н. Натишвили; Клиническая горбольница, Научно-лечебный центр*

Изложены результаты исследования ангиоархитектоники диспластических, предраковых разрастаний, фибroadеномы и рака молочной железы 122-х больных (непролиферативные и пролиферативные формы фиброзно-кистозной болезни – 35, фибroadеномы - 32 и рака - 55) гистологическими (окр. гематоксилин-эозином и пикрофуксином) и иммуногистохимическими методами, с ис-

пользованием маркеров ангиогенеза – CD31 и пролиферации – Ki67.

Установлено, что характер и интенсивность васкуляризации, также как и неоангиогенез при указанных выше патологических состояниях и раке молочной железы определяются степенью дифференциации тканевых структур и опухолевых клеток.

Микроангиоархитектоника предопухолевых разрастаний и рака молочной железы настолько своеобразна и характерна для каждого конкретного случая, что ее следует учитывать при установлении морфологического диагноза и определении тактики проводимого курса лечения.

Идентификация биомаркеров ангиогенеза опухоли, оценка степени ангиогенеза имеет значимое диагностическое и прогностическое значение, а также может быть использована при определении эффективности химиотерапии.

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

*Научная публикация*

## ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕГО ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА БУТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мамасахлиси Г.Ж., Шиошвили Т.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
Институт последипломного и непрерывного профессионального развития*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одной из часто встречающихся патологий урогенитального тракта у мужчин старше 40-50 лет. Проведенные международные исследования [6,8] в различных странах (США, Великобритания, Дания и др.) показали, что у 40-летних мужчин морфологическое развитие ДГПЖ происходит в 25%, в возрасте 70 лет - в 80% случаев.

На сегодняшний день “золотым стандартом” оперативного лечения ДГПЖ считается трансуретральная электрорезекция простаты - ТУР, что обусловлено малой ее травматичностью и высокой эффективностью. Однако, ТУР операции также сопровождаются целым рядом осложнений, среди которых самыми частыми являются “ТУР-синдром”, интра и послеоперационные кровотечения [3,5].

Для предотвращения вышеуказанных осложнений нами разработан препарат бута, который состоит из 2-х активных компонентов – растительного материала и желатина. В результате лабораторных исследований и эксперимен-

тов были подобраны растительные вещества – проантоцианиды, которые являются продуктом конденсации катехинов [4,6,9]. Препарат бута после введения в предстательную железу, во время электрорезекции подвергается полимеризации и происходит тромбоз кровеносных сосудов, что создает бескровное операционное поле и снижает вероятность развития осложнений [1,2].

Влияние препарата на организм, в частности, на центральную нервную систему, периферическую кровь, гистологическую картину внутренних органов, по сей день не изучено.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения препарата бута в клинической практике.

**Материал и методы.** Для решения поставленной цели нами проведены опыты на 10-и белых крысах, массой 100-120 гр. (в среднем, 108±1,5 гр.). Животным в мышцы живота в виде инъекции вводили 20 мл препарата бута. Контрольную

группу составили 10 крыс, которым в мышцы живота вводили 20 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%), после чего, животные на протяжении 2-х недель находились под наблюдением с целью изучения как общих физиологических параметров, так и патологической картины.

Общее физиологическое состояние животных оценивалось по схеме Ирвина [4] с учетом нижеприведенных признаков: возбуждение, проявляющееся в активации движений; чувствительность к боли; рефлексы тела, связанные с изменением положения; реактивность (изменение поведения в незнакомой среде); заострение внимания; стресс, проявляющийся вегетативными признаками; принятие воды и пищи; выделение мочи и кала.

Регистрация указанных признаков проводилась спустя 20 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 24 часа, 3, 7 и 14 дней после введения препарата.

Спустя 2 недели животных умерщвляли декапитацией. Устанавливали массу тела, производили забор отдельных органов (печень, селезенка, почки, надпочечники), определяли массу этих органов и их соотношение с массой всего тела.

Срезы указанных органов и мышц живота с места инъекции препарата бута фиксировали в 12% нейтральном формалине. Проводилась их дегидратация в этаноле восходящей концентрации, формирование в парафи-

не, затем срезы окрашивались гематоксилин-эозином и изучались в световом микроскопе "Opton".

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенных исследований выявили неоднородность общих физиологических показателей животных по схеме Ирвина в опытной и контрольной группах. В опытной группе на протяжении первых 20-и минут, как правило, отмечались более сильное, чем в контрольной группе возбуждение, активация движений и чувствительность к боли, обострение внимания, выражение стресса в виде "беспокойства". В последующих сроках наблюдения (спустя 1 час) животные успокаивались, и их поведение не отличалось от такового у животных контрольной группы.

Что касается других параметров использованной схемы (принятие воды и пищи, выделение мочи и кала), между отмеченными группами существенных изменений от начала опытов и до их завершения не выявлено. Одна крыса из опытной группы спустя 10 дней после инъекции родила здоровых крысят.

Как видно из таблицы 1, масса животных до и спустя 14 дней после инъекции в этих двух группах достоверно не отличалась. В опытной группе до инъекции масса тела составила 110±4,5 гр., непосредственно после инъекции – 128,5±2,3 гр., а спустя 14 дней - 108±2,9 гр. В контрольной группе отмечались те же показатели - 109±3,2, 130±1,3 и 110,2±2,3 гр. соответственно.

Таблица 1. Показатели массы (в граммах) крыс до и после инъекции препарата бута и физиологического раствора

Введенный препарат	До инъекции М±SD	Непосредственно после инъекции М±SD	Спустя 14 дней после инъекции М±SD
20 мл бута n=10	110±4,5	128,5±2,3	108±2,9
20 мл NaCl 0,9% n=10	109±3,2	130±1,3	110,2±2,3

$p > 0,05$

Масса паренхиматозных органов животных (печень, почки, надпочечниковые железы, селезенка) у крыс опытной группы спустя 14 дней после инъекции препарата бута составила соответственно 6,145±0,35, 0,65±0,024, 0,027±0,003, 0,553±0,010 гр., их соотношение с массой тела (110±4,5 гр.) составило 5,5%, 0,6%, 0,02%, 0,5%, соответственно.

В контрольной группе масса вышеуказанных паренхиматозных органов составила 6,050±0,3, 0,67±0,013, 0,03±0,002, 0,518±0,009 гр., а их соотношение со всей массой тела животного (110±5,0 гр.) - соответственно 5,5%, 0,6%, 0,03%, 0,47%. Очевидно, что между этими двумя группами со стороны указанных показателей статистически достоверного различия не установлено (таблица 2).

Таблица 2. Показатели массы паренхиматозных органов крыс и их соотношение с массой тела животного в опытной и контрольной группах спустя 14 дней после инъекции препарата бута и физиологического раствора

Паренхиматозные органы	Опытная группа n=10		Контрольная группа n=10	
	Масса, гр. (M±m)	Коэффициент соотношения (%)	Масса, гр. (M±m)	Коэффициент соотношения (%)
тело в целом	110±4,5		110±5,0	
печень	6,145±0,35	5,5	6,505±0,3	5,5
почки	0,65±0,024	0,6	0,67±0,013	0,6
надпочечная железа	0,027±0,003	0,02	0,03±0,002	0,03
селезенка	0,553±0,01	0,5	0,518±0,009	0,47

$p > 0,05$

Не отмечено также достоверного различия в показателях периферической крови у опытных и контрольных животных (таблица 3).

Таблица 3. Картина периферической крови в опытной и контрольной группах спустя 14 дней после инъекции

Форменные элементы	Опытная группа n=10 M±m	Контрольная группа n=10 M±m
лейкоциты, тысяча	10900±500	11200±3,00
эритроциты, мил	5,3±0,2	4,9±0,1
лимфоциты, абс. кол.	9600±400	10010±450
тромбоциты абс. кол.	395±58	420±60
гранулоциты абс. кол.	4000±150	3850±200
кол-во ядерных клеток	180±14	185±18

$p > 0,05$

Что касается результатов морфологического исследования паренхиматозных органов (печень, почки, надпочечники, селезенка) и мышц живота животных контрольной группы после инъекции физиологического раствора, каких-либо отклонений от нормы не выявлено.

В опытной группе спустя 14 дней после инъекции препарата бута в тканях почки отчетливо визуализируется ее долевая структура, в строме почки периваскулярно в некоторых случаях отмечаются скопления лимфоидных элементов, что характерно для почки крыс (рис.).

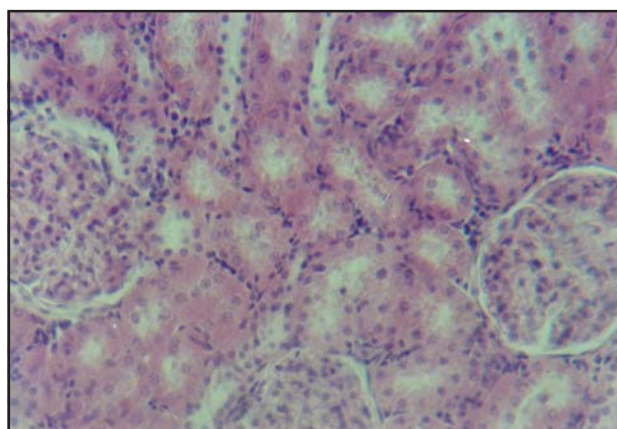


Рис. Структура почки крысы спустя 14 дней после инъекции бута. Патологии не выявлено. Окраска гематоксилин-эозином. X300

В мышцах живота на месте инъекции препарата бута отмечаются очаговые некрозы, вокруг - лимфоцитарная инфильтрация, спазм кровеносных сосудов, в некоторых местах - облитерация.

Наиболее значимыми можно считать результаты экспериментов, в которых доза препарата бута, введенного в мышцы животных на массу-кг, в 100 раз превышает обычную дозу, которая была введена в ПЖ. Несмотря на это, каких-либо достоверных изменений в органах животных (печень, почки, надпочечники, селезенка) и

их ежедневном поведении (потребление пищи, режим и физиологические функции) не выявлено.

Исследования уже спустя 20 минут после инъекции выявили высокую возбудимость, активацию движений, обострение внимания, беспокойство в сравнении с контрольной группой. Однако, в дальнейшем, до окончания опыта (2 недели) общие физиологические функции в опытной и контрольной группах не отличались.

Лишь на месте инъекции препарата бута в мышцах местами обнаруживались очаговые некрозы с лимфоидной инфильтрацией вокруг, спазм, местами - облитерация кровеносных сосудов.

Что касается массы паренхиматозных органов (печень, почки, надпочечные железы и селезенка) всего тела, их соотношения друг с другом, микроморфологической структуры паренхиматозных органов и картины периферической крови, то каких-либо достоверных отклонений от нормы не выявлено.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о безопасности препарата бута даже в условиях его введения в 100-кратной дозе. Препарат действует, в основном, локально и не вызывает общих токсических явлений. Более того, известно, что растительные полифенолы, в частности, полифенол, полученный из косточек винограда, является одним из наиболее эффективных антиоксидантов, который обезвреживает активные радикалы, находящиеся в организме в большой концентрации и при систематическом приеме предотвращает развитие склероза и онкологических заболеваний.

Вышеизложенные данные указывают на перспективность применения препарата в клинических целях, так как, с одной стороны, покрытие кровеносных сосудов ПЖ полимерной пленкой предотвращает массивное кровотечение и риск развития тур-синдрома во время ТУР-а, с другой - блокировка кровеносных сосудов ПЖ желеобразной массой в послеоперационном периоде

вызывает атрофию оставшейся части железы. Отмеченный факт, на наш взгляд, весьма значителен, так как позволяет на соматически отягощенных больных с высоким операционным риском проводить кратковременную щадящую, парциальную ТУР только на средней доле ПЖ, а ее остальная масса будет претерпевать атрофию позже - в послеоперационном периоде.

С учетом того, что препарат бута в своем химическом составе не содержит токсических компонентов, а полифенолы группы катехинов являются сильными антиоксидантами, подлежат простой термической стерилизации, отмеченный препарат можно считать весьма перспективным для клинического использования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. წერეთელი ბ., შიოშვილი თ., ჩხაიძე მ. კომბინაცია წინამდებარე ჯირკვლის ტრანსურეტრული რეზექციის დროს სისხლდენისა და "ტურ-სინდრომის" თავიდან ახცილვებლად. - განაცხადი გამოგონებზე 19630. - 3.12.2002.
2. წერეთელი ბ., შიოშვილი თ., ჩხაიძე მ. წინამდებარე ჯირკვლის ტრანსურეტრული რეზექციის დროს სისხლის დენისა და "ტურ-სინდრომის" თავიდან აცილების მეთოდი. - საპატენტო სერტიფიკატი 3708. - 21.12.2001.
3. Великанов С.К. Обоснование показаний к чрезпузырной аденомэктомии и трансуретральной резекции аденомы предстательной железы // Урология и нефрология. - 1985. - N4. - С. 35-37.
4. Запратов М.Н. Фенольные соединения. - М.: "Медицина". - 1993. - С. 272.
5. Гацурა В.В. Методы превичного фармакологического исследования биоактивных веществ. - М.: "Медицина". - 1974.
6. Манагадзе Л.Г., Абдушлишвили К.О., Датикашвили Т.Ш. Трансуретральная резекция аденомы предстательной железы // Урология и нефрология. - 1989. - N6. - С. 15-17.
7. Чхартишвили Н.Н., Стурца З.Ш., Церетели Б.С. Исследование процесса тонин-белкового взаимодействия в вино материала // Виноград и вино России. - 1998. - N2. - С. 20-21.
8. Руководство по урологии. Под редакцией Лопаткина Н.А. - М.: "Медицина". - 1998.
9. Arai Y., Terai A., Onishi H., Takeuchi H., Yoshida O. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: patient characteristics in good and poor responders // Int. J. Urol. - 1994. - N1. - P. 252-255.
10. Barry M.J., Fowler F.J.Jr., O'Leary M.P. et al. The american Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia // J. Urol. - 1992. - N148. - P. 148-1557.

## SUMMARY

### INVESTIGATION OF GENERAL TOXIC INFLUENCE OF PREPARATION BUTA IN EXPERIMENT ON RATS

Mamasakhlisi G., Shioshvili T.

*Department of Urology, Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Tbilisi, Georgia*

At the department of urology preparation Buta was created, which contain two active components. It is intended for the injection into the prostate. As a result of influence of electroresectoscope

the mentioned preparation is underwent a deep polymerization, causes the embolism of blood vessels and this way can ensure the bloodless operating field and prevention of TUR-syndrome.

Up today it was not investigated the general toxicity of this preparation. In order to solve this problem there were performed experiments on twenty white rats divided into two groups. In the I group (10 animals) 20 ml of preparation Buta was injected intramuscularly. In the II (control) group (10 animals) 20 ml of Saline (NaCl 0,9%) solution was injected intramuscularly.

The rats were under observation during 2 weeks. General physiological state of animals was estimated according to the Irvin's scheme. After 2 weeks the animals were decapitated. Samples of blood, liver, kidneys suprarenal glands and spleen have been obtained. Their morphological structure were examined under the light microscope "Opton".

The obtained data testify that even in 100 times more doses then injected into prostate the preparation Buta caused only local necroses, but didn't show any general toxic influence on the organism.

The mentioned preparation can be recommended for clinical trial.

**Key words:** TUR P bleeding, TUR-syndrome, prevention. preparation Buta, hypothermic polymerization, general toxicity.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕГО ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА БУТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мамасакхлиси Г.Ж., Шиошвили Т.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт последипломного и непрерывного профессионального развития*

Нами разработан препарат бута, который состоит из 2-х активных компонентов – растительного материала и желатина. После введения в предстательную железу (ПЖ), под воздействием высокой температуры электрорезектоскопа, происходит глубокая полимеризация данного вещества, тромбоз кровеносных сосудов ПЖ, что создает бескровное операционное поле и снижает вероятность развития осложнений (ТУР-синдрома). Однако, по сей день не изучено общее токсическое влияние препарата на организм.

Для решения данного вопроса нами проведены опыты на 10-и белых крысах, массой 100-120 гр. (средняя - 108±1,5 гр.). Животным в мышцы живота в виде инъекции вводили 20 мл препарата бута. Контрольную группу составили 10 крыс, которым в мышцы живота вводили 20 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%).

Животные на протяжении 2-х недель находились под наблюдением. Изучались общие физиологические параметры по схеме Ирвина, периферическая кровь. Спустя 2 недели животных забивали декапитацией, забирали кровь для общего анализа. Устанавливали массу тела, забирали отдельные органы, определяли массы этих органов и их соотношение с массой всего тела. Затем изучали их морфологическую структуру в световом микроскопе "Opton".

Результаты исследования показали, что препарат бута даже в условиях его введения в 100-кратной дозе действует, в основном, локально и каких-либо общих токсических явлений в организме не вызывает.

Учитывая тот факт, что препарат бута в своем химическом составе не содержит токсических компонентов, а полифено-

лы группы катехинов являются мощными антиоксидантами, подлежат простой термической стерилизации, отмеченный препарат следует считать перспективным для клинического использования.

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

*Научная публикация*

## MICROBE CONTAMINATION OF THE CREAM WITH THE DENSE EXTRACT OF WALNUT LEAFS DURING STORAGE

Goletiani K., Tsagareishvili G., Gubchenko T., Strilets O., Bashura A.

*National pharmaceutical university of Kharkov, cathedra of cosmetology and aromatology;  
Institute of Pharmacochemistry of Academy of Science of Georgia*

One of the demands that are made of developed medicine and cosmetic remedies is the stability in the process of storage [1-3,8,10]. The criterion of stability is the potential to keep the quality of the active components in the process of storage, and it is stated according to the indexes like physico-chemical stability and potential of keeping the specific action, and also microbe contamination. The reduction of the quantity contents of the active elements in the remedy states its non-stability. The mentioned process must not be accompanied by the formation of the topical units or the change of its physico-chemical characteristics.

The aim of the given work is the study of the microbe contamination of the cream with the dense extract of leaves of the walnut (DELW), used for care of dry skin, irritation inclined, in the process of storage for two years period in the temperature  $4,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$  and  $25,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ .

**Material and methods.** The new cream, consisting as an active component the dense extract of leaves of walnut, assigned for: care of the dry fading skin of face, irritation inclined, made on the chair of cosmetology and aromatology of National Pharmaceutical University of Ukraine (NPUU) in common with Medical Technology Department of Georgian science academy of Pharmacochemistry Institute. In the process of development of the cream with the dense extract of leaves of walnut as an active element was used also sea-buckthorn oil and olive oil, that acts positively on the dry skin.

During the research of the cream with the dense extraction of leaves of walnut were used the methods of Ph. of Ukraine, that gave us the possibility to objectively state the quality of the developed cream, on the basis of the statistically processed elements received as a result of the experiments [4-7,9].

In order to avoid mistakes in the process of stating the results that are possible to exist because of: indicating the antimicrobial activity of the cream, before the state of microbe contamination in advance experimentally indicated that the given medical formation in the concentration 1:10 may be characterized as "non-indicating the antimicrobial action".

The experimentations of the microbe purity is held according to the methods of the upright sowing. For the research of the stability of the cream with the dense extract of leaves of walnut in the process of storage we prepared and stored in the temperature regimes  $4,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$  and  $25,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$  for the period of two years. Once in every six months the examples were examined to state the microbe contamination. The process of stating the grade of microbe pollution consists of: indicating the whole number of bacteria and fungus in 1 g. of cream, indicating the absence of bacteria of Enterobacteriaceae Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa type.

To hold the one analysis was taken 10g. of the researched cream. As the researched cream is presented as soft cos-

metical form, was presented the homogeneous emulsion. In this purpose to the product (10 g was added phosphate buffer solution pH 7,0 and the emulator twin - 80 (2,5%) finally to reach 100 ml To reach the homogeneous state were added glass beads and was implemented the mechanical jogging. As the feeding space were used the environments recommended by Ukraine УФ: МПА with 1% glucose (environment 1) - for bacteria grow; Saburo agar (environment 2) - for fungus grow environment 3 - the environment for enrichment of the entero bacteria.

1 ml. of the prepared cream, consistence 1:10, in the emulsion state was situated to the test-tube with 4 ml. of environment 1, molten and cooled to 45-50°C; it was stirred quickly and added Petri than consisted 15 ml. of the mentioned environment, filled and stark in advance. The top layer was cleared and after stark it was incubated to the thermostat with the temperature 32,5±2,5°C for the period of 5 days.

After that were calculated the number of colonies grown on the tubes, was found the simple average and by multiplying the index of growth (in our case it is 10) was calculated the quantity of bacteria in 1 g. of the examined example.

The examination of the cream for the presence of the mycelia fungus and yeast fungus was held analogically. As the feeding environment was used Saburo environment, the incubation of the sowings was held in the temperature 22,5±2,5°C for the period of 5 days.

For indicating the presence of bacteria of Enterobacteriaceae type 10 g. of experimented cream was: situated to 100 ml. of the feeding environment for enterobacteria (environment 3), was replaced and incubated in the temperature 32,5±2,5°C for the period of 24-48 hours. After incubation the growth of bacteria was not indicated.

For indicating the presence of bacteria Staphylococcus aureus. Pseudomonas aeruginosa type 10 g. of experimented cream was situated to 100 ml. of the salt broth (environment #8 for gathering Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa), was incubated in the temperature 32.5±2,5°C for the period of 24-48 hours. After incubation the growth of bacteria was not indicated.

**Results and their discussion.** The results of the held experiments is shown in the table.

*Table. Results of control of microbe contamination of cream with dense extract of leafs of walnut in the storage process*

The results of the research of microbe contamination of the cream with dense extract of leaf of walnut either fresh or in the storage process in the temperature  $4,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$  and  $25,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$  for the period of two years, indicates that the cream with the dense extract of leaf of walnut does not consist bacteria of Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus. Pseudomonas aeruginosa type. The full quantity of bacteria in 1 g. of cream during the research in all examined samples did not exceed 10, and the full quantity of mycelia fungus and yeast fungus did not exceed 20.

Therefore the new cosmetic form - cream with dense extract of leaf of walnut, according to the stage of microbe contamination is identical to the demands of Ph. of Ukraine during the period of storage.

It is experimentally stated, that in the developed cream with the dense extract of leaf of walnut during the storage period (2 years) in the temperature  $4,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$  and  $25,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$  in all samples was not indicated the presence of bacteria of Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa type.

It is stated that in 1 g. of cream the number of bacteria does not exceed 10, and fungus - 20.

According to the microbe contamination the cream with the dense extract of leaf of walnut is equal to the demands of State Pharmacopeias for the remedies of external use.

## REFERENCES

1. Варшавский В.Н. Практическая гомеопатия. - М.: Медицина. - 1989. - 71 с.
2. Гергард А. Практическое руководство к гомеопатической медицине. - Харьков: 1992. - 32 с.
3. Гуринович Л.К. и др. Фитопрепараты для косметических изделий. - М.: "ЦНИИТИЭпщцепрома". Обз. Инф. - Сер. 21. - вып.3. - 1984.
4. Дацковский С.Б., Дацковский Б.М. Растения и косметика: Уралпресса: 1994 - С. 19-37.
5. Державна Фармакопея України. - Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харів: "РТРЕГ". - 2001. - 556с.
6. Патенты: Косметические и дерматологические препараты с флавоноидами. - Beiersdorf AG, DE 944444238, 13.12.94.
7. Применение флавоноидов как иммуномодулирующих или иммунозащитных веществ в косметических и дерматологических препаратах. - Beiersdorf AG, DE 944444238, 13.12.94.
8. Промышленная технология лекарств. Под ред. Чушова В.И. в 2-х томах. - Харьков "Основа". - 1999 - том 1. - С. 560. - том 2. - С. 704.
9. Пассаватер Р. Биофлавоноиды в косметике // Косметика и медицина. - 1998. - N2. - С. 15-17.
10. Технология и стандартизация лекарств. ГНЦЛС. Сборник

научных трудов. Под ред. Георгиевского В.П. - ООО "РТРЕГ": 1996. - 784 с.

## SUMMARY

### MICROBE CONTAMINATION OF THE CREAM WITH THE DENSE EXTRACT OF WALNUT LEAFS DURING STORAGE

Goletiani K., Tsagareishvili G., Gubchenko T., Strilets O., Bashura A.

*Department of Cosmetology and Aromatology, National Pharmaceutical University of Kharkov; Institute of Pharmacochimistry, Academy of Sciences of Georgia*

As a result of experiment there has been studied microbial contamination of cream with a dense extract of leaves of a walnut, which is intended for dry skin care, inclined to irritation in process of storage during two years at the following temperature modes:  $4,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$  and  $25,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$ .

There is experimentally proved, that in developed cream with a dense extract of leaves of a walnut, during the entire storage period, there have not been revealed presence of bacterium of family Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. There is established microbiological cleanliness, have been defined, that the total number of bacterium for 1 g of preparation does not exceed 10, and the same of fungus - 20.

**Key words:** dense extract of leaf of the walnut, microbe contamination, microbe purity.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ КРЕМА С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ ОРЕХА ГРЕЦКОГО В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Голетиани К.М., Цагареншвили Г.В., Губченко Т.Д., Стрилец О.П., Башура А.

*Национальный фармацевтический университет, кафедра косметологии и ароматологии, г. Харьков; Институт фармакохимии АН Грузии, отдел технологии лекарств, г. Тбилиси*

В эксперименте изучена микробная контаминация крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого (ГЭЛОГ), предназначенного для ухода за сухой, склонной к раздражению кожей, в процессе хранения на протяжении двух лет при температурных режимах:  $4,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$  и  $25,0\pm 2,0^{\circ}\text{C}$ .

Доказано, что в предложенном креме с густым экстрактом листьев ореха грецкого на протяжении всего периода хранения ни в одном образце наличия бактерий семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa не выявлено. Установлена микробиологическая чистота, определено общее число бактерий и грибов в 1 г препарата (10 и 20, соответственно).

*Рецензент: д.фарм.н., проф. В. Ю. Вачнадзе*



## СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В КРОВИ КРЫСЯТ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ И ПРЕРЫВИСТОЙ СЕПАРАЦИИ С МАТЕРЬЮ

Гогберашвили К.Я.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии*

Экспериментальными исследованиями на животных установлено стрессовое воздействие материнской сепарации на ЦНС потомства. Ряд авторов в своих исследованиях указывают на изменения в функционировании гипоталамо-адреналовой, эндокринной и иммунной систем у детенышей крыс при сепарации с матерью [7,9-11]. Отмечается, что ранняя материнская депривация ведет к нарушению и поведенческих реакций животных как в раннем, так и зрелом возрасте [2,4,6]. По Jurcovicova J. et al. [6] материнская депривация нарушает адаптационные возможности ЦНС и может проявляться в неадекватном поведении как в неонатальном, так и в зрелом возрасте. В работе Базян А.С. [1] проводится анализ данных литературы о роли нейромодуляторных систем в формировании эмоционального статуса организма.

Ранее нами в эксперименте на крысах [3] как при прерывистой, так и непрерывной материнской сепарации установлены сдвиги в содержании норадреналина и дофамина в коре больших полушарий и гипоталамусе.

Цель исследования - выявить содержание норадреналина и дофамина в крови депривированных крысят в зависимости от возраста, определить корреляционные связи между содержанием биогенных аминов в мозге и крови крысят при прерывистой и непрерывной сепарации с матерью.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 128-и детенышах белых нелинейных крыс обоих полов, полученных от 26-и самок, в соответствии с European Communities Council Directive (24.11.86/609/ЕЕС) по использованию животных в лабораторных целях. Все потомство нами разделено на 2 группы: контрольную и основную. Животные находились в виварии на одинаковом полноценном рационе. Прерывистую материнскую депривацию среди 42-х детенышей воспроизводили путем отделения их от матерей в специальные изолированные клетки 3 раза в день на час, начиная со 2-го дня после рождения, затем на 6-ые, 7-ые и 8-ые сутки по 6 часов в день и на 12-ые, 13-ые, 14-ые, 15-ые и 16-ые сутки – по 12 часов в день. Непрерывную материнскую депривацию воспроизводили у 28-и детенышей путем отсаживания потомства на 14-ые сутки с переводом на искусственное вскармливание. Исследования биохимических показателей в мозге и крови проводили на

15-ый, 21-ый и 60-ый дни постнатального периода [3]. Содержание биогенных аминов – дофамина и норадреналина в коре больших полушарий, гипоталамусе и крови определяли по стандартным методикам с использованием калибровочных кривых, полученных спектрофлюориметрическим методом. Флюоресценцию измеряли для норадреналина при  $\lambda=485$  нм и  $\lambda$  возб=375 нм, дофамина при  $\lambda=375$  и 325 нм соответственно.\*

Для статистического изучения взаимосвязи между содержанием биогенных аминов в мозге и крови крысят была использована методика вычисления коэффициентов ранговой корреляции ( $\rho$ ). Коэффициент корреляции считали значимым при значениях выше 0,5. При обработке результатов использовали программу “STAT Soft”, различия считались достоверными при  $t<0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных исследований было установлено, что в контрольных группах с возрастом крысят содержание норадреналина и дофамина в крови практически одинаковое (таблица); а выявленные колебания недостоверны, тогда как в коре больших полушарий и гипоталамусе в контроле содержание норадреналина с возрастом достоверно увеличивалось [3].

Содержание же дофамина в мозговой ткани в контроле с возрастом практически не менялось.

В коре больших полушарий и гипоталамусе в контроле содержание норадреналина достоверно увеличивалось как на 15-е, так и на 21-е сутки, а на 60-е не менялось по сравнению с 21-ми сутками [3]. Содержание же дофамина в крови в контроле с возрастом недостоверно уменьшалось.

При прерывистой сепарации уже с 15-х суток отмечалась тенденция к увеличению содержания норадреналина в крови крысят по сравнению с контролем, на 21-ые и 60-ые сутки это увеличение было достоверным ( $p<0,01$ ), тогда как, при непрерывной сепарации на 21-е сутки жизни содержание норадреналина было почти вдвое меньше по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ) и втрое меньше, чем при прерывистой сепарации (таблица).

\*Исследования проведены в центре медицинской биофизики и новых медицинских технологий Министерства труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии.

Таблица. содержание норадреналина и дофамина в крови крысят при непрерывной и прерывистой сепарации с матерью

Сутки	Исследуемые группы	Норадреналин мкг/л $M \pm m$	Дофамин мкг/л $M \pm m$
15-ые	контроль	0,42±0,07	0,07±0,006
15-ые	мат. сепарац. (прер.)	0,58±0,01	0,06±0,01
21-ые	контроль	0,49±0,08	0,058±0,006
21-ые	мат. сепарац. (прер.)	0,60±0,01*	0,05±0,001
21-ые.	мат. сепарац. (непрер.)	0,26±0,03*	0,03±0,002*
60-ые.	контроль	0,32±0,07	0,041±0,019
60-ые.	мат. сепарац. (прер.)	0,41±0,11*	0,058±0,022
60-ые.	мат. сепарац. (непрер.)	0,32±0,08	0,041±0,02

примечание - \* - достоверность различия  $p < 0,05$

На 60-е сутки в данной группе содержание норадреналина увеличивалось до уровня контроля.

Содержание дофамина (таблица) в крови при прерывистой материнской сепарации, вместо нарастания, наоборот, было несколько понижено на 15-е и 21-е сутки по сравнению с контрольной группой, а на 60-е сутки было выше, чем в контроле на 42%. При непрерывной материнской сепарации на 21-е сутки содержание дофамина в крови, как и норадреналина, было достоверно ниже как по сравнению с контролем, так и по сравнению с данными прерывистой сепарации ( $p < 0,001$ ). На 60-е сутки отмечалось увеличение концентрации дофамина до контрольного уровня.

По нашим данным, у 15-суточных крысят содержание норадреналина увеличивалось как в коре головного мозга, так и в гипоталамусе, резко падало на 21-е сутки развития при непрерывной сепарации и опять повышалось на 60-е сутки [3]. Что касается содержания дофамина, то у 15-суточных крысят при депривации, оно в коре оставалось без изменений, а в гипоталамусе – уменьшалось, не восстанавливаясь и на 60-е сутки постнатального развития.

В результате наших исследований достоверной корреляции между содержанием катехоламинов в мозговой ткани и крови не установлено.

Таким образом, наиболее значимые сдвиги в содержании норадреналина и дофамина в крови крысят по сравнению с контролем были как при прерывистой, так и непрерывной сепарации на 21-е сутки постнатальной жизни. Выявленное нами увеличение содержания норадреналина в крови депривированных крысят сопровождалось уменьшением содержания дофамина, вместо увеличения, что может свидетельствовать о дискоординации дофаминергической и норадренергической систем мозга в раннем постнатальном периоде в условиях материнской депривации.

Поскольку уровень норадреналина и дофамина в крови обусловлен активацией преимущественно периферической симпато-адреналовой систем и учитывая, что нами не выявлено достоверной корреляции между содержанием катехоламинов в крови и ЦНС, можно предположить, что материнская депривация оказывает более существенное влияние на функционирование ЦНС.

По данным ряда авторов [5,8], изменения уровня нейротрансмиттеров в развивающемся мозге могут вызывать нарушения в развитии, формировании, миелинизации мозговых структур. По нашим данным, сепарация новорожденных крысят с матерью оказывает стрессовое воздействие на ЦНС, вызывая нарушения координированного функционирования мозговых структур, сопровождаемое изменением концентрации катехоламинов в крови и мозговой ткани. Можно предположить, что выявленные функциональные изменения ЦНС могут обусловить и поведенческие нарушения среди депривированных животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Базян А.С. Нейромодуляторные интегративные механизмы формирования эмоционально-мотивационных состояний (обзоры). // Нейрохимия. - 1999. - N 16(2). - С. 88-102
2. Вальдман А.В., Пошивалов В.П. Фармакологическая регуляция внутривенного поведения. – Л: 1984.
3. Пагава К.И., Гогберашвили К.Я. Различия в изменении стрессорных механизмов при непрерывной и прерывистой материнской депривации у детенышей крыс // Бюл. экп. биол. мед. - 2004. - Т. 138. - N8. - С. 230-32.
4. Daniels W.D., Pietersen C.Y., Carstens M.E., Stein D.J. Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior an blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels response to a subsequent stressor // Metab Brain Dis. - 2004. - vol. 19. - N1-2. - P. 3-14.
5. De Bellis M.D. The Psychobiology of Neglect // Child Maltreatment. - 2005. - vol. 10. - N2. - P. 150-172.
6. Jurcovicova J., Dobracovova M., Zorad S. Repeated maternal deprivation alters behavioral pattern and attenuates prolactin response to mild stressor in adult male Wistar rats // Endocrine regulations. - 1998. - N32. - P. 161-165.

7. Liu D., Caldji C., Sharma S., Plotsky P.M., Meaney M.J. Influence of neonatal rearing conditions on stress-induced adrenocorticotropin responses and norepinephrine release in hypothalamic paraventricular nucleus // *J Neuroendocrinol.* - 2000. - vol. 12. - N1. - P. 5-12.
8. Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders // *Archives of General Psychiatry.* - 2000. - N 57. - P. 925-935.
9. Suarez M.M., Rivarola M.A., Molina S.M., Perassi N.I., Levin G.M. Periodic maternal deprivation and lesion of anterodorsal thalamic nuclei induce alteration on hypophyso-adrenal system activity in adult rats // *Life Sci.* - 2001. - vol. 69. - N7. - P. 803-13.
10. Suchecki D., Duarte P.B., Tufic S. Pituitary-adrenal axis and behavioral responses of maternally deprived juvenile rats to the open field. - *Behav. Brain Res.* - 2000. - vol. 111. - P. 99-106.
11. Workel J.O., Oitzl M.S., Flutterm M., Lesscher H., Karssen A., de Kloet E.R. Differential and age-dependent effects of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of brown norway rats from youth to senescence // *J Neuroendocrinol.* - 2001. - vol. 13. - N7. - P. 569-80.

## SUMMARY

### THE COMPARATIVE EFFECT OF CONTINUOUS AND INTERMITTENT MATERNAL SEPARATION ON CATECHOLAMINES BLOOD CONCENTRATIONS AMONG RAT PUPS

Gogberashvili K.

*Department of Pediatrics of Tbilisi State Medical University*

Study was designed to show the affects of short-term intermittent and/or continuous maternal separation on norepinephrine and dopamine blood concentrations among rat pups.

The 128 rat pups on the first, 15th, 21st, and 60th days after birth were investigated. Catecholamins blood concentration were measured by spectral fluorometry.

The pathological changes in norepinephrine (NE) and dopamine (DA) plasma concentrations were exposed in both occasions - among rat pups with intermittent as well as with continuous maternal separation but were less pronounced in rat pups exposed to permanent maternal deprivation. The intermittent maternal separation produced a significant increase in plasma NE concentration compared to control non-deprived ( $p<0,001$ ) and also to permanently deprived rats ( $p<0,01$ ). While DA concentration, instead of elevation, was decreased in deprived rats. It was significantly lower in continuously deprived animals. The

accentuated increase of NE suggests sympathetic nervous system hyperactivity, while decrease of DA indicates discoordination of the dopaminergic and sympathoadrenal systems in deprived pups. Thus, early maternal separation in rat pups may serve to be the stressful stimulus for CNS and alter it function, which produces the behavioral disorders among them.

**Key words:** maternal deprivation, norepinephrine, dopamine, behavioral activity.

## РЕЗЮМЕ

### СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В КРОВИ КРЫСЯТ ПРИ НЕПРЕРЫВНОЙ И ПЕРЕРЫВИСТОЙ СЕПАРАЦИИ С МАТЕРЬЮ

Гогберашвили К.Я.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии*

Цель исследования - выявить содержание норадреналина и дофамина в крови крысят при прерывистой и непрерывной сепарации с матерью.

Повторяющуюся материнскую сепарацию (ПМС) у 42-х детенышей крыс воспроизводили путем отделения их от матери и помещения в специальные изолированные клетки на несколько часов в день. Непрерывную материнскую сепарацию (НМС) воспроизводили путем отсаживания потомства на 14-е сутки 28-и детенышам с переводом на искусственное вскармливание. Исследовали содержание норадреналина (НА) и дофамина (ДА) в крови крысят на 15-ые, 21-ые и 60-ые сутки постнатального развития методом спектрофлуорометрии.

Оказалось, что содержание НА в крови было достоверно высоким при прерывистой сепарации на 15-ые, и 21-ые и 60-ые сутки как по сравнению с контролем, так и НМС. При НМС концентрация НА оставалась низкой, особенно на 21-е сутки постнатального развития крысят. Содержание дофамина уменьшилось в крови крысят как при ПМС, так и при НМС. Выявленные отклонения были более выражены на 21-е сутки прерывистой сепарации. Таким образом, нарушения, выявленные нами среди депривированных детенышей крыс, являются результатом вредного влияния материнской депривации на ЦНС потомства, что еще раньше выявляется при прерывистой сепарации с матерью.

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

## ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Силуянова И.В.

*Российский государственный медицинский университет, Москва*

На сегодняшний день внимание научной, медицинской и широкой общественности привлекают вопросы, связанные с применением стволовых клеток (СК) в лечебных целях.

Не только в научных, но и популярных изданиях публикуются статьи, посвященные изучению проблем, связанных с использованием стволовых клеток.

Помимо раскрытия сути регенеративных (восстановительных) свойств стволовых клеток, во многих публикациях обсуждаются этические проблемы, связанные с их использованием в качестве метода лечения.

Целью данной публикации является обсудить этические проблемы использования стволовых клеток в лечебных целях и на основании этической аргументации определить границы возможности их применения.

*Собственно этические проблемы.* Этика, как известно - система знаний о человеческих взаимоотношениях. Одной из этических проблем новейших исследований в области клеточных регенеративных (восстановительных) технологий является возможность применения человеческих СК в лечебных целях.

Ставится множество вопросов: можно ли применять человеческие СК для лечения болезней? Насколько оправдано использование одной человеческой жизни ради другой? Правильно ли стремиться к собственному здоровью за счет разрушения другого? Требуется ли защиты жизнь человеческого эмбриона? При каких условиях для получения СК допустимо разрушение человеческой жизни? Конфликты интересов порождают этически непростые задачи. Для того, чтобы выйти на уровень их решения необходимо четко определить понятия и классифицировать вопросы.

Взрослый человеческий организм включает 250 типов клеток. Все это многообразие возникает из одного источника - стволовых клеток эмбриона, которые в своем развитии проходят стадии тотипотентности, полипотентности, малопотентности, достигая, наконец, монопотентности, т.е. клеток-предшественниц того или иного типа клеток, например, крови, печени и т.п. По определению Лопухина Ю.М. "стволовые клетки - это клетки, способные трансформироваться в более чем одну форму человеческих тканей" [1].

Где находятся эти клетки? Во-первых, они являются собой человеческий эмбрион на ранней стадии развития, во-вторых, после рождения человека они концентрируются в пуповинной крови, в-третьих, они находятся в костном мозге взрослого человека, жировой и кожной тканях.

Каковы методы их получения? При получении СК из пуповинной крови, костного мозга или жировой ткани пациента при информированном согласии родителей и пациентов, этических проблем практически не возникает.

Все острота этических проблем концентрируется вокруг получения СК из человеческих эмбрионов и фокусируется на методах извлечения СК из эмбрионов ранних стадий развития, связанных с их разрушением. Именно здесь возникает вопрос: правомерно ли уничтожение человеческой жизни с целью использования продуктов ее разрушения для другой человеческой жизни? Каково соотношение целей и средств подобного действия? Можно ли благими целями (развитие науки и лечение болезней) оправдать средства их достижения (уничтожение человеческой жизни или использование продуктов ее уничтожения)?

Соломонова мудрость, как вершина мудрости человеческой, предостерегает от ошибочного "...пути всякого, кто алчет чужого добра: оно отнимает жизнь у завладевшего им" (Притч., 1, 19). Классическая этика также отрицательно отвечает на эти вопросы: свобода действий любого человека ограничена свободой другого человека. Согласно категорическому императиву Канта использование человека в качестве средства для достижения цели другого человека - аморально.

Как ни специфична медицинская профессиональная этика, но и ее основной принцип - "не навреди!" - есть ничто иное, как приложение классического этического принципа к профессиональной медицинской деятельности. Нанесение вреда регенеративными технологиями больному человеку возможно, так как врач-исследователь не в состоянии сегодня гарантировать ему безопасность и дать ответы на вопросы: как определить или задать нужную специализацию клеток и избежать их нежелательных превращений? Как будут вести себя СК, попав в больной (нездоровый) организм? Как они найдут необходимую локализацию и попадут ли туда,

куда требуется? Приживутся ли они или вызовут в будущем нежелательные клеточные новообразования?

Более того, в основе ряда методик регенеративных технологий лежит не просто “нанесение вреда”, а уничтожение человеческой жизни на ранних стадиях развития.

Данная ситуация и порождает вопросы - какова мера и цена научно-технической деятельности и экспериментальных разработок, насколько целесообразны медицинские исследования, рассчитанные на извлечение СК из человеческих эмбрионов?

Уходя от этих вопросов, экспериментаторы сегодня уже вышли на уровень практики использования человеческих эмбрионов.

Каковы же существующие методы получения эмбриональных СК? К основным можно отнести следующие три: получение СК из зародышевых клеток, выделенных из абортированных человеческих плодов; получение СК из внутренней клеточной массы бластоцист человека, полученных оплодотворением *in vitro*; получение СК из эмбрионов, созданных с помощью перенесения в человеческий ооцит соматического ядра (терапевтическое клонирование).

Весьма интересна этическая оценка данных методов немецкими исследователями Томасом Хайнеманом (Tomas Heineman) и Людгером Хонфельдером (Ludger Honfelder) [6]. Из трех перечисленных методов этически абсолютно неприемлемы последние два, так как в данных случаях СК извлекаются из тотипотентных клеток, т.е. клеток, из которых может сформироваться человеческий организм, человек может быть рожден и быть усыновлен.

Получение клеток, выделенных из абортированных человеческих плодов, оценивается как менее проблематичное в этическом отношении. Хотя аморальность самого аборта не вызывает сомнения, в частности, в Германии, где принят “Акт о защите эмбриона человека”, по которому налагается строгий запрет на любую манипуляцию над человеческим эмбрионом, за исключением манипуляции, целью которой является сохранение и спасение эмбриона [6].

Использование (утилизация) абортированных человеческих эмбрионов - этическая проблема XXI века. Можно ли выйти на уровень морального одобрения использования абортированных человеческих эмбрионов для терапии и научных исследований?

Для ответа на вопрос - можно или нельзя – попытаемся спрогнозировать последствия утилизации. Прежде чем признать или разрешить что-либо, особенно то, что

вызывает сомнения и вопросы, необходимо проанализировать возможные последствия нашего признания, чтобы предохранить человека и общество от возможных угроз и бед. Допустим, мы признаем, что можно одобрить использование абортированных человеческих эмбрионов для терапии. Чем это для нас обернется? Согласно статистике в США проводились первоначальные эксперименты лечения диабета с помощью пересадки эмбриональных клеток. Для одной операции требовалось 8 абортированных эмбрионов в возрасте 14-20 недель. В США 1,5 миллиона населения страдают диабетом. Сколько понадобится абортированных эмбрионов для “излечения” всех, страдающих диабетом? 12 миллионов. Однако в год в США абортируется только 120 000 эмбрионов [3,7]. Продолжим наши подсчеты. Если к больным диабетом прибавить больных, страдающих болезнями, которые уже сегодня рассматриваются как области клинического применения стволовых клеток, как болезни Паркинсона, Альцгеймера, рассеянный склероз, инсульты, повреждения спинного мозга, инфаркты миокарда, врожденные пороки сердца, остеоартриты, иммунодефициты, лейкемии, опухоли, врожденные болезни крови, гепатиты, циррозы, ожоги, незаживляющиеся раны, остеопорозы, макулярную дистрофию, мышечную дистрофию, то требуемое для “лечения” число абортированных эмбрионов должно возрасти в миллион раз. Что следует из этого? Ситуация конфликта “спроса и предложения” в условиях рыночной экономики способна породить ситуацию, когда женщине за аборт будут платить большие деньги. Подобное положение неизбежно порождает коммерциализацию способности женщины быть источником яйцеклеток для производства стволовых клеток, а также неизбежную практику продажи матерью своего, умерщвленного ею же ребенка. Что может быть более безнравственным в человеческом обществе? Конечно - ничего. Перед этой практикой меркнут все человеческие преступления.

Поистине, *“не хвались завтрашним днем, потому что не знаешь, что родит тот день”* Притч. 27,1.)

Ситуация, которую мы описали, - пример действия морального правила “наклонной плоскости”, согласно которому малое отступление от морального принципа неуклонно влечет за собой все большее. Но если наш пример - это воображаемая ситуация, то примером действия этого морального правила является следующее: всего лишь тридцать лет легальной абортной практики в Европе, начавшейся в 70-ые годы XX века, привели к началу европейской легализации эвтаназии, т.е. умерщвлению врачом больного и обсуждению возможной легализации эмбриональной терапии, в основе которой лежит извлечение и использование стволовых клеток эмбриона. В данной ситуации даже если положительные результаты эмбриональной терапии не

будут вызывать сомнений, даже при этих предполагаемых условиях, ограничения на ее использования необходимы, если общество заботится о проблеме его самосохранения и безопасности. *“Благоразумный видит беду и укрывается, а неопытные идут вперед и наказываются” (Притч. 22,3)*. Что может защитить общество от цунами “наклонной плоскости”?

Должна ли существовать форма защиты человеческих эмбрионов и какой она может быть? Подлинной и единственной защитой для человеческих эмбрионов оказывается защита моральная. Этой формой защиты является собственно человеческое достоинство человеческого эмбриона, т.е. то, что это живое существо принадлежит человеческому роду. Понятие “достоинство” неразрывно связано с понятиями “достижение”, “достигнуть”, “достойный”, которые прежде всего четко фиксируют планку, место, или уровень отношения человека к человеку в их взаимоотношениях. На вопрос - как же человек должен относиться к человеку? – отвечает уникальное и единственное в своем роде знание - мораль. Компетенция морали - формулировка правил поведения человека, принципов отношений к человеку, норм, регулирующих отношение “человек - человек”. Этот уровень отношений создает и формирует человеческое достоинство. Человеческое достоинство человеческого эмбриона непосредственно определяет его моральный статус, как субъекта моральных отношений между ним и любым другим субъектом, в том числе и врачом-исследователем.

*Моральный статус человеческого эмбриона.* Моральное отношение предполагает наличие, по крайней мере, двух субъектов для того, чтобы это отношение могло состояться (S+S).

Первый субъект морального отношения - это тот человек, кто относится к кому-то. Второй субъект - это тот человек, к кому кто-то относится. Например, моральное отношение благодарности, безусловно, предполагает того, кто испытывает чувство благодарности и того, к кому относится эта благодарность. Или, например, такое моральное отношение, как ненависть, опять же не может быть бессубъектной. Как правило кто-то ненавидит кого-то. И любовь - это отношение, предполагающее того, кто любит и того, на кого это чувство направлено.

Моральное отношение, в отличие от каких-либо отношений другого рода, например, производственных, как правило, всегда эмоционально окрашено, имеет четкую направленность, напряженность, намеренность, устремленность.

Именно эта эмоциональная и целевая направленность к другому человеку, как субъекту или цели нашего от-

ношения, фиксируется понятием “интенциональность” (от английского intention - намерение, стремление, цель).

В контексте обсуждаемой проблемы статуса эмбриона, понятия “мать” и “отец” уникальны тем, что представляют собой понятия, содержащие морально-интенциональное содержание. Каждое из этих понятий предполагает наличие ребенка, существа, родителями которого они являются. “Мать” чья? “Отец” кого? Понятия “ребенок”, “дитя”, также морально-интенциональны, ибо предполагают, включают наличие родителей, их зачавших и родивших. Само понятие “беременность” уходит своими корнями в древние слова “бремя”, “беру”, в которых сохраняется значение “нести” и “сохранять”. Смысл этих слов раскрывается в дополнении - “кого”, “что” нести и сохранять [4]. Неудивительно, что в “Конвенции о ликвидации всех форм дискриминации в отношении женщин” (ГАООН, 1979, ст. 5) утверждается “понимание материнства как социальной функции и признание общей ответственности мужчин и женщин за воспитание и развитие своих детей...” При этом, “во всех случаях интересы детей являются преобладающими” [2].

Однако, новое человеческое существо, растущее в теле женщины, еще не дитя, а эмбрион. Тем не менее, этот организм имеет свои биохимические, биофизиологические параметры, отличные от материнских. Во-первых, геном зачатого существа всегда уникален и отличается от генома женщины. Зачатое существо представляет собой индивидуальный на генетическом уровне субъект, которого никогда ранее в мире не существовало и которого никогда в будущем не будет существовать. Во-вторых, тела матери и ребенка могут иметь разные биохимические показатели крови. В-третьих, он в половине случаев беременностей является существом другого - мужского - пола. В-четвертых, субъект беременности может существенно обременять женщину, вплоть до явных ощущений принципиальных изменений своего физического состояния в широком диапазоне проявлений этого изменения – от прекращения менструального цикла до различных форм токсикоза.

Жизнь любого человеческого существа зависит от окружающей его среды и пищи. Жизнь развивающегося ребенка зависит от среды и пищи, которые обеспечивает ему вынашивающая его мать. Во всех других отношениях - это полностью отличное от матери, уникальное существо. Или, другими словами, *уникальный биофизиологический субъект*. Данный факт - это “биологическое” *основание моральной субъектности* человеческого эмбриона. Выявленное нами “биологическое” *основание моральной субъектности* человеческого эмбриона достаточно, но не необходимо для констатации морального статуса начавшейся человеческой жизни. Необходимое *основание* и моральный признак на-

чавшейся человеческой жизни - уникально прост. Это факт самой реальности нашего обсуждения этого вопроса. Факты обсуждения, факты принятия решения о сохранении жизни или возможности разрушения жизни существа, говорят о том, что это существо – реально действующее лицо морального отношения и действия. И от нашего морального к нему отношения - любви, милосердия, справедливости - зависит быть или не быть его жизни, зависит то, сохраним ли мы его в качестве субъекта нашего к нему морального отношения, или уничтожим его, или, точнее, дадим, предоставим “право” его уничтожить, т.е. преступить моральную заповедь “не убий”. Или совершим действие, которое, по словам христианского богослова св. Иоанна Златоустого, “хуже убийства”. Действие, которое оценивается как то, что “хуже убийства” – это нарушение моральной заповеди любви – любви матери к своему ребенку. Вряд ли, кто в состоянии подвергнуть сомнению то, что любовь это моральное чувство, характеризующее отношение между людьми. Вряд ли можно сомневаться в том, что моральное отношение предполагает наличие, по крайней мере, двух субъектов, для того, чтобы моральное отношение могло состояться. По этому основанию, вряд ли разумно отрицать то, что зачатый плод, судьбу которого мы здесь и сейчас решаем, является реальным моральным действующим лицом нашего нравственно к нему отношения и действия. Эмбрион человека является реальным субъектом моральной рефлексии. Как таковой, он может быть подвергнут моральному или аморальному действию и, следовательно, его включенность в моральные отношения и его статус морального субъекта не может вызывать сомнения.

Однако, необходимо отметить одну особенность морального статуса человеческого эмбриона, которая отличает его от морального статуса взрослого человека. Эта особенность - беззащитность формирующейся жизни. Она не может ответить на насилие, она не может сопротивляться несправедливым решениям, она не может остановить преступление. Однако именно эта особенность начальной стадии человеческой жизни повышает меру нашей моральной ответственности за нее. Чем беззащитней существо, тем более оно нуждается в защите.

*Проблема различий моральных, законодательных, культурных, политических и религиозных традиций.* Моральная защита, приведенная нами, многими может быть оценена как одномерная. Она может быть подвергнута критике со стороны этиков-прагматистов, аргументы которых концентрируются вокруг принципа пользы. “Повторю, - утверждает Дж. Харрис, директор Института медицины, права и биоэтики, директор по науке Центра социальной этики и политики Университета Манчестера, - что этот принцип призывает приносить пользу людям, если это в наших силах. Если есть

возможность использовать ресурсы ради выгоды, неправильно упускать такую возможность и растрачивать ресурсы впустую. Трудно найти аргументы в пользу того, что более этично позволить эмбриональному материалу пропасть, чем использовать его ради благой цели. Без сомнения лучше сделать что-то хорошее, чем ничего не делать; лучше использовать что-то с выгодой, чем позволить пропасть зря” [5]. Если речь идет о “ресурсах”, о “материале”, то действительно лучше использовать их с выгодой. Практика превращения в выгодные “ресурсы” человеческие отходы (кожу, волосы и т.п.) уже известна европейской истории. Данная историческая аналогия многих отрезвляет. Важен при этом и ответ сторонников “выгод” на вопрос: если речь идет о человеческом достоинстве и человеческой жизни, например, лично вашей, ваших детей, которую кто-то захочет использовать с выгодой, не изменится ли ваше мнение? На принцип пользы для людей делается акцент в этой аргументации. Но в этой “полезной ситуации” люди разделяются по крайней мере на две группы. Одна - это те, кому будет принесена польза. Другая - те, кто будет ее приносить. И здесь важен вопрос: как? И отвечая на этот вопрос нельзя опять не вспомнить слова Соломона о шести вещах, “что ненавидит Господь”, одна из которых “руки, проливающие кровь невинную” (Притч.6, 16-17). Именно эта позиция обнаруживает несостоятельность открытого Харрисомэтического принципа, который, по его мнению, позволяет разрушать зародыши, которые по разным причинам остаются “лишними”. Согласно Харрису его принцип превращает всех тех, кто пользуется естественным сексуальным воспроизводством, в сторонников терапии эмбриональными стволовыми клетками. Почему? Потому что при каждой успешной беременности, которая приводит к рождению ребенка, теряется или самопроизвольно абортируется несколько эмбрионов. Значит жизнь одного человека есть как бы результат гибели многих эмбрионов. Значит допустимо рассматривать жизнь и здоровье одного человека, как результат, приобретенный ценою уничтожения эмбрионов и получения из них искомого целебного “материала”. Ошибка Харриса заключается в том, что он не различает естественного процесса, независимого от сознания и мотивов действующих лиц, от процесса искусственного, действия осознанного, намеренного, просчитанного и умышленного.

Ошибка Харриса заключается именно в том, что он не различает естественную, самопроизвольную, по его же выражению, гибель некоторых эмбрионов, от гибели эмбрионов от “рук, проливающих кровь невинную”.

Чьими же “руками” хочет приносить пользу и расчленять человеческие эмбрионы в промышленных масштабах Дж. Харрис? Это руки врачей, медиков. Неудивительно, что большинство из них не согласны с приня-

ем такой участи. К большинству относится общественность Германии, Франции, Ирландии, где исследования на эмбрионах запрещены. К ним можно отнести и страны, где есть запреты на аборт - это Польша, Словакия, Литва, Венгрия, Словения, Чешская Республика, Мальта. В Португалии, где аборт запрещен, нет запрещающего законодательства, но и нет подобных исследований. Признают ценность человеческой жизни независимо от целей других людей или их исследований в Австрии. Исследования на жизнеспособных эмбрионах запрещены в Испании, Финляндии, Швеции. В США запрещена какая-либо поддержка любого исследования, в котором эмбрионы разрушаются. Последняя международная позиция - это позиция ООН, утвердившая в начале 2005 года запрет на терапевтическое клонирование человеческих эмбрионов, как возможного источника для получения стволовых клеток.

Но существует и другая тенденция. В Великобритании проводят исследования на эмбрионах при действующем разрешающем законодательстве с 1990 года ("Акт о человеческом оплодотворении и эмбриологии"). В 2000 году обе палаты парламента Великобритании большинством голосов одобрили исследования со стволовыми клетками и терапевтическое клонирование.

Россия, Бельгия и Нидерланды ведут исследования при отсутствии регулирующего законодательства.

Сам факт существования различных тенденций указывает на необходимость широкого обсуждения новых технологий на условиях гласности, с использованием различных форм общественных обсуждений, экспертиз и конкурсов. Если эти условия будут соблюдены и общество заблаговременно будет проинформировано о социальной безопасности и социальной значимости производимых исследований, то у многих государств появляется шанс присоединиться к европейскому большинству и США в выборе позиции защиты человеческой жизни и человеческого достоинства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лопухин Ю.М. Биоэтика. Избранные статьи и доклады (1993-2003). - М.: Геотар-Мед. - 2003. - С. 110.
2. Международные акты о правах человека. Сборник документов. - М.: 1999. - С. 247.
3. Джон и Барбара Уилки. Мы можем любить их обоих. Аборт: вопросы и ответы. - М.: 2003. - С. 101.
4. Фасмер М. Этимологический словарь русского языка в 4-х томах. - М.: 1986. - том 1. - С. 155.
5. Харрис Дж. Стволовые клетки и воспроизводство // Чело-

век. - 2003. - N5. - С. 133.

6. Heineman T., Honnefelder L. Principles of ethical decision making regarding embryonic stem cell research in Germany // Bioethic. - 2002. - vol. 16. - N6.

7. Maugh T. Transplant cell aided diabetes. - Los Angeles Times. - 12.03.1995.

## SUMMARY

### ETHICAL ISSUES OF TREATMENT WITH EMBRYONIC STEAM CELLS

Siluanova I.

State Medical University of Russia

Review of ethical issues related to the application of embryonic stem cells (SC) for the treatment of different diseases is presented. On the background of ethical considerations, limits and possibilities as well as advantages and shortcomings of using stem cells in the clinical practice are discussed.

On the basis of analysis of scientific reference data and ethical side of the given issue, it may be concluded that the principle "don't harm" must be applied also and especially for the use if this particular type of treatment in the clinical practice.

**Key words:** embryonic stem cells, treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Силуянова И.В.

Российский государственный медицинский университет

В научном обзоре обсуждаются этические проблемы применения эмбриональных стволовых клеток (СК) в качестве лечения различных заболеваний. На основании этической аргументации рассматриваются границы и возможности использования указанных клеток, преимущества, недостатки и последствия их применения.

Вопрос применения эмбриональных СК должен рассматриваться с позиций этических норм, с учетом не только приносимой пользы, но и вреда.

На основании анализа научной литературы о последствиях и моральной стороне данного вопроса, делается вывод, что медицинская профессиональная этика гласит "не навреди", это указывает на приложение этического принципа к профессиональной медицинской практике, к чему и призываем.

Рецензент: д.м.н., игумен Адам - Вахтанг Ахаладзе



## ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Ревазишвили Б.В., Чедия С.В.

*Национальный медицинский центр им. акад. О. Гудушаури г. Тбилиси;  
Национальный медицинский центр им. акад. З. Цхакая, г. Кутаиси*

Вопрос своевременной рациональной диагностики механической желтухи остается одной из наиболее сложных и нерешенных проблем в абдоминальной хирургии. Отмеченные в последние десятилетия достижения в диагностике механической желтухи связаны с активным внедрением в широкую клиническую практику новых и совершенствованием известных методов диагностики, современных миниинвазивных технологий – ультразвуковых, эндоскопических, рентгенотелевизионных и других, а также их сочетаний.

В дифференциальной диагностике обтурационной желтухи одну из лидирующих позиций по праву заняло ультразвуковое исследование (УЗИ). К основным преимуществам УЗИ относят неинвазивный характер, отсутствие лучевой нагрузки, мобильность, возможность многократного использования, выполнение других лечебно-диагностических процедур (тонкоигольная аспирационная биопсия, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, установка стентов, дренажей). Обычно расширенные внутрипеченочные протоки визуализируются на 3-4-ые сутки желчной гипертензии. В установлении причин механической желтухи чувствительность УЗИ составляет 70-96%, специфичность – 80-85%. Однако, при интерпретации небольших патологических образований, расположенных в области терминального отдела общего желчного протока, возникают определенные трудности [7,9,10,11,16,21,27,44,46,50,64,70].

Вторым неинвазивным высокоэффективным методом, который характеризуется высокими показателями чувствительности (60-95%) и специфичности (90-100%) в топической диагностике обтурационной желтухи, является компьютерная томография (КТ). На томограммах визуализируются расширение внутрипеченочных желчных протоков, участки их стенозирования и обструкции, метастазы опухоли в печень. Применение внутривенного контрастирования повышает общую диагностическую эффективность КТ, однако, появляется элемент инвазии и некоторый риск развития осложнения. Стационарный режим, необходимость в ряде случаев внутривенного контрастирования и лучевая нагрузка считаются недостатками метода. Слабым местом КТ, равно как и УЗИ, являются трудности обнаружения чисто холестериновых или пигментных конкрементов в желчных протоках [7,13,18,23-25,44,57,64,70,80].

Сравнительно новой методикой, вошедшей в арсенал дифференциальной диагностики механической желтухи, является магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХГ). Исследование обеспечивает высокую степень достоверности в диагностике хирургических заболеваний печени, билиарного тракта и поджелудочной железы, дает возможность определить уровень, протяженность, причину обтурации, оценить характер содержимого в печеночных желчных протоках (сладжирование пристеночной массы, хлопья). Возможность построения трехмерного изображения желчных протоков и определения их соотношения с портальной системой позволяет установить безопасный доступ и вид декомпрессии билиарного тракта [28,29,40,42,43,49,61,62,66,67,70,71,73,76,79,81].

Другим преимуществом МРПХГ является возможность визуализации внепротоковых образований, особенно опухолей печени и желчных путей. Результаты МРПХГ используют при планировании оперативного вмешательства, для динамического контроля без применения контрастных веществ и лучевой нагрузки. Все это позволяет избежать осложнений, которые часто сопровождают инвазивные диагностические манипуляции [6,31,34,37,41,45,51-53,75,77,78].

По данным Schwartz L. et al [76], при МРПХГ уровень обструкции желчевыводящих путей был достоверно выявлен в 84% и 88% наблюдений двумя независимыми исследователями, а локализация опухолей - в 84% и 91% случаев. При холедохолитиазе, как основной причине развития механической желтухи, чувствительность и специфичность МРПХГ составляет соответственно 81% и 98% [53,56,59,72], а по данным Ветшева П.С. [7], чувствительность, специфичность и общая точность метода при холедохолитиазе составляет соответственно 100%, 98,5%, и 98,9%.

По мнению Wright B. et al. [83], Bathe O.F. et al. [44], в предоперационном периоде МРПХГ может заменить эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию и чрескожную чреспеченочную холангиографию, тем самым, исключая характерные для них возможные осложнения.

Широко и успешно применяется в дифференциальной диагностике обтурационной желтухи эндоскопическая

ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ) – прямое контрастирование желчевыводящих путей и панкреатического протока, одновременно являясь патогенетическим методом предоперационной подготовки [1,3,7,11,15-17,21,22,30,35,36,44,47,57]. Специфичность составляет 90-100%, а чувствительность метода достигает 90-98%. Возможность получения при эндоскопическом исследовании смывов и гистологического материала (биопсия), а также выполнение лечебных процедур (папилосфинктеротомия, супрапапиллярная холедохотомия, экстракция-дробление камней, назобиллиарное дренирование, установка стентов) повышает диагностическую эффективность ЭРПХГ, как метода выбора [3,4,7,11,26,40,54,55].

ЭРПХГ сопряжена с лучевой нагрузкой, вероятностью развития осложнений (кровотечение, перфорация, холангит, острый панкреатит, нарушение дыхания и др.) и летальных исходов, а поэтому считается более инвазивным методом [7,65]. Так, по данным Canadian Association of Gastroenterology (2003), после исследования у 3-5% больных был диагностирован острый панкреатит. ЭРПХГ заканчивается летальным исходом в 0,4-1% случаев. Аномалии развития желчных протоков, парапапиллярные дивертикулы, предшествующие операции на желчевыводящих путях, вызывают затруднения при проведении исследования [33]. По данным Брискина Б.С. и соавт. [6], при парапапиллярных дивертикулах (у 10% больных желчнокаменной болезнью) канюляция большого дуоденального сосочка была невозможна у 0,5% пациентов, при этом возникала ретродуоденальная перфорация (0,1%) и кровотечение (0,1%).

Вторым инвазивным способом прямого контрастирования билиарной системы путем пункции желчных протоков (под контролем УЗИ, КТ, рентгенотелевидения) является чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). Наряду антеградным контрастированием желчевыводящих путей ЧЧХГ является альтернативой ЭРПХГ (обследуется верхняя граница при полном блоке, а при ЭРПХГ – нижняя) при определении уровня блока. Большинство авторов, с целью определения проксимальной и дистальной границ опухоли внепеченочных желчных протоков, рекомендуют выполнять как ЭРПХГ, так и ЧЧХГ. Для ЧЧХГ характерны весьма высокая специфичность (85,7-88%) и чувствительность (95-100%). Выполнение ЧЧХГ под контролем УЗИ исключает необходимость предварительного чрескожного контрастирования протоков с увеличением внутрипротокового давления и риска развития билиовенозного рефлюкса с эндотоксемией [2,12-14,20,39,44,47,57,58].

Однако Борисов А.Е. и соавт. [5], отмечают, что рентгенологические данные, полученные при холангиографии

через тонкую иглу и холангиографии, выполненной сразу же после установки транспеченочного катетера, часто не совпадают.

Множество заболеваний, вызывающих обтурацию желчных протоков, отсутствие патогномичных рентгенологических признаков, непостоянство рентгенологической картины приводят к неоднозначной оценке ЧЧХГ в установлении причин механической желтухи. Метод не позволяет судить о степени распространения опухоли на окружающие органы и ткани. Являясь инвазивным методом, ЧЧХГ сопряжена с лучевой нагрузкой и вероятностью возникновения осложнений (сепсис, кровотечение, перфорация полого органа, пневмоторакс, желчеистечение), встречающихся примерно в 3% случаев [8,31,60,68,74].

Ветшев П.С. [7], отмечает высокий удельный вес неудачных попыток ЧЧХГ (15-20%) и считает отсутствие достаточной дилатации внутрипеченочных желчных протоков определяющим фактором, снижающим техническую эффективность метода.

Успешно применяется чрескожная чреспеченочная холангиоскопия с целью прямой визуализации желчных путей, дифференциальной диагностики заболевания, браш- или щипчиковой биопсии, цитологического исследования внутрипротоковой желчи [18,48,63,69].

При этом Ахаладзе Г.Г. [2], отмечает, что при всех инвазивных методах диагностики желчной гипертензии имеется возможность развития эндотоксемии. В условиях холестаза введение контрастного вещества в замкнутое пространство желчных протоков вызывает еще большее увеличение внутрипротокового давления, что индуцирует холангиовенозный рефлюкс с последующим прогрессированием эндотоксемии.

Эти методы и их комплексное применение позволяют получить достоверную диагностическую информацию о состоянии внутри- и внепеченочных желчных протоков для определения тактики хирургического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алтыев Б.К., Назыров Ф.Г., Ваккасов М.Х. Комплексное лечение гнойного холангита у больных с неопухолевой обструкцией внепеченочных желчных протоков // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т. 3. – №3. – С. 30.
2. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: клинические формы, определение, степени тяжести, лечение // *Автореф. дисс... д-ра мед. наук*. – М.: 1994. – С. 250.
3. Балалыкин А.С. ЭРПХГ, ЭПТ и чреспапиллярные операции – успехи и проблемы // *Сборник тезисов. Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии*, III. – М.: 1993. – С. 22-24.
4. Балалыкин А.С., Оноприев А.В., Балалыкин В.А., Гучетль

- А.Я., Оразалиев Б.Х. Эндоскопические принципы лечения сочетанных доброкачественных заболеваний желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков // *Материалы I съезда Ассоциации эндоскопической хирургии Российской Федерации.* – Москва. 24-25 февраля 1998.
5. Борисов А.Е., Глушков Н.И., Борисова Н.А., Жане А.К. Современные методы лечения гнойного холангита и холангионозных абсцессов печени. Методические рекомендации. – Майкоп: 1993. – С. 21.
6. Брискин Б.С., Демидов Д.А. Особенности эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном соске при парапапиллярных дивертикулах. // *Материалы I съезд Ассоциации эндоскопической хирургии РФ.* – Москва 24-25 февраля 1998.
7. Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 1998. – N9. – С. 18-24.
8. Гаврилин А.В. Чрескожные лечебно-диагностические вмешательства под контролем ультразвукового исследования при хирургических заболеваниях органов гепатопанкреато-билиарной зоны // *Автореф. дис... д-ра мед. наук.* – М.: 1999.
9. Гадиев С.И., Сафаров А.О. Возможности ультразвукового исследования при механической желтухе // *Вестник хирургии.* – 1989. – Т. 143. – N7. – С. 9-11.
10. Глушков Н.И., Борисов А.Е., Земляной В.П. Лечение механической желтухи при рубцовой непроходимости желчных протоков // *Сборник тезисов. Межрегиональная конференция хирургов.* – М.: 1993. – С. 20-21.
11. Гостишев В.К., Мисник В.И., Меграбян Р.А. Исследование больных заболеваниями желчных путей, осложненных механической желтухой, в дооперационном периоде // *Сборник тезисов. Московский международный конгресс хирургов.* – М.: 1995. – С. 304–305.
12. Дадвани С.А., Лотов А.Н. Малоинвазивные технологии в лечении холангита у больных с синдромом механической желтухи // *Современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики.* – М.: 2000. – С. 290.
13. Дадвани С.А., Шкроб О.С., Лотов А.Н., Мусаев Г.Х. Малоинвазивные вмешательства в лечении холангита // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1999. – Т. 4. – N2. – С. 95.
14. Данилов М.В., Глабай В.П., Мыльникова А.Г. Выбор метода декомпрессии желчных путей, предшествующей панкреатодуоденальной резекции // *Сборник тезисов. Межрегион. конференция хирургов.* – М.: 1993. – С. 24-25.
15. Данович А.Э., Рычагов Г.П. Роль ЭРХПГ в диагностическом алгоритме заболеваний панкреатобилиарной системы // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1998. – Т.4. – N3. – С. 55–56.
16. Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Валетов А.Н. Тактика лечения механической желтухи // *Сборник тезисов. Межрегиональная конференция хирургов.* – М.: 1993. – С. 29-30.
17. Иванов В.И., Петров Ю.А., Рентгеноэндоскопические вмешательства в диагностике причин механической желтухи // *Сборник тезисов. Московский международный конгресс хирургов.* – М.: 1995. – С. 305-307.
18. Ившин В.Г., Якушин А.Ю., Лукичев О.Д. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. – Тула: 2000. – С. 311.
19. Капранов С.А., Авалиани М.В. Чрескожные эндобилиарные вмешательства при стриктурах желчных протоков // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1997. – Т.2. – С. 123–131.
20. Каргаполов Ю.А., Сысолятин А.А. Пути оптимизации антибактериальной терапии в лечении острого холангита // *Материалы. Конференция хирургов-гепатологов “Новые технологии в хирургической гепатологии”.* – С-Петербург: 1995. – С. 378–379.
21. Крендаль А.П. Современные методы инструментальной диагностики механической желтухи // *Сборник тезисов. Московский международный конгресс хирургов.* – М.: 1995. – С. 300-301.
22. Крендаль А.П., Ерамишанцев А.К. Эндоскопическое лечение гнойного холангита // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1999. – Т. 4. – N2. – С. 111-112.
23. Кузин М.И., Тодуа Ф.И., Помелов В.С., Вишневский В.А. Возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике злокачественных обструкций желчных путей // *Хирургия.* – 1988. – N2. – С. 36-40.
24. Лежнев Д.А. Компьютерно-томографическое исследование желчных протоков // *Сборник научных работ: Актуальные вопросы практической медицины.* – М.: 1999. – N3. – С. 89-94.
25. Лотов А.Н. Малоинвазивные вмешательства в лечении заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной области // *Автореф. дисс... д-ра мед. наук.* – М.: 1998.
26. Лукичев О.А., Гаврилов В.В., Бахаев К.А. Пятилетний опыт применения эндоскопической хирургии в лечении желчно-каменной болезни // *Материалы. I съезд Ассоциации эндоскопической хирургии Российской Федерации.* – Москва 24-25 февраля 1998.
27. Мазурик М.Ф., Рудый М.А., Мазурик С.М. Исходы холедохотомий в зависимости от метода их завершения при механической желтухе // *Хирургия.* – 1988. – N9. – С. 134-137.
28. Ратников В.А. Магнитно-резонансная томография при желчнокаменной болезни и ее осложнениях: методика проведения и диагностические возможности // *Медицинская визуализация.* – 2002. – N2. – С. 52-59.
29. Ратников В.А., Черемсин В.М., Труфанов Г.Е. Диагностические возможности МРТ в выявлении анатомических особенностей строения желчного пузыря, биллиарных и панкреатических протоков // *Медицинская визуализация.* – 2002. – N2. – С. 48-51.
30. Перминова Г.Н., Соколов А.А. Сложные случаи интерпретации рентгенологических данных в диагностике причин механической желтухи // *Материалы. Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии.* – М.: 2000. – С. 227-229.
31. Пипия В.И., Цхакая З.А., Пипия Г.В., Коршия Т.С., Конджария В.В., Ломтатидзе Г.В. Вмешательства на желчных путях при обтурационной желтухе путем чрескожного чреспеченочного доступа // *Вестник хирургии.* – 1989. – Т. 142. – N2. – С. 106-108.
32. Серсенбаев Б.Х., Редькин Г.А. Результаты оперативного лечения травматических повреждений желчных протоков // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2003. – Т.8. – N2. – С. 112-113.
33. Сандаков П.Я., Дьяченко М.И. Лечебно-диагностическая ЭРХПГ у больных после операций внутреннего дренирования на желчных путях // *Тезисы докладов. I съезд Ассоциации эндоскопической хирургии Российской Федерации.* – Москва 24-25 февраля 1998.
34. Ситников В.А., Стяжкина С.Н., Белоусов А.Н. Комплексное лечение доброкачественных стриктур желчных протоков, осложненных холангитом // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2003. – Т.8. – N2. – С. 114–115.
35. Токин А.Н., Чистяков А.А., Никитин В.А., Мамалыгина Л.А. Холедохолитиаз. Диагностика и лечение // *Материалы Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии.* – М.: 2000. – С. 319–320.

36. Топчиашвили З.А., Гейниц А.В., Тогонидзе Н.А. Лечение острого холангита // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1999. – Т. 4. – N2. – С. 135–136.
37. Федоров В.Д., Вишневикий В.А., Кубышкин В.А., Чжао В.А. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока // *Кремлевская медицина.* – 2000. – N2. – С.13-16.
38. Шаповальянц С.Г., Цкаев А.Ю. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе // *Анналы хирургической гепатологии.* – 1997. – Т. 2. – С. 117-122.
39. Шкроб О.С., Кузин Н.М., Дадвани С.А., Ветшев П.С., Лотов А.Н. Малоинвазивные вмешательства в лечении механической желтухи // *Хирургия.* – 1998. – N9. – С. 31-36.
40. Adamek H.E., Albert J.A., Breer H., Weitz M., Schilling D., Riemann J.F. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study // *Lancet.* – 2000. – N356. – P. 190-193.
41. Asbun H., Hughes K. Management of recurrent and metastatic colorectal carcinoma // *Surg. Clin. North Am.* – 1993. – vol. 73. – P. 145-166.
42. Barish M.A., Soto J.A. MRCPG: techniques and clinical applications // *AJR.* – 1997. – vol. 169. – P. 1293.
43. Barish M.A., Yusel E.K., Soto J.A. MRCPG: efficacy of three-dimensional turbo spin-echo technique // *AJR.* – 1995. – vol. 165. – P. 295-530.
44. Bathe O.F., Pacheco J.T., Ossi P.B., Franceschi D., Sleeman D. A subcutaneous or subfascial jejunostomy is beneficial in the surgical management of extrahepatic bile duct cancers // *Surgery.* – 2000. – vol. 127. – N5. – P. 506–511.
45. Becker C., Grossholz M., Becker M. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography // *Radiology.* – 1997. – vol. 205. – P. 523–530.
46. Benson M.D., Gandhi M.R. Ultrasound of the hepatobiliary-pancreatic system // *World J. Surg.* – 2000. – N24. – P. 166-170.
47. Bowles M.J., Salisbury J.B., Howard E.R. Localized, benign, nontraumatic strictures of the extrahepatic biliary tree in children // *Surgery.* – 2001. – vol. 130. – N1. – P. 55-59.
48. Brambs H.J., Leser H.G., Salm R. Die percutan-transhepatische cholangioskopie. Ein neuer zugang zur diagnostik von tumoren der gallenwege // *Radiologie.* – 1987. – vol. 27. – P. 225–228.
49. Campeau N.G., Johnson C.D., Felmlee J.P. MR imaging of the abdomen with a phase-array multicoil: prospective clinical evaluation // *Radiology.* – 1995. – vol. 195. – P. 769-776.
50. Conrad M., Landay M., Janes J. Sonographic “parallel channel” sign of biliary tree enlargement in mild or moderate obstructive jaundice // *AJR* – 1978. – vol. 130. – P. 279-286.
51. Constable R.T., Gore J.C. The loss of small objects in variable TE imaging: implication for FSE, RARE and EPI // *Magn. Reson. Med.* – 1992. – vol. 29. – P. 9-24.
52. Desmet VJ. Vanishing bile duct disorders. In: Boyer JL, Ockner RK, eds. *Progress in Liver Diseases* // Philadelphia. – WB Saunders. – 1992. – vol. 10. – P. 89-121.
53. Fergus V., Coacley F., Lawrence H. Magnetic resonance cholangiopancreatography // *JMRI.* – 1999. – N9. – P. 157–162.
54. Freeman M., Disario J., Nelson D., Fennerty M. Risk factors for post – ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study // *Gastrointest. Endosc.* – 2001. – vol. 54. – P. 425-434.
55. Freeman M., Nelson D., Sherman S., Haber M., Herman M. Complication of endoscopic biliary sphincterotomy // *Engl. J. Med.* – 1996. – vol. 335. – P. 909-918.
56. Fulcher A.S., Turner M.A., Capps G.W. Half-Fourier RARE MR cholangiopancreatography: experience 300 subject // *Radiology.* – 1998. – vol. 207. – P. 21-32.
57. Gerhard F.M., van Gulik M.T., de Wit L.T., Obertop H., Gouma D.J. Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma – a single center experience // *Surgery.* – 2000. – vol. 127. – N4. – P.395-404.
58. Gibson R.N., Yeung E., Thompson J.N., Carr D.H. Bile duct obstruction: radiologic evaluation of level, cause, and tumor respectability // *Radiology.* – 1986. – vol. 160. – P. 43-47.
59. Hidalgo F., Narvaez J.A., Rene M. Treatment of hemobilia with selective hepatic artery embolization // *J. Vasc. Intervent. Radiol.* – 1995. – vol. 6. – N5. – P. 793-798.
60. Irie H., Hoda H. Optimal MRCPG sequence and its clinical application // *Radiology.* – 1998. – vol. 206. – P. 379-387.
61. Klefer B., Grassner J., Hausman R. Image acquisition in a second with half Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 1994. – N4. – P. 86-87.
62. Launbenberger J., Buchert M., Schenider B. Breath hold projection magnetic resonance cholangio-pancreatography (MRCP): a new method for the examination of the bile and pancreatic duct // *Magn. Reson. Med.* – 1995. – vol. 33. – P. 18-23.
63. Leser H.G. Ein neuer diagnostischer zugang zu gallewegs tumoren // *Therapiewiche.* – 1991. – vol.23. – P. 1490-1494.
64. Mertz H.R., Sechopoulos P. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma // *Gastrointest Endosc.* – 2000. – N52. – P. 367-371.
65. Mine S.G., Braash J.W., Rossi R.L. Unilateral hepatic duct obstruction // *Am. J. Surg.* – 1987. – vol.153. – N1. – P.86-90.
66. Morimoto K., Shimoi M., Shirakava T. Biliary obstruction: evaluation with three-dimensional MR cholangiography // *Radiology.* – 1992. – vol. 183. – P. 578-580.
67. Morteale K.J., Ros P.R. Anatomic variant of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications // *AJR Am J Roentgenol.* – 2001. – N177. – P. 389-394.
68. Nesbit G.M., Jonson C.D., James E.M., MacCarty R.L., Nagorney D. Cholangiocarcinoma: diagnosis and evaluation of respectability by T and sonography as procedures complementary to cholangiography // *AJR.* – 1998. – vol. 151. – P. 933-938.
69. Nimura Y. Staging of biliary carcinoma: Cholangiography and Cholangioscopy // *Endoscopy.* – 1993. – vol. 25. – P. 76-80.
70. Okano K., Yamamoto J., Moriya Y., Akasu T., Kosuge T., Sakamoto M., Hirohashi S. Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer // *Surgery.* – 1999. – vol. 126. – N5. – P. 829-834.
71. Prasad S.R., Sahani D. Clinical applications of magnetic resonance cholangiopancreatography // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2001. – N33. – P. 362-366.
72. Regan F., Fradin J., Khazan R., Bohlman M., Magnuson T. Choledocholithiasis: evaluation with MR cholangiography // *AJR.* – 1996. – vol. 167. – P. 1441-1445.
73. Relnhld C., Bret P. Current status of MR cholangiography // *AJR.* – 1996. – vol. 166. – P. 1285-1295.
74. Reynolds M., Siow Y., Collet M. The role of bile acids secretion in the hepatic response to operation and infection // *Am. Surg.* – 1995. – vol. 61. – P. 469-474.
75. Sadik M., Diehl S.J., Lehmann K.J., Gaa J., Mockel R., Georgi M. Evaluation of breath-hold contrast-enhanced 3D magnetic resonance angiography technique for imaging visceral abdominal arteries and veins // *Invest Radiol.* – 2000. – N35. – P. 111-117.
76. Schwartz L.H., Coakley F.V., Sun Y., Blumgart L.H., Fong Y., Panlcek D.M. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography // *AJR.* – 1998. – vol. 170. – P. 1491-1495.
77. Semelka R.C., Custodio C.M., Cem Balki N., Wosley J.T. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearance

es on MRI // J. Magn Reson Imaging. – 2000. – N11. – P. 141-148.

78. Sugita R., Sugimura E., Itoh M., Ohisa T., Takahashi S., Fujita N. Pseudolesion of the bile duct caused by flow effect: a diagnostic pitfall of MR cholangiopancreatography // AJR Am J Roentgenol. – 2002. – N180. – P. 467-471.

79. Takehara Y., Ichijo K., Tooyama N. Breach-hold MRCPG with a long-echo-train, fast spin-echo sequence and surface coil in chronic pancreatitis // Radiology. – 1994. - vol. 192. – P. 73-78.

80. Taourel P., Bret P., Reinhold C., Barcun A., Atri M. Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR cholangiopancreatography // Radiology. – 1996. – vol. 199. – P. 521-527.

81. Thoeni R.F., Mueller-Lisse U.G., Chan R., Do N.K., Shyn P.B. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity // Radiology. – 2000. – N214. – P. 483-490.

82. Wallace J.R., Christians K.K., Pitt H.A., Quebbeman E.J. Cryotherapy extends the indications for treatment of colorectal liver metastases // Surgery. – 1999. – vol. 126. – N4. – P. 766-772.

Wright B., Freeman M. Current management of common bile duct stones: is there a role for laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography as a single – stage procedure? // Surgery. – 2002. – vol 132. – P. 729-737.

## SUMMARY

### TOOL DIAGNOSTICS OF THE MECHANICAL JAUNDICE

**Revazishvili B., Chedia S.**

*National Medical Center, Tbilisi; National Medical Center, Kutaisi, Georgia*

The purpose of the present work was the analysis of efficiency of new technologies and mini-invasive interventions in diagnostics of a mechanical jaundice.

The issue of duly rational diagnostics of mechanical jaundice remains one of the most difficult and in many respects unresolved problems in abdominal surgery. The certain achievements

noted during the last decades in diagnostics of mechanical jaundice are connected with active introduction into the wide clinical practice of new or improved methods of diagnostics, application of modern mini-invasive technologies – ultrasound, endoscopic, MRI, CT and others, and also their combinations.

**Key words:** mechanical jaundice, mini-invasive intervention, new technologies.

## РЕЗЮМЕ

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

**Ревазишвили Б.В., Чедия С.В.**

*Национальный медицинский центр им. акад. О. Гудушаури г. Тбилиси; Национальный медицинский центр им. акад. З. Цхакая, г. Кутаиси*

На основании ретроспективной и текущей научной литературы представлен анализ эффективности новых технологий и миниинвазивных вмешательств по вопросу диагностики механической желтухи. Вопрос своевременной рациональной диагностики при механической желтухе остается одним из наиболее сложных и нерешенных проблем в абдоминальной хирургии. Отмеченные в последние десятилетия определенные достижения в диагностике механической желтухи обусловлены активным внедрением в широкую клиническую практику новых или совершенствованием известных методов диагностики, применением современных миниинвазивных технологий – ультразвуковых, эндоскопических, рентгенотелевизионных и других, а также их сочетаний.

Эти методы и их комплексное применение позволяют получить достоверную диагностическую информацию о состоянии внутри- и внепеченочных желчных протоков для определения тактики хирургического лечения.

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

## ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА - ИСТОРИЯ ВОПРОСА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Месхели М.К., Гегешидзе М.М.

*Институт неврологии и нейрохирургии им. акад. П. Сараджисвили*

Отек головного мозга является одной из фундаментальных и актуальных проблем современной биомедицинской науки, универсальным и практически неизбежным осложнением многих поражений центральной нервной системы, приводит к повышению внутричерепного давления, нарушает церебральную гемо- и ликвородинамику, деформирует различные отделы мозга и при прогрессирующем течении приводит к фатальному исходу.

Развитие учения об отеке головного мозга имеет многовековую историю. Первые ростки изучения отека мозга относятся к XVII столетию, когда Vesalius-ом [цит. по 19] впервые была описана вентрикулярная дилатация. Известно знаменитое изречение Гиппократово: заболевания, которые атакуют мозг - наиболее острые, наиболее серьезные, наиболее фатальные и представляют большую проблему для неопытного практика (practitioner). Интересны также описания "водянки" головного мозга Whytt R. и Quin [цит. по 19], которые в настоящее время представляют исторический интерес: желудочки содержали не более чем столовой ложки водянистой жидкости, но мозг был таким вздутым, что в условиях открытого черепа, вследствие сильной и неожиданной его протрузии был вытолкнут срез мозга более чем на дюйм. Описания отека головного мозга того времени отличались в основном 2-мя характеристиками: увеличенный в объеме сухой и плотный (набухание) и увеличенный в объеме влажный и дряблый мозг (отек). Теперь известно, что эти описания соответствуют интра- и экстрацеллюлярной гипергидратации мозга [1].

Следующий этап в исследовании отека головного мозга связан с именем молодого выдающегося анатомиста Александра Монро (известен описанием отверстия, связывающего боковые и III желудочки). В 1783 г. он при поддержке Kellie формирует революционную теорию в отношении интракраниального объема крови, ликвора и мозга. Впоследствии эта теория приобретает известность как доктрина Монро-Келли [цит. по 19]. Согласно этой доктрине, условия замкнутого черепа предполагают постоянный объем мозга, циркулирующей крови и ликвора. Поэтому, при отеке, избытке интракраниальной воды (источником отечной жидкости Монро, совершенно справедливо, как потом было доказано, считает кро-

веносные сосуды), недостаточности компенсаторных механизмов мозга происходит повышение интракраниального давления. По причине недостатка экспериментальных исследований, подтверждающих эти положения и исторических обстоятельств, характеризующих XIX век, эта доктрина была игнорирована и забыта, и церебральный отек, как медицинская единица, исчез из научной литературы более чем на 100 лет [19].

Проблема отека мозга вновь привлекла внимание ученых в конце XIX столетия. Бурный расцвет фармакологии обусловил первые попытки создания сосудистой концепции отека мозга феноменом открытия гематоэнцефалического барьера, который подтвердил бы уникальную природу церебральной циркуляции [2]. У человека и сложных организмов существование зависит от гомеостаза, т.е. поддержания постоянства внутренней среды организма. Нигде эта зависимость не выражена так сильно, как в головном мозге: мозг, его нервная активность должны быть надежно защищены от изменений состава крови существованием какой-то преграды. Наличие такого барьера предположительно установлено сначала Эрлихом, затем его учеником Гольдманом в экспериментах по отсутствию окрашивания головного мозга при введении красителя в кровь животных. Данные электронной микроскопии окончательно подтвердили наличие барьера и выявили ультраструктурные особенности капилляров мозга. Структура их уникальна. Наиболее важной структурой барьера являются эндотелиальные клетки, которые связаны между собой плотными контактами, в них нет фенестраций, однако имеются мелкие пиноцитозные везикулы. Эндотелий покрыт снаружи сплошной базальной мембраной, которую окружают глиальные клетки - астроциты. Своими отростками они проникают в базальную мембрану и укрепляют барьер. Барьер непроницаем для белков, электролитов и растворимых в воде веществ. Барьер проходят жирорастворимые вещества, относительно свободно путем диффузии проходит вода, а при помощи специальных транспортных систем - некоторые аминокислоты. Открытие феномена барьера создало серьезные предпосылки для дальнейшего изучения отека мозга.

Следующей вехой изучения отека явилась предложен-

ная Klatzo I. [12] патогенетическая классификация отека головного мозга с выделением 2-х патофизиологических его видов - вазогенного и цитотоксического. Мультидисциплинарными исследованиями выявлены и выделены другие патогенетические виды отека, такие как осмотический, гидростатический, гидроцефальный [8-10]. Цитотоксический отек развивается при гипоксии мозговой клетки. Это, прежде всего, отек внутриклеточный, значительное снижение кровотока вызывает нарушение энергетического метаболизма, повреждение нейроглиальных мембран, активацию перекисного окисления липидов с высвобождением чрезмерного количества биологически активных веществ с последующей гибелью (некрозом) мозговой ткани [13]. Эта зона окружена пограничным кольцом с редуцированным кровотоком - т.н. зоной ишемической пенамбры (ischaemic penumbra), где величина кровотока колеблется в пределах от 12 до 22 мл/100г/мин. Структурная целостность нейронов в этой зоне сохранена, однако имеются функциональные нарушения в виде недостаточности синаптической трансмиссии и поглощения нейротрансмиттеров. Компенсаторная, но часто неадекватная реперфузия в виде [15] роскошной перфузии (luxury perfusion) вызывает нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитие вазогенного отека с компрессией мозгового кровотока уже в зоне ишемической пенамбры с захватом и повреждением, как "лесной пожар", все новых и новых нейронов, увеличивая, тем самым, погибшую мозговую ткань - зоны некроза [21].

При вазогенном отеке (геморрагия, опухоли, травмы) нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера (путем усиления пиноцитоза) и происходит экстравазальный выход плазменных и других компонентов крови в паренхиму мозга с дальнейшей пропагацией вазогенной отечной жидкости в белом веществе полушарий и с давлением мозговых структур [16].

Осмотический отек наблюдается при водной интоксикации, на фоне нейрореанимационных мер, в постоперационном периоде, когда по осмотическому градиенту вода переходит через неповрежденный гематоэнцефалический барьер в паренхиму мозга [5].

Гидростатический отек развивается на фоне умеренного повышения артериального давления и с повреждением плотных контактов вызывает переход воды (без белков) по гидростатическому градиенту в ткань мозга.

Гидроцефальный отек развивается при острой окклюзионной гидроцефалии, где ликвор из желудочков поступает перивентрикулярно в межклеточное пространство мозга [8].

Подытоживая патофизиологические классификационные аспекты отека головного мозга, необходимо отметить условность такого подразделения, т.к. этиологических причин возникновения отека мозга гораздо больше, чем патогенетических разновидностей. Различные виды отека мозга на разных этапах развития процесса зависимы от характера этиологических его причин. Так, при ишемии и гипоксии мозговой ткани, возникнув как цитотоксический, отек вскоре трансформируется в вазогенный за счет последующего изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера [17]. Сам Klatzo I. [12], будучи автором общепринятой и по сей день "работающей" классификации отека с подразделением на вазогенный и цитотоксический виды, одобряет и принимает при ишемии мозга термин "ишемический отек".

Что касается осмотического механизма в формировании отека, то его участие в развитии отека реально как при ишемических поражениях (белковые осколки разрушенных клеток), так и геморрагических (высокомолекулярные ингредиенты экстравазальной крови) [3].

Гидроцефалический отек перивентрикулярного белого вещества при окклюзионной гидроцефалии может за счет гипоксии и эндотелиального повреждения повлечь за собой возникновение как цитотоксического, так и вазогенного видов отека [7].

При травматических повреждениях инициально возникает вазогенная разновидность отека с последующим присоединением цитотоксического компонента. Опухолевый отек, как известно, является также вазогенного характера, однако в отличие от травматического, хорошо поддается терапии стероидами.

Исходя из вышеизложенного, в целях правильного понимания процесса и адекватной терапии правомерно принятие термина клинического синдрома отека мозга с его разновидностями в виде цереброваскулярного отека, травматического, опухолевого и т.д. [4].

До последнего времени клиницисты отождествляли отек мозга с повышением внутричерепного давления, герниацией отдельных мозговых структур и обусловленными ими критическими клиническими проявлениями.

Внедрение в неврологическую и нейрохирургическую практику нейровизуализационных методов исследования обеспечило возможность оценки отека мозга с клинко-патофизиологической точки зрения, с одной стороны, как клинического феномена, с дру-

гой - как совокупности гемодинамических, микроциркуляторных, тканевых и метаболических нарушений с накоплением и задержкой воды во внесосудистом пространстве мозга.

Именно задачи клинической практики детерминируют потребность контролировать эти процессы в рамках возможностей т.н. "терапевтического окна", в пределах которого жизнеспособность ишемизированной мозговой ткани обладает обратимостью [20] (зона ишемической пенамбры).

Информативные методы диагностики оценки патофизиологии отека мозга позволяют уточнить характер процесса, выявить ранние признаки отека мозга, выявить состояние метаболического и гемодинамического статуса пенамбры и обосновать адекватную терапию.

Ими являются: диффузионная МР (магнитно-резонансная) томография - DWI (diffusion - weighted imaging), которая основана на феномене уменьшения броуновского движения (Brownian) водных молекул в процессе цитотоксического отека, вызванного ишемией и отображает интрацеллюлярное набухание клеток. Указанный метод особенно эффективен и является наиболее ранним показателем цитотоксического процесса еще до развития некроза, в случаях, когда на КТ (компьютерная томография) и МР томограммах изменений нет.

Состояние гипоперфузии (уменьшения интенсивности мозгового кровотока) визуализирует перфузионная томография - PWI (perfusion - weighted imaging). Область границ диффузионных и перфузионных изменений и является областью ишемической пенамбры - тканью "риска" - основной мишени для терапевтических воздействий [14].

Визуализация ишемической пенамбры проводится позитонно-эмиссионной томографией (PET - positron-emission tomography) и фотон-эмиссионной томографией (СПЕКТ - single photon emission CT), которая дает еще и количественную оценку церебральному кровотоку.

Заметное улучшение показателей morbidity и летальности в результате ишемического инфаркта и мозгового кровоизлияния, отмечаемое в развитых странах [18], является следствием углубленной изученности механизмов отека мозга и совершенствования методов диагностики, что способствует эффективности терапии отека мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга. - Киев: Здоров'я. - 1988.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. - М.: Медицина. - 1983.
3. Месхели М.К., Шакаришвили Р.П. Нейрохимические детерминанты осмотического отека мозга // Georgian Medical News. - 1998. - vol. 43. - N10. - С. 12.
4. Месхели М.К. Клинико-нейровизуальные и патохимические характеристики отека головного мозга при острых цереброваскулярных поражениях: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Тб.: 1999.
5. Мчедlishvili Г.И., Сихарулидзе Н.М. Сосудистое сопротивление и кровоток в головном мозге при развитии осмотического отека у кроликов. // В кн.: Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - М.: Медицина. - 1987.
6. Adams H. Management of patients with acute ischemic stroke // Drugs. - 1997. - v. 54 (suppl 3). - P. 60-70.
7. Bourke R., Kimelberg H., Nelson L., Barron K., Auen E. et al. Biology of glial swelling in experimental brain edema. In: Advances in Neurology. - v. 28, Brainedema // J. Cervos-Navarro and Ferszt (Eds.). - Raven Press. - New-York: 1980. - P. 99-109.
8. Fishman R. // Brain edema. New Engl. J. Med. - 1975. - vol. 293. - P.706-711.
9. Go K. Pathophysiological aspects of brain edema // Clin. Neurol. and Neurosurgery. - 1984. - vol. 86. - N2. - P. 77-80.
10. Go K. The normal and pathological physiology of brain water // Adv Tech Stand Neurosur. - 1997. - vol. 23. - P. 317-326.
11. Hirano A. Fine structures of edematous encephalopathy. In: Advances in Neurology. - v. 28, Brainedema. // J. Cervos-Navarro and R. Ferszt (Eds.). - Raven Press. - New-York: 1980. - P. 83-97.
12. Klatzo I. Neuropathological aspects of brain edema // J. Neuropathol. Exp. Neurol. - 1967.-vol. 26.-p. 1-14.
13. Klatzo I. Cerebral oedema and ischemia. - Edinburg-London-New-York: Churchill Livingstone. - 1979. - vol. 1. - P. 27-39.
14. Menon D.K. Refresher courses. - Neurosciences Critical core unit. - Cambridge, April 7, 2002.
15. Nemoto E.M., Lin M.R., Shiu G.K., Ragupathy E. Role of synaptic transmission failure in the neurologic deficit of ischemic brain injury. // In: Mechanisms of Secondary Brain Damage. - // Plenum Press. - New York: 1986.
16. Pappius H., Wolfe L. Some further studies on vasogenic edema. // In: Dynamics of Brain Edema. - Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 1976. - P. 138-143.
17. Raichle M. The pathophysiology of brain ischemia // Ann Neurol. - 1983. - vol. 12. - P. 2-10.
18. Taylor T. The medical economics of stroke // Drugs. - 1997. - vol. 54 (Suppl. 3). - P. 51-58.
19. Torack R. Historical aspects of normal and abnormal brain fluids. 3. Cerebral brain edema // Arch. Neurol. - 1982. - vol. 39. - N6. - P. 355-357.
20. Warlow Ch., Dennis M.S., Ivan Gijn, Hankey G. et al. Stroke: a practical guide to management. - Blachwell: Science. 1996. - 672 p.
21. Yamaguchi T., Wagner H.G., Klatzo I. Post-ischemic pathophysiology in the gerbil brain-changes of extracellular  $K^+$  and  $Ca^{++}$  // In: Mechanisms of secondary Brain damage. - Plenum Press. - New- York: 1986.



## SUMMARY

### BRAIN EDEMA - HISTORICAL ASPECTS AND CONTEMPORARY SUGGESTIONS

Meskheli M., Gegeshidze M.

*Institut of neurology and neurosurgery*

The aim of this article was to show the historical aspects of elaboration of the brain edema study. To draft the main stages of study development from naive medieval suggestions till the creation of modern technologies and the possibility of the brain edema neurovisualization. The possibility to watch and control

these processes grants the real perspective to enhance the effectiveness of the brain edema therapy.

**Key words:** brain edema, historical aspects, neurovisualization.

## РЕЗЮМЕ

### ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА - ИСТОРИЯ ВОПРОСА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Месхели М.К., Гегешидзе М.М.

*Институт неврологии и нейрохирургии им. акад. П. Сараджишвили*

В обзоре освещены исторические аспекты развития учения об отеке головного мозга. Проанализированы основные вехи развития учения от наивных средневековых до современных представлений.

Рассмотрены информативные методы диагностики оценки патофизиологии отека мозга, такие как диффузионная магнитно-резонансная томография, перфузионная томография, позитронно-эмиссионная томография и фотон-эмиссионная томография, позволяющие уточнить характер процесса, выявить ранние признаки отека мозга, выявить состояние мета-

болического и гемодинамического статуса пенамбры и обосновать адекватную терапию.

Заметное улучшение показателей морбидности и летальности в результате ишемического инфаркта и мозгового кровоизлияния, отмечаемое в развитых странах, является следствием углубленной изученности механизмов отека мозга и совершенствования методов диагностики, что способствует эффективности терапии отека мозга.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.Т. Джанелидзе*

## “ЗОЛОТАЯ ПРОПОРЦИЯ” И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ВЫЧИСЛЕНИЯ ЗУБНОГО РЯДА

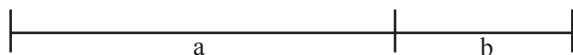
Вадачкория Н.Р., Гумберидзе Н.Ш., Манджавидзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эстетической стоматологии;  
Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра стоматологии;  
Стоматологическая клиника "Роял-Дент"*

Окружающие предметы воспринимаются по форме, красота которой вызывает интерес к ним. В случаях, когда форма основана на согласованности симметрии, возникает наилучшее визуальное восприятие, ощущение красоты и гармонии. Установлено, что красота подчиняется математическому закону т.н. “золотой пропорции”.

В течение эволюционного процесса природа создала эталон эстетики - “золотую пропорцию”, согласно которой части человеческого тела, в частности, лицо, зубы и зубной ряд, соотносятся между собой и к собственным частям согласно определенной пропорции, что проявляется в идеальной внешности. Очаровательная улыбка служит доказательством, что зубы в зубном ряду расположены по принципу “золотой пропорции”.

Закон “золотой пропорции” является краеугольным камнем красоты и его можно с успехом применять в стоматологии. Пропорция - это определенное соотношение между частями; понятие “пропорциональный” означает соотношение частей между собой, подчиняясь определенной закономерности. Концепцию “золотой пропорции” можно объяснить на примере отрезка, части различной длины которого находятся в определенном соотношении между собой и к целому отрезку. При соотношении длины целого отрезка (а+в) с большей ее частью (а), полученная величина будет равняться соотношению длины его большей части (а) с длиной малой части (в) и наоборот. Подобное деление отрезка называется “золотым сечением” (Section aurea). Полученное число иррациональное, не может быть точно выражено дробью  $m/n$ , где  $m$  и  $n$  - целые числа, и приблизительно равняется 1,618 или 0,618. Во время деления отрезка части берут от одного целого и выражают в относительных значениях:  $a=0,62$ ,  $v=0,38$ , или в процентах - 62% и 38%.



$$(a+b):a=a:b$$

В числовых значениях:  $(a+b):a=1:0,62=0,62:0,38$   $1:0,62=1,6$  тогда:  $a:b=0,62:0,38=1,6$ , а потому:  $(a+b):a=a:b$ , т.е.  $1,6=1,6$  или наоборот:  $b:a=a:(a+b)$   $0,6=0,6$ .

Итак, “золотая пропорция” - это деление отрезка на две неравные части, когда соотношение целого отрезка с его большей частью равняется соотношению его боль-

шей части к малой и наоборот (Suction aurea). В искусстве, науке, технике и природе принцип “золотой пропорции” выявляется в виде структурного и функционального совершенства целого и его частей [10,12].

“Золотая пропорция” обнаружена еще до нашей эры. В виде теории ее сформулировал греческий философ и математик Пифагор. Пифагор числовые соотношения рассматривал как источник космической гармонии, а космическую структуру считал результатом единства физических, геометрических и акустических сфер.

Полагают, что знание о “золотой пропорции” Пифагор заимствовал из произведений египетских и вавилонских ученых. И действительно, пропорции культовых сооружений, барельефов, пирамид в Гизе, бытовых предметов и украшений из гробницы Тутанхамона свидетельствуют, что при их создании египетские мастера руководствовались принципом “золотой пропорции”. Фасад древнегреческого храма Парфенон сооружен по принципу “золотой пропорции”. Во время археологических раскопок этого храма был обнаружен циркуль, которым пользовались скульпторы и архитекторы античного мира.

“Золотая пропорция” упоминается в одном из древнейших произведений античной эпохи - “Начала”, автором которого является ученый Евклид. В его работе приведены соответствующие геометрические рисунки. Сведения о “золотой пропорции” в средневековой Европе распространились посредством арабского перевода указанной книги. Немалое внимание уделяли этой теме Гипсикл (2 в. до н.э.), Папп (3 в. до н.э.); деятели эпохи возрождения Леонардо да Винчи, монах Лука Пачолли (знаменитый итальянский математик) и другие.

В 1509 году в Венеции была издана книга Луки Пачолли “Божественная пропорция”, иллюстрирование которой приписывают Леонардо да Винчи. Этот труд был признан “гимном золотой пропорции”.

Леонардо да Винчи много времени уделял изучению “золотой пропорции”. Он при рассечении стереометрического тела, составленного из правильных пятиугольников, получал прямоугольники и такое деление назвал “золотой пропорцией” или “золотым сечением”, и это название остается популярным по сей день [1,2,5].

Немецкий художник того же периода Альбрехт Дюрер, применяя также в живописи “золотую пропорцию”, разработал теорию пропорции человеческого тела.

1885 году немецким исследователем, профессором Цейзингом опубликован труд - “Эстетические исследования”, в котором на основании измерения более 2000 человеческих тел им установлено, что “золотая пропорция” проявляется в среднем статистическом законе. По результатам исследования средний показатель соотношения частей мужского тела равняется приблизительно  $13:8=1,625$  и он ближе к золотому сечению, чем соотношение частей женского тела, средний показатель которого составляет  $8:5=1,6$ . Что касается новорожденного, то его пропорция равняется  $1:1$ , у детей в 13 лет -  $1,6$ , а в возрасте 21-го года соответствует пропорциям взрослого мужчины.

“Золотая пропорция”, кроме человеческого тела в целом, выявляется и в соотношениях ее отдельных частей. С целью уточнения правомерности собственной теории, Цейзинг тщательно изучил пропорции тела Аполлона Бельведерского, формы греческих ваз, архитектурных сооружений различных эпох, растений, животных, птичьих яиц, а также музыкальные тональности и сформулировал суть “золотой пропорции”, наряду с этим указал, как она выражается в прямых отрезках и числах. Установив числовые значения длины отрезка, Цейзинг выявил их совпадение с цифрами ряда числовой последовательности, предложенной великим итальянским математиком средневековья Фибоначчи (Леонардо Пизанский). Указанный числовой ряд продолжался с обеих сторон до бесконечности, и каждый его член, начиная с третьего, равнялся сумме двух предыдущих  $0+1=1$ ,  $1+1=2$ ....

Популярность Фибоначчи была настолько велика, что могущественный император Рима и знаменитый ученый Фридрих II организовал шествие в итальянский город Пизу с целью встречи с ним и привлечения его к решению некоторых научных проблем.

Фридрих II устраивал математические турниры в Италии, на которых принимал участие и Фибоначчи, проявляя блестящий талант. Он издал несколько книг, среди которых самой значимой была “Книга абака” (абак - считальная доска у древних греков), которая является сборником математических задач средневековья, составленным по принципу “золотой пропорции”. Как пример приводим условие одной из задач: сколько пар даст одна изолированная пара кроликов в течение одного года?

Фибоначчи учитывал, что кролик в возрасте одного месяца может дать потомство после одного месяца беременности, т.е. размножаться эта пара начнет лишь на втором месяце рождения (схема) [3].

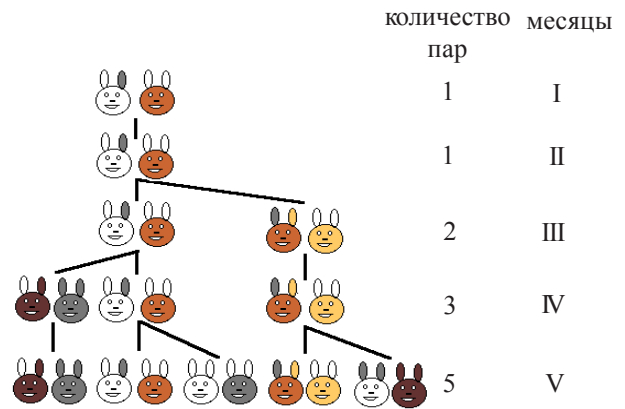


Схема. Размножение кроликов

F - означает пару кроликов,  $F_n$  - количество их пар на n месяце. На первом месяце пара считается новорожденной, а потому  $F=1$ . На втором месяце возраст этой пары лишь один месяц, следовательно, она потомство дать не может, получается, что  $F_2=1$ . Так как кролики новую пару дают после месячной беременности, то на третьем месяце мы получим две пары ( $F_3=2$ ), среди которых одна старая, а другая - новорожденная от них. На четвертом месяце -  $F_4=3$ , где одна пара - рожденная в предыдущем месяце и ее возраст 1 месяц, вторая - начальная пара, а третья - новорожденная от начальной пары. На следующих месяцах количество пар будет следующим:  $F_5=5, F_6=8, F_7=13, F_8=21, F_9=34, F_{10}=55, F_{11}=89, F_{12}=144$ .

Приведенные числа и их последовательность объясняются формулой Фибоначчи:  $F_n = F_{n-1} + F_{n-2}$ , где  $F_n$  означает количество пар на n месяце,  $F_{n-1}$  - количество пар в предыдущем месяце, а  $F_{n-2}$  - количество пар еще на месяц назад. По этой формуле можно вычислить количество пар на n месяц, например: на четвертом месяце (в формуле это число - 4) количество пар по этой формуле будет следующим:  $F_4 = F_{4-1} (2 \text{ кролика}) + F_{4-2} (1 \text{ кролик}) = F_3 (2) + F_1 (1) = F_4 (3)$ . Следовательно, на четвертом месяце будут три пары. Как уже отметили, рождаемость кроликов и подсчет количества пар начинается с третьего месяца (когда  $n > 2$ ).

F называют числом Фибоначчи, а ряд чисел -  $0, 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, \dots$  - последовательностью Фибоначчи.

Леонардо Фибоначчи в своем сочинении “Книга абака” представил вышеописанную последовательность чисел, с помощью которой вычислил формулу размножения кроликов. Закономерностью, выявленной Фибоначчи, можно объяснить большинство явлений, происходящих в природе.

В последовательности Фибоначчи в результате деления какого-либо ее числа на предыдущее, получается иррациональное число 1,61803398875..., которое известно как число Фибоначчи. Его используют в сокращенном, округленном виде  $F = 1,618$  или  $\phi = 0,618$ .

Последовательность Фибоначчи характеризуется рядом “золотых” свойств, например, каждое ее третье число четное (1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34,...), каждое четвертое - делится на 3 (1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144,...), каждое пятнадцатое - заканчивается нулем (1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, 233, 377, 610, 987,...) и т. д. Деление любого ее числа на следующее (...3:5, 5:8, 8:13...) составляет величину  $\phi = 0,618$ , равную противоположному иррациональному числу  $F = 1,618$ . Число, полученное при любом соотношении приближается к величине  $F$  асимптотно, т.е. не совпадает с иррациональным числом, однако, близко к нему.

Фибоначчи представил также пропорциональный ряд (...3:2, 5:3, 8:5, 13:8...), в котором числитель представляет собой сумму двух предыдущих чисел последовательности Фибоначчи (например:  $5=3+2$ ,  $8=5+3$ ), а знаменатель соответствует большему из этих двух чисел ( $5=3+2$ ,  $8=5+3$ ).

В пропорциональном ряду, подобно числовой последовательности, результат любого соотношения приблизительно один и тот же, т.е. это иррациональное число, которое асимптотно приближается к 1,61803398875....

“Золотая пропорция” означает соотношение 1 с 1,618, а суть ее такова:

$$\begin{aligned} 1:1,618 &= 0,618 & 1:0,618 &= 1,618 \\ 0,618+1 &= 1,618 & 0,618:1 &= 1:(1+0,618) \\ 1,618-1 &= 0,618 & 0,618 \times 1 &= 1 \times (1+0,618) \\ (1:1,618)+1 &= 1,618 & 1,618 \times 0,618 &= 1 \\ (1:0,618)-1 &= 0,618 & 1,618-0,618 &= 1 \end{aligned}$$

Два числа последовательности Фибоначчи  $F = 1,618...$  и  $\phi = 0,618...$  или  $\phi = 1:F = 1:1,618... = 0,618...$  и  $F = 1:\phi = 1:0,618 = 1,618...$  представляют константы этой же последовательности.

Иррациональные числа “золотой пропорции”  $F$  и  $\phi$  рассчитываются соотношением соседних членов последовательности Фибоначчи (то есть делением большей величины на меньшую и меньшей на большую), что выражается формулами:

$$\begin{aligned} X_1 &= \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{a(n)}{a(n-1)} = 1,618033... = F & F &= 1,618033... \\ X_1 &= \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{a(n-1)}{a(n)} = 0,618033... = \phi & \phi &= 0,618033... \end{aligned}$$

где  $a(n)$  - любое число последовательности (напр. 55), а  $a(n-1)$  - предыдущее число этого числа (в нашем случае - 34).

Таким образом, согласно принципу “золотой пропорции”, соотношение целого с его большей величиной равно соотношению большей величины с меньшей и результат приблизительно равен 1,618 или 0,618.

Соотношения ряда последовательности Фибоначчи часто используются в медицине, экономике, при планировании архитектурных сооружений (например, Белого Дома в Вашингтоне, Большого Театра в Москве и др.), в музыке и живописи. Известно, что параметры структур молекул ДНК и РНК почти полностью совпадают с числами последовательности Фибоначчи.

Естественно, использование пропорционального ряда актуально и в стоматологии. Например, в ортопедической стоматологии учет соотношения 5:3 способствует улучшению степени натяжения опорных тканей, продлению функционирования зубов и протезов, а также планированию правильного перераспределения жевательной функции [11].

В 60-70-ых годах стоматологами США проведено множество исследований по определению роли “золотой пропорции” в стоматологической практике. Ортодонт Роберт Рикетс установил, что зубы соотносятся между собой по принципу “золотой пропорции” (рис. 1).

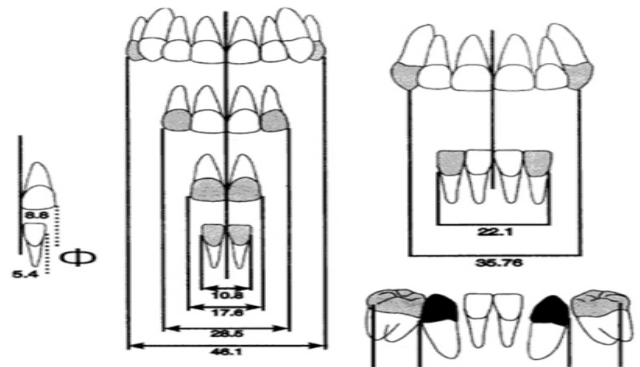


Рис. 1. Соотношение зубов

1. Ширина верхнего центрального резца к ширине нижнего резца.
2. Во фронтальной проекции последовательно: ширина двух центральных резцов к ширине двух верхних резцов, ширина двух верхних резцов к ширине четырех верхних резцов, а ширина четырех верхних резцов к расстоянию между премолярами.
3. Расстояние между дистальными поверхностями нижних клыков к расстоянию между фисурами прищечных моляров.

Роберт Рикетс в своих трудах указывает, что приведенные данные следует учитывать в эстетической стоматологии при реконструкции зубов.

Выдающийся стоматолог из Калифорнии, хирург, доктор Штефан Маркварт обнаружил, что высота боковых резцов соотносится к ширине боковых резцов по принципу “золотой пропорции”, что способствует решению многих эстетических проблем. Зная ширину, легко можно вычислить высоту и наоборот. Когда ширина оптимальна, то ее нельзя нарушить с целью закрытия промежутка [13-15].

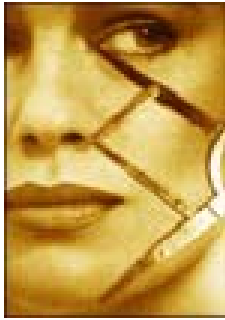


Рис. 2. Циркуль “золотой пропорции”

Что касается зубного ряда, принцип “золотой пропорции” состоит в следующем: центральные резцы чуть длиннее боковых резцов и почти равняются длине клыков; боковые резцы чуть короче и тоньше, чем центральные резцы. Ширина и длина каждого зуба измеряется циркулем и вычисляется для каждого пациента индивидуально.

Улыбка пациента “планируется” с его согласия, а затем формируется в результате нескольких часов филигранной работы. Ширина восьми передних зубов дуги верхней челюсти соответствует ширине улыбки. В случае, когда эти зубы широкие, улыбка, соответственно, будет широкой, а при слишком узких зубах - улыбка ограничена.

Согласно “золотой пропорции” передние зубы, как часть внешности человека, находятся в определенном соотношении между собой. Основным ключом для описания и построения четырех резцов и двух клыков считается размер ширины малого отрезка зубной дуги или бокового резца, который принимают за единицу. В зависимости от ширины бокового резца, по формуле “золотой пропорции” устанавливается ширина центральных резцов и клыков и длина передней части зубной дуги, а в случае, когда известна длина передней части зубной дуги, для достижения идеального эстетического состояния, с учетом принципа “золотой пропорции”, определяется ширина всех передних зубов.

При изменении размера и посадки зубов (тесная посадка, диастема, аномалии зубной формы и посадки, потеря контактных пунктов из-за кариеса, травмы) необходимо создать их правильное соотношение в зубной дуге. “Золотая пропорция” в эстетической стоматологии выполняется в проекции фронтальной плоскости.

При измерении зубов улыбающегося человека с использованием циркуля “золотой пропорции” (рис. 2), выявляется, что по принципу “золотой пропорции” соотносятся: ширина центрального резца к ширине бокового резца (коэффициент соотношения 1,3), боковой резец к клыку (коэффициент соотношения 1), ширина клыка к ширине первого премоляра.

Если точка наблюдения находится точно в центре, а зубные ряды - в состоянии центральной окклюзии, то размер каждого зуба составляет примерно 60% (точнее 61,8%) от размера медиально стоящего от него зуба. Возможность такой оценки позволяет проведение анализа изображения (фотография, видеосъемка), выполненного объективом с длинным фокусом, а также специализированная линейка (шкала), предложенная Левиным (рис. 3). Однако, этот метод оценки пропорциональности является неполноценным, в силу неточного определения точек отсчета на фотографии. В эстетической стоматологии реставрация каждого зуба осуществляется отдельно, ориентируясь на его физические, а не визуальные параметры, а это означает, что визуальную оценку следует исключить.



Рис. 3. Визуальное определение пропорциональности зубного ряда верхней челюсти с помощью линейки Левина с учетом размера ширины центрального резца

Для определения точных размеров зубов используется стоматологический штангенциркуль (Dental - Liga, Германия) с делением 0,1 мм (рис. 4), который подлежит стерилизации.



Рис. 4. Штангенциркуль

Измерение зубов проводится для определения начального состояния, вычисления зубного ряда, контроля полученных результатов в процессе построения зубов и оценки завершённой реконструкции зубного ряда.

Измерение штангенциркулем необходимо при восстановлении контактного пункта между резцами, который идентифицируется со средней линией и служит для визуальной оценки симметричности и пропорциональности зубного ряда. Реальные размеры зубов на измеренной штангенциркулем зубной дуге больше тех параметров, которые воспринимаются визуально на проекции фронтальной плоскости.

*Последовательность вычисления зубного ряда.* Основной предпосылкой успеха реконструкции передней части зубной дуги является знание степени увеличения или уменьшения зубных коронок.

Для достижения соответствия размеров любого зуба и передней части зубной дуги необходимо вычисление зубного ряда.

Основным в клинической практике считается создание эстетически единого ансамбля, или пропорциональной группы, состоящей из четырех резцов, формирование которой необходимо завершить в течение одного визита, так как этот срок является оптимальным для запоминания стоматологом конструктивных особенностей, цвета и прозрачности коронок зубов пациента. Все резцы по цвету и прозрачности должны быть строго одинаковыми. Формирование клыков, которые отличаются от резцов по параметрам, можно осуществить на втором визите.

На первом этапе определяется длина фронтальной части (четырех резцов) зубного ряда. Учитывая количество резцов, требуется четыре измерения.

Для вычисления длины зубной дуги точками отсчета используются медиальные контактные пункты. В случаях, когда по причине кариеса контактные пункты клыков нарушены, или клыки расположены на различных

расстояниях от центра ряда, желательно в первую очередь определить точку отсчета, для чего следует провести контактную реставрацию клыков. В трудных ситуациях (нехватка или избыток места, значительная асимметрия), идеальность ансамбля резцов можно обеспечить за счет симметричности и разности размеров клыков. Клыки видны с различных сторон. Когда смотрим на плоскость правого клыка, то видеть левый клык становится невозможным, или он визуализируется с такого угла, с которого различие их размеров заметить трудно. По “золотой пропорции” видимые фронтальные размеры клыков значительно меньше видимого размера всех резцов. Кроме проксимальных контактных пунктов, точками отсчета можно использовать и другие ориентиры, такие как сохраненный край зуба, край корня и др.

Определение длины фронтальной части зубной дуги с помощью штангенциркуля позволяет вычислить ширину бокового резца или “главного” размера). Расчет боковых резцов производится по формуле:

$$X = \frac{L}{\sum kn}$$

n=4-6

где X - ширина латерального резца, L - измеренная штангенциркулем длина передней части зубной дуги, kn - коэффициент пропорциональности резцов (1, 1,3, 1,3, 1),  $\sum kn$  - сумма коэффициентов пропорциональности четырех резцов -  $\sum kn = 1 + 1,3 + 1,3 + 1 = 4,6$ , что является постоянным числом в знаменателе формулы (рис. 5).

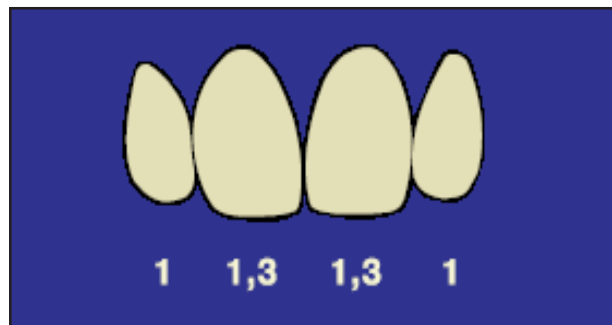


Рис. 5. Ширина зубов и их сечение

По принципу “золотой пропорции”, для реконструкции зубов необходимо получить число, соответствующее коэффициенту соотношения “золотой пропорции” - 1,618. Для этой цели было проведено следующее исследование: После систематического, эмпирического измерения штангенциркулем резцов пациентов, ширину центрального резца соотносили с шириной латерального резца. В большинстве случаев коэффициент такого соотношения был равен 1,3 [6-9].

Если ширину латерального резца принять за X, тогда ширина центрального резца, исходя из формулы, будет:  $L_1 = kn_1 \times X = 1,3 \times X$ .

В формуле для вычисления зубного ряда знаменателем всегда является 4,6 (сумма коэффициентов пропорциональности). Следует отметить, что коэффициент соотношения резцов - 1,3, в большинстве случаев, характерен для людей с визуально пропорциональным зубным рядом, однако возможны и исключения.

При установлении штангенциркулем суммы коэффициентов в размере 4,6, ширина латерального резца вычисляется по формуле:

$$X = \frac{L}{4,6}$$

Умножив ширину латерального резца - X, вычисленную по формуле, на коэффициент пропорциональности - 1,3, получим новый размер ширины центрального резца ( $L_1 = 1,3 \times X$ ), который следует сконструировать.

Сумма размеров ширины четырех резцов ( $L_{II} + L_1 + L_1 + L_{II} = X + 1,3 \times X + 1,3 \times X + X$ ) в миллиметрах приблизительно должна соответствовать длине (L) фронтальной части зубной дуги. Эта величина рассчитана на основании данных ориентиров, которые получены при измерении штангенциркулем четырех участков.

Размеры, вычисленные по вышеуказанной формуле, обязательно следует проверить в ротовой полости штангенциркулем, сопоставив измеряемый зуб с соответствующим участком ширины зубной дуги, что защищает от арифметических ошибок и позволяет представить новый зубной ряд. В случае отсутствия калькулятора, можно пользоваться специальной таблицей, в которой представлены размеры ширины латеральных и центральных резцов для различной длины фронтальной части зубного ряда. Шаг длины дуги равняется 0,5 мм.

Таблица: Ширина латеральных (X) и центральных (1,3 X) резцов с учетом длины (L) передней части зубной дуги

Длина зубной дуги между 13-ым и 23-им зубами	Ширина 12-го 23-го зубов	Ширина 11-го, 21-го зубов
25,0	5,4	7,0
25,5	5,5	7,2
26,0	5,7	7,3
26,5	5,8	7,5
27,0	5,9	7,6
27,5	6,0	7,8
28,0	6,1	7,9
28,5	6,2	8,1
29,0	6,3	8,2
29,5	6,4	8,3
30,0	6,5	8,5
30,5	6,6	8,6
31,0	6,7	8,8
31,5	6,8	8,9
32,0	6,9	9,0
32,5	7,0	9,2
33,0	7,2	9,3
33,5	7,3	9,5
34,0	7,4	9,6
34,5	7,5	9,8
35,0	7,6	9,9
35,5	7,7	10,0

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Н.Н. Числа Фибоначчи. // В кн.: Популярная лекция по математике. - выпуск 39. - Изд. "Наука". - 1978.
2. Косинов Н.В. Золотая пропорция, золотые константы и золотые теоремы.
3. Маркушевич А.И. Возвратные последовательности. Популярная лекция по математике. - выпуск 1. - Изд. "Технико-теоретической литературы". - 1950.
4. Мельников В., Закон совершенства // Проммашининструмент. - 2000. - N8.

5. Прибыльская Л. // Журнал "Бизнес Класс". - 2005.
6. Радлинський С.В., Новіков В.С., Смажило С.М. Ортопедичні аспекти реставрації зубів композитами // М-ли. Респ. наук. конф. "Актуальні питання стоматології дитячого віку і ортодонтії". - Полтава: 1993. - С. 118-119.
7. Радлинский С.В. Реставрационные конструкции переднего и бокового зубов // ДентАрт. - 1996. - N4. - С. 22-29.
8. Радлинский С.В. Адгезивная техника искусственных коронок зубов // ДентАрт. - 1997. - N1. - С. 23-31.
9. Радлинский С.В. Реконструкция зубов в адгезивной технике // ДентАрт. - 1997. - N2. - С. 18-27.

10. Советский энциклопедический словарь. - М.: Советская энциклопедия. - 1985. - С. 421, 467, 1004.
11. Шварц А.Д., Подвижность и устойчивость зубов. Об использовании соотношения ряда Фибоначчи в ортопедии // Новости ортопедии. – 2003. – N 3(34).
12. Boulger W. Pythagoras meets Fibonacci // Mathematics teacher. – 1989. – N 82. – P. 277-82.
13. Elderton R.J. Treating restorative dentistry to health // British Dental Journal. - 1996. - vol. 181. - N6. - P. 220-225.
14. Rufenacht C.R. Fundamental of Esthetics. - Chicago: Quintessence Publ.Co. - 1992. - P. 87-92.
15. Sturdevant C.M. The Art and Science of Operative Dentistry. - St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. - P. 630-632.

## SUMMARY

### “GOLD PROPORTION” AND ITS APPLICATION TO CALCULATE DENTURE

Vadachkoria N., Gumberidze N., Mandzhavidze N.

*TSMU, department of aesthetic stomatology; I. Javakhishvili State University; Dental clinic "Royal -Dent"*

Within an evolutionary process, the nature has created the standard of aesthetics—a “gold proportion” on the basis of which, the parts of human body, to be more exact, teeth and denture correspond to each other and to own parts by the size, which is the ideal precondition for ideal appearance. The charming smile serves as the proof, that teeth in denture are located by a principle of “gold proportion”.

A “gold proportion” is the corner stone of beauty and it can be applied with success in stomatology. Proportion is the certain ratio between parts, and proportional means a proper correlation of parts among themselves.

It is reputed, that knowledge about “gold proportion” Pythagoras has got from products of the Egyptian and Babylon scientists. And this is true, proportions of cult constructions, bas-reliefs, pyramids in Giza, home appliances and ornaments from Tutankhamon tomb testify, that under their creation the Egyptian masters were guided by a principle of “gold proportion”. The facade of ancient Greek temple Parthenon is built by a principle of “gold proportion”. During archeological digs of this temple the compasses which sculptors and architects of an ancient world used has been found. The “gold proportion” is mentioned in the work which has reached us “Beginning” the author is the scientist of antique epoch Euclid.

In 1509, in Venice the book of Luka Pacholi the “Divine proportion” has been published, its illustration is attributed to Leonardo de Vinci. This work has been recognized as a “Hymn of a gold proportion”.

In 1885 the German researcher professor Zeising published his work – “Aesthetic researches”. When Zeising has received numerical values of piece length, he saw that they coincided with figures of some numerical sequence, which was offered by the great Italian mathematician of Middle Ages Fibonacci (or Leonardo Pisano). In his composition the “Abacus Book” Leonardo Fibonacci showed aforesaid sequence of numbers, by means of which he has explained the formula of duplication of rabbits.

The specified sequence scientists have seen in many phenomena of the Universe.

In sequence of Fibonacci, in some division of its term on previous, it is received irrational number 1,61803398875..., known as Fibonacci. It is used in the reduced, approximated kind as

$F = 1,618$  or  $\varphi = 0,618$ . Fibonacci also gave a proportional number (...3:2, 5:3, 8:5, 13:8...), where numerator represents the sum of two previous numbers in Fibonacci sequence. And in proportional number, similar to numerical sequence, the result of any ratio will be approximately the same - this an irrational number which asymptotically comes to 1,61803398875.... Two numbers of Fibonacci sequence  $F = 1,618$  or  $\varphi = 0,618$  or  $\varphi = 1:F$ ... represent constants of the same sequence.

It is actual in stomatology to use proportional way. For example, in orthopedic stomatology taking into consideration of ratio 5:3, promotes improvement of basic fabrics tension, prolongation of teeth functioning and denture, and also planning of correct redistribution of chewing function.

In 60<sup>th</sup> -70<sup>th</sup> years the American stomatologists carried out many researches to define what kind of part “gold proportion” takes in this area of medicine. Orthodontist Robert Ricketts has established that separate teeth correlate with each other by a principle of “gold proportion”. In his works Robert Ricketts has specified, that mentioned data is necessary to be considered in aesthetic stomatology during teeth reconstruction.

An eminent stomatologist from California, the surgeon, doctor Shtefan Markvart has found out that the height of lateral incisors corresponds to width of lateral incisors by a principle of “gold proportion”. This fact has helped the decision of many aesthetic problems. Knowing the width, it is easy to calculate the height and vice versa. When the width is optimum, it cannot be broken with the purpose of closing of an interval.

The principle of “gold proportion” in connection with a denture consists in the following: the central incisors are hardly longer than lateral incisors and are almost equal to the length of canines; and lateral incisors are slightly shorter and thinner than the central incisors. The width and the length of each tooth is measured by compasses and calculated for each patient individually. According to a “gold proportion” fore-teeth as a part of person appearance are in the certain ratio to each other. The basic key for the description and construction of four incisors and two canines considers the size (which is accepted as unit) of the width of a small piece of teeth arch or a lateral incisor. On the basis of a lateral incisor width, by the formula of “gold proportion”, it is formed the width of the central incisors and canines, and also the length of a fore-part of a dental arch, and vice versa if the length of a fore-part of a dental arch is known, to achieve an ideal aesthetic condition by a principle of “gold proportion”, it is defined the width of all fore-teeth.

Teeth measurement is taken to define an initial condition, denture calculation, verification of the received results during teeth construction and estimation of the complete denture reconstruction.

**Key words:** gold proportion, irrational number, main measure, slide gage, Fibonacci numbers, golden section, Fibonacci sequence, proportional series.



## РЕЗЮМЕ

### “ЗОЛОТАЯ ПРОПОРЦИЯ” И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ВЫЧИСЛЕНИЯ ЗУБНОГО РЯДА

Вадачкория Н.Р., Гумберидзе Н.Ш., Манджавидзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эстетической стоматологии; Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра стоматологии; Стоматологическая клиника "Роял-Дент"*

В течение эволюционного процесса природа создала эталон эстетики - “золотую пропорцию”, на основании которой части человеческого тела, в частности, лицо, зубы и зубной ряд соотносятся между собой и к собственным частям согласно определенной пропорции, что проявляется в идеальной внешности. Очаровательная улыбка служит доказательством, что зубы в зубном ряду расположены по принципу “золотой пропорции”. Закон “золотой пропорции” является краеугольным камнем красоты и его можно с успехом применять в стоматологии. Пропорция - это определенное соотношение между частями; понятие “пропорциональный” означает соотношение частей между собой, подчиняясь определенной пропорции.

Полагают, что знание о “золотой пропорции” Пифагор заимствовал из произведений египетских и вавилонских ученых. И действительно, пропорции культовых сооружений, барельефов, пирамид в Гизе, бытовых предметов и украшений из гробницы Тутанхамона свидетельствуют, что при их создании египетские мастера руководствовались принципом “золотой пропорции”. Фасад древнегреческого храма Парфенон сооружен по принципу “золотой пропорции”. Во время археологических раскопок этого храма был обнаружен циркуль, которым пользовались скульпторы и архитекторы античного мира. “Золотая пропорция” упоминается в одном из древнейших произведений ученого античной эпохи Евклида - “Начала”.

1509 году в Венеции была издана книга Луки Пачолли “Божественная пропорция”, иллюстрирование которой приписывают Леонардо да Винчи. Этот труд признан “гимном золотой пропорции”.

1885 году немецким исследователем, профессором Цейзингом опубликован труд “Эстетические исследования”. Установив числовые значения длины отрезка, Цейзинг выявил их совпадение с цифрами ряда числовой последовательности, предложенной великим итальянским математиком средневековья Фибоначчи (Леонардо Пизанский). Леонардо Фибоначчи в своем сочинении “Книга абака” представил вышеупомянутую последовательность чисел, с помощью которой вычислил формулу разложения кроликов. Закономерностью, выявленной Фибоначчи, можно объяснить большинство явлений, происходящих в природе.

В последовательности Фибоначчи, в результате деления ка-кого-либо ее числа на предыдущее, получается иррацио-

нальное число 1,61803398875... , известное под именем Фибоначчи. Его используют в сокращенном, округленном виде  $F = 1,618$  или  $\phi = 0,618$ . Фибоначчи предложил также пропорциональный ряд (...3:2, 5:3, 8:5, 13:8...), в котором числитель представляет собой сумму двух предыдущих чисел последовательности Фибоначчи, в пропорциональном ряду, подобно числовой последовательности, результат любого соотношения приблизительно один и тот же - это иррациональное число, которое асимптотно приближается к 1,61803398875.... Два числа последовательности Фибоначчи  $F=1,618...$  и  $\phi=0,618...$  или  $\phi=1:F...$  представляют константы этой же последовательности.

Естественно, использование пропорционального ряда актуально и в стоматологии. Например, в ортопедической стоматологии учет соотношения 5:3 способствует улучшению степени натяжения опорных тканей, продлению функционирования зубов и протезов, а также планированию правильного перераспределения жевательной функции.

В 60-70-их годах стоматологами США проведено множество исследований по определению роли “золотой пропорции” в стоматологической практике. Ортодонт Роберт Рикетс установил, что зубы соотносятся между собой по принципу “золотой пропорции”. Роберт Рикетс в своих трудах указывает, что приведенные данные следует учитывать в эстетической стоматологии при реконструкции зубов.

Выдающийся стоматолог из Калифорнии, хирург, доктор Штефан Маркварт обнаружил, что высота боковых резцов соотносится к ширине боковых резцов по принципу “золотой пропорции”, что способствует решению многих эстетических проблем. Зная ширину, легко можно вычислить высоту и наоборот. Когда ширина оптимальна, то ее нельзя нарушить с целью закрытия промежутка.

Принцип “золотой пропорции” касательно зубных рядов состоит в следующем: центральные резцы чуть длиннее боковых резцов и почти равняются длине клыков; а боковые резцы чуть короче и тоньше, чем центральные резцы. Ширина и длина каждого зуба измеряется циркулем и вычисляется для каждого пациента индивидуально. Согласно “золотой пропорции”, передние зубы, как часть внешности человека, находятся в определенном соотношении между собой. Основным ключом для описания и построения четырех резцов и двух клыков считается размер ширины малого отрезка зубной дуги или бокового резца, который принимают за единицу. В зависимости от ширины бокового резца, по формуле “золотой пропорции” устанавливается ширина центральных резцов и клыков и длина передней части зубной дуги, а в случае, когда известна длина передней части зубной дуги, для достижения идеального эстетического состояния с учетом принципа “золотой пропорции”, определяется ширина всех передних зубов. Измерение зубов проводится с целью определения начального состояния, вычисления зубного ряда, контроля полученных результатов в процессе построения зубов и оценки завершённой реконструкции зубного ряда.

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