

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

---

ISSN 1512-0112

No 5 (146) Май 2007

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ**

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 5 (146), 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 საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Содержание:

<b>Антадзе А.А.</b> ПАХОВЫЕ ГРЪБЖИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ ОПЕРАЦИИ И ТЕХНОЛОГИИ .....	7
<b>Месхи И.А., Сихарулидзе Э.Н., Натмеладзе К.В.</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭУТИРОКСА В КОМПЛЕКСЕ С ЧРЕЗКОЖНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ЭТАНОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ .....	11
<b>Kharkheli E., Kevanishvili Z., Maglakelidze T., Davitashvili O., Schacht J.</b> DOES VITAMIN E PREVENT GENTAMICIN-INDUCED OTOTOXICITY? .....	14
<b>Tushishvili M., Burdzgla I., Yarin Y., Hofmann G., Kevanishvili Z.</b> REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN TEOAE IN HUMANS: DEPENDENCE UPON TEST-STIMULUS PARAMETERS .....	17
<b>Чарквиани Т.Л., Микадзе М.Е.</b> ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ МАТКИ .....	22
<b>Гуджабидзе К.В., Мардалеишвили К.М., Окропиридзе Т.В.</b> АНАЛИЗ МЕСТНЫХ И ОБЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА НИЖНЕЙ ГУБЕ .....	25
<b>Цабугашвили А.В., Барабадзе К.Н., Векуа М.В.</b> ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИАЛЬНОГО ТРОПОНИНА-1 И КРЕАТИНКИНАЗЫ-МВ В ЦЕЛЯХ ДИАГНОСТИКИ КАРДИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ .....	29
<b>Tsotsonava T., Virsaladze D., Khitarishvili K., Sanikidze T., Tananashvili D.</b> COMPARATIVE ANALYSIS OF BLOOD REDOX PARAMETERS BY THYROID FUNCTION OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES .....	32
<b>Вирсаладзе Д.К., Тетрадзе Л.О., Джавашвили Л.В., Есакия Н.Г., Тананашвили Д.Э.</b> УРОВНИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .....	35
<b>Akhvlediani T., Gochitashvili N., Tsertsvadze T.</b> PRION DISEASES – MYSTERIOUS PERSISTENT INFECTIONS .....	38
<b>Бурбуташвили Т.А., Голиджашвили А.О., Саралидзе Д.П., Гуния С.В., Джапарашвили Н.Ш.</b> ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАРЕЙНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ .....	43
<b>Бурбуташвили Т.А., Голиджашвили А.О., Дзулиашвили М.Г., Габиташвили К.А., Гуния С.В.</b> ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДИАРЕЙНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ .....	47
<b>Вадачкория Е.О., Иашвили Б.П., Беликов Ю.Н., Мацаберидзе Г.Ш., Суджашвили Л.Т.</b> ВЛИЯНИЕ ПЛАФЕРОНА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВЫХ РАН III–IV СТЕПЕНИ .....	53
<b>Вадачкория Е.О., Иашвили Б.П., Мацаберидзе Г.Ш., Беликов Ю.Н., Бенашвили Л.Г.</b> КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ КОЖИ .....	56
<b>Koridze M., Papashvili G., Barbakadze M.</b> EFFECT OF MULTIPLE GENERALIZED SEIZURES ON THE WAKEFULNESS-SLEEP CYCLE .....	60

<b>Какабадзе М.Ш.</b> РАЗЛИЧИЕ В ЧАСТОТЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МИОКАРДЕ САМОК И САМЦОВ КРЫС .....	62
<b>Николаишвили М.И., Джариашвили Т.Н., Муселиани Т.В., Чачуа М.А., Джоджуа М.Н.</b> ВЛИЯНИЕ ПАРАХЛОРФЕНИЛАЛАНИНА НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ .....	65
<b>Меликадзе Е.Б.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФЕНОЛОМ И ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОГО КИСЛОРОДА В КАЧЕСТВЕ АНТИДОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	67
<b>Khvedelidze M., Chitanava E., Nadareishvili D., Jiqia G., Gvasalia M.</b> ACTION OF ETHANOL LOW DOSES ON HEART RATE VARIABILITY FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN RABBITS .....	70
<b>Лутидзе Р.Ш., Ткешелашвили Б.Д., Сургуладзе Б.В., Татишвили Д.Г., Мамукашвили Г.В.</b> ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА УНИМАГ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭХОГИСТЕРОСАЛЬПИНГОСКОПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	74
<b>Gogiashvili L., Giorgadze E., Nikobadze E., Chachibaya V., Tsagareli Z.</b> INGURYSPECTRUM OF GOITER AFFECTED THYROID GLAND (MORPHOFUNCTIONAL PARALLELS) IN VARIOUS REGIONS OF GEORGIA .....	77

НАУКА

**ПАХОВЫЕ ГРЫЖИ. СОВРЕМЕННЫЕ  
ПРИОРИТЕТНЫЕ ОПЕРАЦИИ И ТЕХНОЛОГИИ**

**Антадзе А.А.**

*Клиническая больница Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили*

В мире выполняется так много операций по поводу паховой грыжи, что решить эту проблему только посредством специализированных клиник не представляется возможным. Основная нагрузка ложится на хирургические клиники общего профиля, в большинстве из которых используются традиционные, апробированные ими методы. В подавляющем большинстве они значительно отличаются друг от друга, так как до сегодняшнего дня не существует методики, признанной большинством хирургов.

Заслуживает внимания различное отношение хирургов к операциям по поводу паховой грыжи: одна часть практических врачей считает, что паховое грыжесечение - это поле деятельности начинающих и, тогда становятся понятными причины частых рецидивов. Другая же часть признает, что именно эта операция и ее результаты определяют класс хирурга. В подтверждении этого тезиса сошлемся на Halsted и Gilbert A.I. [5,6], которые одинаково цитируют Franz Shuh, который сказал: если бы хирург не занимался ничем, кроме герниологии, это было бы вполне достойным занятием для того, чтобы посвятить ей всю жизнь.

Паховые грыжи составляют 90% всех грыж [17]. До настоящего времени существует два основных подхода: первый - использование аутоканей с их большим или меньшим натяжением. Эта методика имеет много последователей на всем постсоветском пространстве, в том числе и в Грузии. Соответственно, число рецидивов в зависимости от сложности грыжи достигает 5-47% [18] Такие операции сопровождаются травмированием используемых тканей, длительным болевым синдромом после операции и долгим, в течение нескольких месяцев, снижением физических кондиций.

Второй подход - операции без натяжения - методика tension free, которая вот уже четыре десятилетия признана операцией выбора в США и Европе. В США 86% операций [1] выполняются именно такими методами, так как давно признано, что основной причиной рецидивов, наряду с техническими ошибками, является натяжение сшиваемых тканей в результате чего в них развиваются дегенеративные и атрофические изменения, которые, в конечном итоге, приводят к ослаблению всей задней стенки пахового канала. Именно для устранения этих недостатков используются разного рода плоские или объемные сетки из различных нерассасывающихся или частично рассасывающихся материалов.

В 1967 году в Вене [20] была принята международная классификация, согласно которой трансплантаты были разделены по их происхождению: аутологичные, когда ткань берется от реципиента; аллогенные, когда ткань берется от другого пациента; ксеногенные, когда материал берется от другого биологического вида; эксплантаты (небиологическая ткань); комбинированный трансплантат, который предполагает комбинацию эксплантата и аутологического материала.

Из множества производимых сетчатых протезов и сетчатых комплексов мы обратим ваше внимание на некоторых из них, которые пользуются наибольшей популярностью и отвечают почти всем требованиям, которые предъявляются современной герниологией к эксплантатам.

Prolen - этот сетчатый протез имеет трехмерную структуру, характеризуется особой эластичностью и прочностью, имеет оптимальный размер пор - 3-5 мм и создает отличные условия для прорастания фиброзной ткани и формирования нежного рубца. Тканевая реакция отсутствует.

PHS (prolen hernia sistem) это трехкомпонентная проленовая система, которая состоит из задней круглой, передней эллипсовидной пластинок и соединительного цилиндра. Практически исключается миграция этой системы с места фиксации и, соответственно, рецидив.

UHS из Ultrapro - по строению такая же трехкомпонентная система «три в одном», но ее преимущество состоит в том, что 50% сетки состоит из рассасывающейся мононити - монокрила.

VIPRO II - состоит 50-50% из пролена и рассасывающегося викрила. Как следствие через 2-3 месяца в организме остается половина сетчатого протеза. По сравнению с другими этот протез легкий и считается одним из лучших для пахового грыжесечения.

Plug and Patch - система, которая подбирается по размеру и вставляется в грыжевой дефект в виде затычки. У нас есть некоторые сомнения в ее полной надежности, поскольку возможна миграция системы и, как следствие, ослабление задней стенки пахового канала, что является предвестником рецидива.

Все перечисленные протезы заметно уменьшают продолжительность операции и создают условия для скорейшего перехода на амбулаторное наблюдение и быструю полную реабилитацию пациентов.

Безусловно, существуют протезы других объемов и форм, но на них мы не считаем целесообразным задерживать ваше внимание.

Рецидивы, при использовании проленовой сетки очень редки и, в основном, обусловлены техническими ошибками, несоответствием размеров грыжевого дефекта и сетки или миграцией последней из-за ее недостаточной фиксации. Значительно реже причиной рецидива может оказаться недостаточная продукция коллагена или формирование слабого рубца по краям сетки. В случаях, когда рецидив отмечен по ее краю бывает достаточным подшивание сверху новой сетки со сшиванием их друг с другом нерассасывающейся нитью. При использовании стандартных протезов формируется сравнительно грубый рубец, поэтому, в последнее время все чаще предпочтение отдается так называемым легким сеткам, которые имеют сравнительно широкие поры и соответственно формируется более нежный рубец.

Несмотря на очевидное преимущество аллопластических методов, в России его используют в 5% случаев [20]. С сожалением следует отметить, что и в Грузии с этой точки зрения положение не лучше. В США и Европе, наоборот, если грыжевой дефект превышает 4 см для пластики применяется только сетчатый протез.

Учитывая всевозрастающий интерес общих хирургов к современным технологиям, используемым в ведущих герниологических центрах, мы представляем несколько, из ряда наиболее популярных операций, которым отдаем предпочтение.

С 1945 года выполняется, а с 60-х годов прошлого столетия завоевывает большую популярность операция Shouldice. Выполняется она под местной анестезией с элементами нейролептоанальгезии. Из описания ее техники мы коснемся только некоторых моментов: известно, что крайне медиальные 2 см апоневроза наружной косой мышцы живота всегда представляют наиболее слабое место с точки зрения возникновения рецидива. Для ее укрепления дополнительно фиксируется медиальный остаток кремастера к верхней лобковой связке, что предотвращает соскальзывание элементов семенного канатика и провисание яичка. Соответственно, канатик с ее элементами оказывается в нормальных анатомических условиях. Сверху над ним восстанавливаются листки апоневроза.

Через сто лет после внедрения операции Бассини большинство хирургов согласилось, что рецидив после нее при первичной грыже составляет 10% [14]. Основной принцип этой

операции ликвидация грыжевого дефекта путем сшивания структур и тканей пахового канала с большим или меньшим натяжением вызвал к жизни множество модификаций, которым несть числа до настоящего времени. Shouldice своей модификацией снизил число рецидивов до 1% [1], из-за чего эта операция была признана «золотым стандартом» в лечении первичных паховых грыж.

Кроме Devlin H.B., (1983) только несколько хирургов Kux M. et al. (1989) and Wantz G.E., (1993) получили такие же результаты [4,9,15].

Совершенно другие данные публикуют Kingsnorth A.N., 1992, Tran V.K. et al. (1992) [8,14]. По данным их трехлетнего наблюдения число рецидивов после операции Shouldice колеблется в пределах 4-11,9%. Тот же Kingsnorth A.N., наряду с техническими, причиной стандартных рецидивов называет «ненадежную анатомию» мужчин. Чем больше грыжевой дефект, тем больше условий для натяжения тканей при их сшивании, соответственно больше риска для прорезывания и избыточного развития фиброзной ткани, что в немалой степени и является предвестником стандартного рецидива.

В 1994 году исполнилось 30 лет использованию сетчатых протезов в герниологии, после чего окончательно была признана безопасность проленовой нити и сетки. По мнению Schumpelick V., «страх перед сеткой был обусловлен историческим опытом и лучше об этом забыть» [12]. Сегодня во всех сферах хирургии используются множество различных протезов. Они заменяют артерии, сердечные клапаны, создаются искусственные суставы и т.д. и составляют важнейшую часть современной хирургии.

С этой точки зрения у наших предшественников не было никаких шансов на успех, так как они не владели современными материалами и технологиями, хотя еще в конце XIX века Teodor Bilrot [3] требовал такой протез.

Нашей целью является широкая пропаганда использования сетчатых протезов в герниологии, прежде всего в нашей стране с тем, чтобы они стали необходимой потребностью в работе не только ведущих клиник, но и районных хирургических отделений, где и производится значительное большинство этих операций.

Из ненатяжных операций нашим наибольшим доверием, как и для многих других хирургов пользуется операция Lichtenstein I.L., tension free [1,7]. Именно эта операция дала возможность хирургам в разных странах получить одинаково хорошие результаты, в отличие от операции Shouldice, которая дает неодинаковые результаты в разных клиниках. Лихтенштейн достиг этого фиксации сетки к паховой связке и внутренней косой мышце под апоневрозом без натяжения.

В отличие от него Wantz G.E., Nyhus L.M. et al. [11,15] в США и Stoppa R.E. [13] во Франции предпочтение отдают преперитонеальному расположению протеза. Последний в 1973 году предложил радикальный способ пластики пахового канала сетчатым протезом. Принципиальным является использование протеза больших размеров (giant prosthetic reinforcement of the visceral sac – GPR VS). Эту операцию используют для лечения сложных и рецидивных грыж.

Cooper A.P., Anson B.J. and McVay C.B., Fruchaud H., Condon A.C. [3] описали паховую область, причины ее слабости и недостаточность поперечной фасции как заболевание. Соответственно, если она не справляется с повышенным внутрибрюшным давлением, ее следует укрепить, в частности, в предлагаемом варианте сетчатым протезом, который практически и берет на себя функцию поперечной фасции.

Достаточной популярностью пользуется, предложенное [13] Cheatl G.L. [3] и, пропагандируемое Henry X., Nyhus L.M. [11,13] паховое грыжесечение нижне-срединным доступом, которое с успехом можно заменить на доступ по Пфанненштилю. Ее преимущество в быстром подходе к грыжевому дефекту. Особенно это важно при рецидивных грыжах, когда при традиционном доступе возникает много сложностей при верифицировании тканей и структур паховой области, когда высока вероятность повреждения семенного канатика и ее элементов. При предложенном доступе такой риск практически отсутствует, облегчается укладывание и фиксация сетчатого протеза.

Производители сегодня предлагают сетчатые протезы таких размеров, которые полностью «накрывают» обе паховые области и отвечают всем требованиям GPR VS.

Из-за сравнительной жесткости полипропиленового протеза при операции Stoppa [15] используются более мягкие мерсилиновые сетки. Они надежно закрывают паховые области и с успехом справляются с воздействием внутрибрюшного давления. При использовании больших сеток нет необходимости отдельно обрабатывать грыжевой дефект и фиксировать сетку, так как с последней функцией отлично справляется внутрибрюшное давление. Все это делает очевидным преимущества этой операции. Сетка располагается экстраперитонеально, что исключает соприкосновение с внутрибрюшными органами. Выполняется она под общим обезболиванием, спинальной или перидуральной анестезией.

Серьезного внимания и пристального изучения заслуживает активно пропагандируемая американским хирургом Gilbert A.I. [5] PHS (prolen hernia sistem) система. Эта система «три в одном» состоит из трех частей верхней овальной, нижней круглой, средней цилиндрической и отличается от других тем, что одно-

временно укрепляет заднюю и переднюю стенки пахового канала. Практически исключается смещение протеза, что обеспечивается 3-4 узловыми швами. Грыжевой мешок инвагинируется в брюшную полость. Через глубокое кольцо между преперитонеальной клетчаткой и поперечной фасцией большим тампоном создается свободное пространство, куда после извлечения тампона вставляется заранее свернутый протез. После расправления нижней части протез вытягивается из глубокого кольца и удлинённый отрог овальной части укладывается в латеральную сторону над внутренними мышцами живота. При прямой грыже те же манипуляции выполняются через медиальную ямку.

В заключение подчеркнем, что мы сознательно не коснулись лапароскопических операций, которые становятся все более популярными, однако в нашей стране, по сей день, не получили широкого распространения. Нет сомнения, что перечисленными нами операциями не исчерпываются успехи герниологии. Представленный вам перечень является нашим приоритетом, где ведущее место принадлежит операции Lichtenshtein и модифицированной операции Shouldice, когда вместо четырехслойной пластики выполняется двухслойная с использованием тех же тканей с сохранением всех преимуществ классической.

В случаях, когда нет сетчатого протеза и имеет место высокий паховый промежуток, во избежание натяжения сшиваемых тканей нами разработана операция, которая основана на идее Wikly [19]. Суть ее состоит в следующем: после грыжесечения рассекается поперечная фасция, создается ее дубликатура. Затем нижний край рассеченного апоневроза наружной косой мышцы живота подшивается к медиальному листку поперечной фасции и объединенному сухожилию и внутренним мышцам живота. Верхний же листок без всякого натяжения пришивается к нижнему листку апоневроза. На созданное ложе укладывается семенной канатик с его элементами, швы - на кожу. Эта операция предлагается для пожилых пациентов с дегенеративно-атрофическими процессами в тканях паховой области. Таким способом нами прооперировано 23 мужчин от 63 до 77 лет.

Анализ литературных данных о современных приоритетных операциях паховых грыж с учетом собственного материала позволяет заключить, что для лечения первичных грыж в подавляющем большинстве случаев способом выбора считаем и, потому используем классический, а чаще модифицированный способ Шолдайса. Операция Лихтенштейна, по нашему мнению, отвечает, практически всем требованиям герниопластики и должна занять ведущее место и в неспециализированных хирургических клиниках. У пожилых больных с высоким паховым промежутком, если по каким-либо обстоятельствам нет возможности выполнить ненатяжную пластику мы предлагаем модификацию операции Уик-



ли, при которой полностью исключается натяжение сшиваемых тканей.

## REFERENCES

1. Amid P.K. Lichtenstein Tension-Free hernioplasty for the repair of primary and recurrent inguinal hernias. In Bendavid R. (eds.) Abdominal wall hernias: 423-427.
2. Bendavid R. Abdominal wall hernias The Shouldice repair; 2001: 370-375.
3. Cooper A.P., Condon R.E., Anson B.J., McVay C.B., Fruchaud H., Cheatle G.L., Henry A.K., Condon R.E. // In R.Bendavid (eds) Abdominal wall hernias. Evolution end present state of groin hernia repair; 2001: 3-10.
4. Devlin H.B. Management of abdominal hernia. Oxford. 1988.
5. Gilbert A.I. Sutureless repair of ing.hern. Am JSurg 1992; 163: 331-335.
6. Halsted W.S. Amer. J. Surg. 1970; v.17: 549. // В кн. НИ Кукуджанова. Паховые грыжи. 1970.
7. Holcheimer R.G. Result.of herniopl of Lichtensteins. Europ.J. of Med. Research. 2004: 31-37.
8. Kingsnorth A.N. et al. Prospektive randomised trial comparing a Shouldice technique and plication darn for inguinal hernia. Br. J. Surg 1992: 1068-1070.
9. Kux M. et al. Shouldice is superior to Bassini inguinal hernior-

raphy. Fm J Surg 1994; 168: 15.

10. Moran R.M. et al. In Scumpelick V., Wantz G.E. (eds.) Inguinal hernia repair. The moran repair for inguinal hernias. Karger, 1994: 206-211.
11. Nyhus L.M. The preperitoneal approach and iliopubic trakt repair of inguinal hernias. // In Nyhus L.M., Condon R.E. (eds.). Hernia. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott. 1995: 153-173.
12. Schumpelick V., Wantz G.E. (eds.) Inguinal hernia repair. Expert Meeting on hernia surgery. St. Moritz, 1995: 206-211.
13. Stoppa R. Reinforcement of the visceral sac by a preperitoneal Bilateral mesh Prosthesis in groin hernia repair. // In Bendavid R. (eds.) Abdominal wall hernias, 2001: 428-436.
14. Tran V.K. et al. A randomised kontrolled trial of inguinal hernia repair compared to the Shouldice and the Bassini/Kirschner operation. Int.Surg. 1992; 77: 235-237.
15. Wantz G.E. The technique of giant prosthetic reinforcement of the viscer. sac performed through an anterior groin incision. Surg Gyn Obst. 1993; 176: 497.
16. Wantz G.E. The Canadian repair, personal observ. World J. Surg. 1989; 13: 516-521.
17. Weber A. et al. Epidem.of ing. hern. // In Bendavid R. (eds.) Abdom.wall hern. 2000: 109-110.
18. Кузнецов В.И., Барыков В.Н. Хирургия 1987; 3: 30-34.
19. Кукуджанов Н.И. Паховые грыжи, 1969.
20. Тимошин А.Д. с соавт. Хирургическое лечение паховых п/операционных грыж брюшной стенки. М.; 2003: 145.

## SUMMARY

### CONTEMPORARY SURGICAL INTERVENTIONS AND TECHNOLOGIES IN INGUINAL HERNIA

**Antadze A.**

*Clinical Hospital, I. Javakhishvili State University, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was the wide-scale implementation of the Sholdais's operation and retinal prosthesis on the territory of Georgia and the countries of the former Soviet Union instead of conventional methods characterized by the high rate of complications.

For the treatment of primary hernia in most of cases we were using classical, or more frequently modified Sholdais's method. Operation by Likhtenshtein corresponds to all demands of herni-

oplastics and it should be implemented as the predominant method in nonspecialized surgical clinics.

For elderly patients with wide inguinal space modified Wilky's operation is proposed. In this case the tissue stretching is totally excluded from the procedure.

**Key words:** inguinal hernia, surgical intervention, contemporary technologies.

## РЕЗЮМЕ

### ПАХОВЫЕ ГРЫЖИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ ОПЕРАЦИИ И ТЕХНОЛОГИИ

**Антадзе А.А.**

*Клиническая больница Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили*

Целью этой публикации является широкая пропаганда использования операции Шолдайса и сетчатых протезов, прежде всего в Грузии и странах постсоветского пространства, где в клиниках общехирургического профиля, в которых до сих пор преобладают неконкурентные методы оперирования с большим числом рецидивов.

Для лечения первичных грыж в подавляющем большинстве случаев операцией выбора считаем и, потому используем классический, а чаще модифицированный способ Шолдайса.

Операция Лихтенштейна, по нашему мнению, отвечает, практически всем требованиям герниопластики и должна занять ведущее место и в неспециализированных хирургических клиниках. У пожилых больных с высоким паховым промежутком, если по каким-либо обстоятельствам нет возможности выполнить ненапряжную пластику мы предлагаем модификацию операции Уикли, при которой полностью исключается натяжение сшиваемых тканей.

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



## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭУТИРОКСА В КОМПЛЕКСЕ С ЧРЕЗКОЖНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ЭТАНОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ

Месхи И.А., Сихарулидзе Э.Н., Натмеладзе К.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургических болезней*

Метод склеродеструкции узлов щитовидной железы предложен итальянскими специалистами в области эндокринологии в начале 80-х годов XX века [1,5,6,11]. Он заключается в использовании при лечении узловатого зоба препаратов-склерозантов, которые при введении в узел, в основном, разрушают его без повреждения окружающих тканей. Таким образом, это малоинвазивное вмешательство является органосохраняющим, так как сохраняет основную массу здоровой гормонопродуцирующей ткани щитовидной железы (ЩЖ), обеспечивая нормальный гормональный баланс у больных эутиреозом. Исходя из этого, отношение к назначению тиреоидных гормонов в комбинации с чрезкожной инъекцией этанола (ЧИЭ) в узлы ЩЖ неоднозначно. Одним из оснований для назначения этого препарата явились многочисленные публикации об эффективном применении L-тироксина в лечении пациентов с диффузным нетоксическим зобом и стабилизирующем эффекте при узловом зобе [2,7,9]. Существует также мнение о том, что любое агрессивное вмешательство, даже минимальное, отражается на функциональном состоянии щитовидной железы. С учетом того, что в ткани ЩЖ после введения этанола развивается асептический некроз с гибелью тироцитов, можно предположить, что гибель клеток щитовидной железы вокруг узла, в тех редких случаях, когда этанол попадает в ткань окружающую узел, должна привести к развитию гипотиреоза [8,10]. Подобные функциональные изменения в дальнейшем могут привести к увеличению размеров щитовидной железы и формированию новых узлов.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения тиреоидных гормонов, в частности, эутирокса в период после проведения чрезкожной инъекции этанола.

**Материал и методы.** 55 пациентов с эутиреотидным диффузно-узловым зобом на протяжении наблюдения (от 3 до 12 месяцев после проведения ЧИЭ) в обязательном порядке ежедневно получали эутирокс в дозе 50 мкг. В исследуемую группу были включены 48 женщин и 7 мужчин с узлами щитовидной железы различных размеров, структуры, экзогенности. Пациенты получали препарат с первых суток после ЧИЭ. Контрольная группа состояла из 32-х пациентов: 29 женщин и 3 мужчин в том же возрастном диапазоне, что и исследуемая группа. Им также проводились ЧИЭ в узлы щитовидной железы, однако эутирокс не назначался. Для назначения эутирокса после ЧИЭ в узлы ЩЖ, в нашем случае имелись веские основания. Во-первых, у 64,0% пациентов был диагностирован диффузно-узловый зоб, т.е. формирование узлов происходило на фоне увеличения объема ЩЖ, тогда как, даже в группе пациентов с узлами объемом менее 1 мл увеличение щитовидной железы было выявлено в 37,5% случаев. В контрольной группе объем щитовидной железы выше пределов нормы был зарегистрирован в 85,7% случаев, в исследуемой группе - 78,2% случаев. Исходя из того, что в большинстве случаев отмечалось сочетание увеличения массы железы и наличия одного или нескольких узлов, желательным было добиться не только уменьшения размеров узла, но и объема всей железы (таблица).

*Таблица. Исходные параметры исследуемой и контрольной групп по изучению применения эутирокса после ЧИЭ в узлы щитовидной железы*

Параметры	Исследуемая группа	Контрольная группа
Число пациентов (м/ж)	55 (48+7)	32 (29+3)
Объем ЩЖ	18,32±1,8	20,21± 2,1
Объем узлов ЩЖ	3,59±0,71	3,89±0,66
Уровень ТТГ	1,76±0,33	1,55±0,23
Уровень Т3	1,77±0,11	1,88±0,23
Уровень Т4	112,5±8,4	99,6±7,9

**Результаты и их обсуждение.** При проведении УЗИ пациентам контрольной группы в течение первых 3-х месяцев со стороны объема ЩЖ выраженной динамики не отмечалось, хотя регистрировалась отчетливая

тенденция к уменьшению размеров узлов щитовидной железы. При повторных исследованиях (спустя 6-12 месяцев) отмечалось параллельное незначительное уменьшение объема узлов и размеров ЩЖ в целом.

Однако, показатели как уменьшения размеров железы, так и узлов были статистически недостоверны. Размеры и объем щитовидной железы у данных пациентов остались выше нормальных показателей ( $18,47 \pm 2,21$  мл). Пологие линии тренда изменения объемов железы и узлов у пациентов контрольной группы (рис. 1) свидетельствовали о том, что в перспективе вряд ли можно ожидать дальнейшего уменьшения размеров железы и нельзя исключить повторный рост узлов.

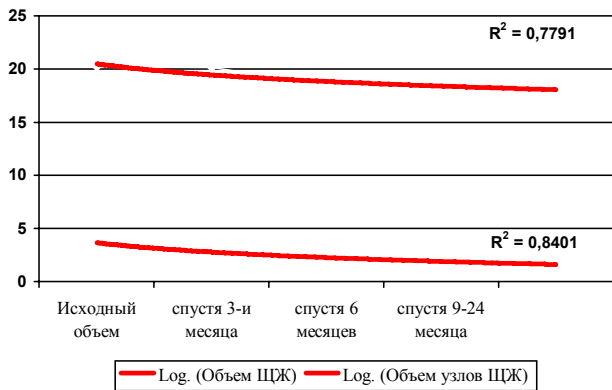


Рис. 1. Прогнозирование динамики объемов ЩЖ и узлов ЩЖ после ЧИЭ

В исследуемой группе (получавшей эутирокс) по данным УЗИ спустя 3, 6 и 12 месяцев после ЧИЭ отмечалась положительная динамика. У большинства пациентов уже спустя 3-и месяца после ЧИЭ регистрировалось прогрессивное уменьшение размеров узлов. Параллельно с этим отмечалось достоверное уменьшение объема щитовидной железы. У пациентов, получавших эутирокс в дозе 50 мкг в сутки, отмечалась тенденция к нормализации размеров железы. Спустя 3-и месяца объем ЩЖ уменьшился и приблизился к нормальным показателям ( $15,79 \pm 1,21$  мл), а спустя 6-12 месяцев регистрировался нормальный объем щитовидной железы. Размеры узлов также уменьшались, что, вероятно, было связано с действием препарата гормона ЩЖ.

Если судить о дальнейшей динамике, то более крутые линии тренда объемов щитовидной железы и узлов могут указывать на то, что положительная тенденция к уменьшению объемов узлов на фоне эутирокса более пролонгирована во времени. Размеры ЩЖ оставались на уровне показателей, близких к нормальным значениям ( $14,73 \pm 1,18$  мл). Величина достоверности аппроксимации ( $R^2$ ) в обоих рядах параметров приближалась к единице, соответственно 0,9933 и 0,923, что свидетельствовало о четкой направленности изменений (рис. 2).

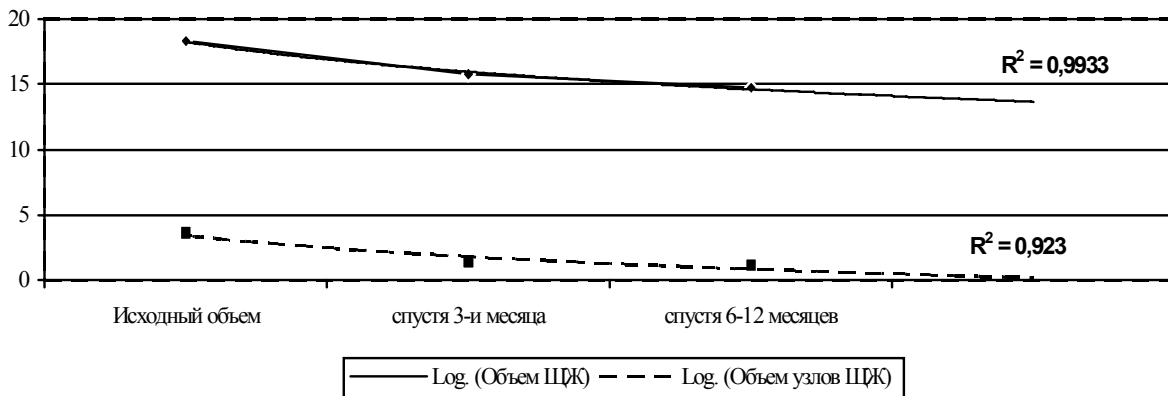


Рис. 2. Прогнозирование изменения объемов ЩЖ и узлов ЩЖ после ЧИЭ и приема эутирокса

Как отмечалось выше, отношение к назначению тиреоидных гормонов в комбинации с ЧИЭ в узлы ЩЖ неоднозначно. Дискуссия по этому вопросу ведется более 25-и лет. В одной из первых публикаций по склеротерапии кист ЩЖ Clark O.H. попытался обосновать необходимость назначения тироксина после ЧИЭ [4]. Длительный прием (от 6 мес. до 4,5 лет) тироксина в дозе, применяемой для супрессивной терапии при раке ЩЖ (0,15-0,3 мг в день), автор обосновывал необходимостью поддержания эутиреоидного состояния как фактора, гарантирующего от повторного развития кист. В более поздней работе при сравнительной оценке эффективности применения чрезкожных инъекций 98% раствора этанола и L-тироксина в лечении больных с «холодными» узлами, Bennedbaek F.N. и соавт. [3] получили интересные данные, которые свидетельствовали о том, что этанол характеризуется локальным разрушением ткани узла, а тироксин влияет, в основ-

ном, на окружающую ткань. Этанол вводили в количестве 20-50% от объема узла (I группа), а  $T_4$  по 1,5 мкг/кг массы тела больного (II группа). При контроле спустя 6 мес. в исследуемой группе больных объем узлов уменьшился наполовину, а в окружающей ткани изменений не обнаружено; во II группе размер узлов уменьшился в среднем на 10%, объем паранодулярной ткани – на 20%.

Наше клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует преимущества и эффективность сочетанного применения ЧИЭ и эутирокса в лечении узлового эутиреоидного зоба.

Таким образом, терапия эутироксом у пациентов после проведения ЧИЭ в узлы позволяет не только существенно уменьшить размеры узлов, но и нормализует размеры самой щитовидной железы. Кроме того, она является до-

полнительным фактором, вызывающим уменьшение размеров узлов и сдерживающим появление новых узлов в щитовидной железе. Если предположить, что эутирокс тормозит процессы пролиферации и секреции кистозной жидкости в узлах, подвергнутых ЧИЭ, то имеются все основания для его применения в комплексе лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю.К., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Сенча А.Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. Медицина; 2005: 288.
2. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Соловьева М.О. Применение тироксина при лечении узлового зоба у больных в старших возрастных группах. Тез. I Всеросс. конф.: «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М., 2000: 154.
3. Bennedbaek F.N., Nielsen L.K., Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-Thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. J. Clin. Endocr. 1998; 83: 830-835.
4. Clark K.C., Moffat F.L., Ketcham A.S., Legaspi A., Robinson D.S. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in the management of thyroid nodules and goiters. Semin.Surg.Oncol. 1979; 7 (2): 76-80.
5. Del Prete S., Caraglia D., Vitale G., Giuberti G., Marra M., D'Alessandro A.M., Lupoli G., Addeo R., Facchini G., Rossiello R., Abbruzzese A., Capasso E. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: Ten-year follow-up of large series. Thyroid 2002; 12: 815-821.
6. Fukunari N. PEI therapy for thyroid lesions. Biomed Pharmacother 2002; 56: 79-82.
7. Lima N., Knobel M., Cavaliere H., Szejnsznajd C., Tomimori E., Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. Thyroid. 1997; 7: 691-697.
8. Monzani F., Caraccio N., Basolo F., Laccioni P., Livolsi V., Miccoli P. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules. Thyroid. 2000; 12: 1087-1092.
9. Ridgway E.C. Medical treatment of benign thyroid nodules: have we defined a benefit? Annals of internal medicine 1998; 128: 403-405.
10. Schumm-Draeger P.M. Medikamentöse Strumatherapie. Jodid, Schilddrusenhormone oder kombinierte Therapie. Z.Gesamte. Inn.Med. 1993; 48 (12): 592-598.
11. Zieleznik W., Sieron A., Peszel-Barlik M., Zieleznik M., Simon-Sieron M. Alcohol sclerotherapy for benign thyroid nodules. Wiad Lek 1997; 50: 211-216.

## SUMMARY

### PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION IN COMBINATION WITH EUTHYROX SUPPRESSIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF BENIGN NODULAR GOITER

Meskhi I., Sikharulidze E., Natmeladze K.

*Department of Surgical Diseases, Tbilisi State Medical University*

This study was designed to clarify the efficacy of combination of thyroid hormone (euthyrox) therapy and percutaneous ethanol injection (PEI) in benign nodular thyroid diseases. 55 patients with benign nodular goiter after the first PEI session during the whole study period (from 3 till 12 months after PEI)

daily received euthyrox in a dosage – 50 mkg. 48 women and 7 men with thyroid nodules of the various sizes, structures and echogenicity have been included in the study group. The control group consisted of 32 patients: 29 women and 3 men in the same age range as in the study group. In both groups PEI procedure was performed but in the control group no thyroid hormone was added. In patients who were receiving 50 mkg daily after 3 months of PEI progressive reduction of the nodule sizes was registered, the volume of a thyroid gland has decreased and approached to normal parameters (15,79±1,21 ml), and in 6-2 months the normal volume of the thyroid gland was registered. Thus, combination of thyroid hormone therapy and percutaneous ethanol injection (PEI) in treatment of patients with benign nodular goiter normalizes the size of a thyroid gland. Euthyrox is the additional factor causing reduction of thyroid nodules and constraining occurrence of new nodules in a thyroid gland.

**Key words:** PEI, euthyrox, thyroid nodules.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭУТИРОКСА В КОМПЛЕКСЕ С ЧРЕЗКОЖНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ЭТАНОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ

Месхи И.А. Сихарулидзе Э.Н. Натмеладзе К.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургических болезней*

Метод склеродеструкции узлов щитовидной железы предложен итальянскими специалистами в области эндокринологии в начале 80-х годов XX века. Целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения тиреоидных гормонов, в частности эутирокса, у группы больных, которым была проведена чрезкожная инъекция этанола (ЧИЭ) в узлы щитовидной железы (ЩЖ). 55 пациентов с эутиреоидным диффузно-узловым зобом на протяжении наблюдения (от 3-х до 12-и месяцев после проведения ЧИЭ) в обязательном порядке ежедневно получали эутирокс в дозе 50 мкг. В исследуемую группу были включены 48 женщин и 7 мужчин с узлами щитовидной железы различных размеров, структуры, эхогенности. Пациенты получали препарат с первых суток после ЧИЭ. Контрольная группа состояла из 32 пациентов: 29 женщин и 3 мужчин в том же возрастном диапазоне, что и исследуемая группа. Им также проводились ЧИЭ в узлы щитовидной железы, но эутирокс не назначался. У пациентов, получавших эутирокс в дозе 50 мкг в сутки, через 3-и месяца после ЧИЭ регистрировалось прогрессивное уменьшение размеров узлов, объем щитовидной железы уменьшился и приблизился к нормальным показателям (15,79±1,21 мл), а спустя 6-12 месяцев регистрировался нормальный объем щитовидной железы.

Таким образом, терапия эутироксом у пациентов после проведения ЧИЭ в узлы нормализует размеры щитовидной железы. Она является дополнительным фактором, вызывающим уменьшение размеров узлов и сдерживающим появление новых узлов в ЩЖ.

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

## DOES VITAMIN E PREVENT GENTAMICIN-INDUCED OTOTOXICITY?

Kharkheli<sup>1</sup> E., Kevanishvili<sup>1</sup> Z., Maglakelidze<sup>2</sup> T., Davitashvili<sup>1</sup> O., Schacht<sup>3</sup> J.

<sup>1</sup>Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia;

<sup>2</sup>Medical-Diagnostic Centre, Javakhishvili State University, Tbilisi, Georgia;

<sup>3</sup>Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

The side effects of aminoglycoside antibiotics on the inner ear remain a leading cause of acquired deafness. This is primarily due to the widespread and largely uncontrolled usage of these antibiotics in developing countries, where they are the drugs of choice because of high efficacy combined with low costs. Another critical factor is a prevalence of tuberculosis with millions of newly infected patients annually [14], for whom aminoglycosides continue to be the principal part of a multi-drug regimen. Even in industrialized countries, aminoglycosides are still frequently applied, particularly against Gram-negative bacterial infections as well as for prophylaxis of inflammatory complications of cystic fibrosis. The incidence of aminoglycoside-induced hearing loss in a treatment of acute infections amounts to 10-20% and similar values have been reported for vestibular side effects [2,3,8]. Both auditory and vestibular complications are more frequent in chronic patients, utilizing aminoglycosides for longer time [1].

Experiments on aminoglycoside ototoxicity in animal models have delineated oxidant stress as a main mechanism, leading to degeneration of cochlear hair cells and, hence, to hearing losses [5]. Consequently, antioxidants which can scavenge reactive oxygen species, were shown to protect against aminoglycoside ototoxicity in guinea pigs and mice [5,9,11,13]. The protection capabilities of antioxidants were also proved in humans who underwent short-term gentamicin treatment for acute infections. In a randomized, placebo-controlled, double-blind study the concomitant administration of aspirin reduced the risk of gentamicin-induced hearing loss by 75% [10]. This observation clearly established the principle of pharmacological protection against aminoglycoside ototoxicity. Certain issues remain nevertheless still unsolved. Although aspirin is one of the most commonly used drugs, it possesses own side effects. High-doses or long-term application of aspirin can be associated with gastric bleeding, and its administration to children has to be carefully regulated because of the risk of a developing Reyes' syndrome. Alternatives to aspirin are therefore needed, primarily for a long-term treatment of tuberculosis.

Animal experiments have pointed out to a variety of antioxidants that are capable to attenuate aminoglycoside-induced hearing losses [9,12]. However, not all antioxidants are easily applicable in a clinical practice, but several of them were found to be selectively useful, e.g. d-methio-

nine, lipid acid,  $\alpha$ -tocopherol [4,12]. Particularly  $\alpha$ -tocopherol, an analog of vitamin E, has extensively been tested as a nutritional supplement and was proved to be a well-tolerated substance even at high doses [7]. It therefore seemed an obvious choice for an antioxidant in the long-term clinical protection against aminoglycoside-induced hearing losses. The present study aimed to test the efficacy of vitamin E against gentamicin-induced hearing impairments in patients with acute pulmonary infections. Any positive results would favor its application in tuberculosis cases as well.

**Material and methods.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was carried out on 52 patients, 29 females and 23 males, of 18 to 65 years of age. The study was approved by the Institutional Ethics Board at the State Medical Academy, Tbilisi, Georgia, and by the IRB at the University of Michigan, Ann Arbor, USA. It was conducted according to the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all subjects.

Volunteers for the study were recruited from patients that had been diagnosed with acute pulmonary infections and assigned to treatment with gentamicin. The following individuals were excluded: (1) Those exhibiting hearing loss more than 30 dB at one or more frequencies in the range of 0.125-8 kHz; (2) Those exhibiting hearing loss of more than 45 dB at one or more frequencies in the range of 10-14 kHz; (3) Those treated with aminoglycosides or diuretics within the last year; (4) Those concurrently receiving any antioxidant supplements, e.g. vitamins A or C; (5) Those with present or past renal or hepatic problems; (6) Those incapable of giving informed consent; (7) Pregnant females. Since vitamin E can exacerbate blood coagulation deficits [7], detailed blood analyses were performed prior to treatment and individuals with reduced coagulation indices were also excluded. Participants were not paid for their involvement in the study but were offered reimbursements for travel, if necessary.

All patients received 80 mg of gentamicin three times per day by intramuscular injection. Immediately after enrolling in the study, the patients were randomly assigned to intake additionally either vitamin E or placebo. The experimental group received vitamin E orally, the daily dose of 2800 mg being divided into three portions of 1200, 800, and 800 mg. According to the same schedule, the control group



was given placebo capsules composed of peanut oil, gelatin, glycerin, and sorbitol. Both vitamin E and placebo were obtained from the Cipla Company and were of identical appearance. The intake of vitamin E or placebo was started at the day of the first gentamicin injection and lasted 7 days.

Pure-tone audiograms were obtained at frequencies of 0.125-14 kHz by standard audiometric procedure using Itera Sn 171803 Audiometer. Hearing thresholds were determined on the starting day of the treatment and at the follow-up visit 6 to 8 weeks after the therapy had finished. During hospitalization, the patients were asked daily by the attending nurse about any side effects of medication such as tinnitus and dizziness.

The endpoint of the study was the auditory performance at the follow-up visit compared with the initial one. The audiometric data were analyzed according to three different criteria. The 1st criterion defined the ototoxicity as a threshold shift of  $\geq 15$  dB at two adjacent audiometric frequencies either uni- or bilaterally. The 2nd criterion considered ototoxicity as a threshold shift of  $\geq 10$  dB at any pair of adjacent frequencies. The 3rd criterion stipulated a threshold shift of  $\geq 20$  dB at any frequency of the applied audiometric range. Using SPSS 10.0 software, the audiometric data were analyzed by Student's independent sample *t* test, Mann-Whitney nonparametric test for two independent samples, descriptive statistics, and Pearson  $\chi^2$  statistics for independence of frequency distributions.

**Results and their discussion.** The vitamin-E and placebo groups were similar with respect to the age distribution and gender ratio of tested subjects, as well as to the dosage of gentamicin (Table 1). Both groups were also alike with respect to blood indices which were in the normal

range for all patients. Audiometric data in the vitamin-E and placebo groups were comparable at the start of the study with a close correspondence between hearing thresholds in left and right ears. Statistically significant although small threshold difference of 4.0 dB only was observed between two groups in the right ear at 2 kHz.

After the prescribed gentamicin treatment, most patients maintained pre-treatment hearing indices, while some individuals exhibited auditory impairments. By any of the criteria, the incidence of hearing loss fell into the expected range [6]. Hearing impairments, if present, were mostly mild-to-moderate, 15-25 dB, with only one patient in the placebo group showing a 35-dB threshold elevation at 12 kHz. The analysis of the data by the 1st hearing-loss criterion, a  $\geq 15$ -dB threshold shift at two adjacent frequencies, failed to reveal any beneficial effect of vitamin E. Two of 23 patients, 8.7%, exhibited hearing loss in the vitamin-E group, while three of 29 patients, 10.3%, did so in the placebo group (Table 2).

Since the small number of patients and the rare hearing-loss incidences could hide some protective actions of vitamin E, additional analyses were carried out according to the two other criteria that have also been frequently applied for hearing-loss assessments [6]. By the 2nd criterion, a  $\geq 10$ -dB post-treatment threshold shift at two adjacent frequencies, four patients in the vitamin-E group and four patients in the placebo group were affected, 17.4% and 13.8%, respectively. The 3rd hearing-loss criterion, a  $\geq 20$ -dB post-treatment threshold shift at any audiometric frequency, was positive in three patients in the vitamin-E group and in one patient in the placebo group, 13.0% and 3.4%, respectively. None of the differences was significant by any statistical analyses applied.

Table 1. Characteristics of patients of vitamin-E and placebo groups treated by gentamicin. The age of patients is presented as means  $\pm$  standard deviations. The total dose of gentamicin applied during 7 days of treatment is also indicated.

	vitamin E	placebo
number of patients	23	29
females	16	12
males	7	17
age, years	32.6 $\pm$ 11.1	29.0 $\pm$ 10.3
total dose of gentamicin, mg	1680	1680

Table 2. Number and percentage (in parentheses) of subjects in vitamin-E and placebo groups and in both groups together (total) exhibiting normal and impaired hearing after gentamicin treatment under three hearing-loss estimation criteria.

	criterion I		criterion II		criterion III	
	normal	impaired	normal	impaired	normal	impaired
vitamin E	21 (91.3)	2 (8.7)	19 (82.6)	4 (17.4)	20 (87.0)	3 (13.0)
placebo	26 (89.7)	3 (10.3)	25 (86.2)	4 (13.8)	28 (96.6)	1 (3.4)
total	47 (90.4)	5 (9.6)	44 (84.6)	8 (15.4)	48 (92.3)	4 (7.7)

The complaints by patients were also similar in both groups. Tinnitus was reported in five and 6 cases in the vitamin-E and placebo groups, 21.7% and 20.7%, respectively, vertigo in 9 and 7 cases, 39.1% and 24.1%, respectively, and dysbalance in three and four cases, 13.0% and 15.8%, respectively. The supplementation with vitamin E did not influence the course of the antibacterial therapy.

Vitamin E, a substance with the established antioxidant properties, is thus not a clinically effective protectant against gentamicin-induced ototoxicity. While the offered conclusion has to remain somewhat tenuous because of the limited number of subjects in the trial, the analysis by three different hearing-loss criteria agreed on the absence of a reliable influence of vitamin E on the incidence of ototoxicity. This contrasts with the protection by vitamin E claimed in animal experiments [4] and with the fact that aspirin, also possessing antioxidant actions, is a successful protective co-therapy in both experimental animals and humans [10,11]. The reasons for the inefficiency of vitamin E supplementation may include species differences in pharmacokinetics and drug disposition: any antioxidant therapy effective in animals [9,12] cannot easily be translated to clinical situations.

**Acknowledgments.** This work was supported by a grant from CRDF/GRDF.

## REFERENCES

1. Brouet G., Marche J., Chevallier J., Liot F., Le Meur G., Bergogne M. Étude expérimentale et clinique de la kanamycine dans l'infection tuberculeuse. *Rev Tub Pneum* 1959; 23: 949-988.
2. Fausti S.A., Henry J.A., Helt W.J., Phillips D.S., Frey R.H., Noffsinger D., Larson V.D., Fowler C.G. An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1999; 20: 497-505.
3. Fee W.E. Aminoglycoside ototoxicity in the human. *Laryngoscope* 1980; 40: 1-19.
4. Fetoni A.R., Sergi B., Scarano E., Paludetti G., Ferraresi A., Troiani D. Protective effects of alpha-tocopherol against gentamicin-induced oto-vestibulo toxicity: An experimental study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2003; 123: 192-197.
5. Forge A., Schacht J. Aminoglycoside Antibiotics. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 3-22.
6. Kahlmeter G., Dahlager J.L. Aminoglycoside toxicity. A review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Agents Chemother* 1984; Suppl. 13A: 9-22.
7. Kappus H., Diplock A.T. Tolerance and safety of vitamin E: A toxicological position report. *Free Radical Biol Med* 1992; 13: 55-74.
8. Mulheran M., Degg C., Burr S., Morgan D.W, Stableforth D.E. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *J Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2502-2509.
9. Rybak L.P., Whitworth C.A. Ototoxicity: Therapeutic opportunities. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1313-1321.
10. Sha S.H., Qiu J.H., Schacht J. Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *New Engl J Med* 2006; 354: 1856-1857.
11. Sha S.H., Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab Invest* 1999; 79: 807-813.
12. Sha S.H., Schacht J. Antioxidants attenuate gentamicin-induced free-radical formation *in vitro* and ototoxicity *in vivo*: d-methionine is a potential protectant. *Hear Res* 2000; 142: 34-40.
13. Song B.B., Anderson D.J., Schacht J. Protection from gentamicin ototoxicity by iron chelators in guinea pig *in vivo*. *J Pharmacol Exptl Ther* 1997; 282: 369-377.
14. World Health Organization. WHO Report. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing*. Geneva: World Health Organization, 2005.

## SUMMARY

### DOES VITAMIN E PREVENT GENTAMICIN-INDUCED OTOTOXICITY?

Kharkheli<sup>1</sup> E., Kevanishvili<sup>1</sup> Z., Maglakelidze<sup>2</sup> T., Davitashvili<sup>1</sup> O., Schacht<sup>3</sup> J.

<sup>1</sup>Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Medical-Diagnostic Centre, Javakhishvili State University, Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup>Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

A randomized double-blind study was performed to check the protective efficacy of vitamin E against aminoglycoside ototoxicity. 52 patients scheduled for gentamicin therapy because of acute pulmonary infections have been tested. Volunteers were randomly assigned to receive additionally either vitamin E or placebo. The daily dosage of gentamicin amounted to 240 mg and that of vitamin E to 2800 mg. The treatment lasted 7 days. Hearing function was assessed before the start of medication and at the follow-up visit 6 to 8 weeks afterwards. Elevation of auditory thresholds occurred in similar number of patients in the vitamin-E and placebo groups and no statistically significant differences were found between. Vitamin E has been not confirmed thus to possess any protective action against gentamicin-induced ototoxicity.

**Key words:** aminoglycoside ototoxicity; vitamin E; preventive efficacy.

## РЕЗЮМЕ

### ПРЕДОТВРАЩАЕТ ЛИ ВИТАМИН Е АМИНОГЛИКОЗИДОВЫЙ ОТОТОКСИКОЗ?

Хархели<sup>1</sup> Э.Ш., Кеванишвили<sup>1</sup> З.Ш., Маглакелидзе<sup>2</sup> Т.А., Давиташвили<sup>1</sup> О.З., Шахт<sup>3</sup> И.

<sup>1</sup>Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, медико-диагностический центр; <sup>3</sup>Мичиганский университет, институт исследования слуха им. Кресга, Анн Арбор, Мичиган, США

На 52-х больных острыми формами легочных инфекций рандомизированным двойным слепым подходом исследована эффективность витамина Е в превенции аминогликозидового ототоксикоза. Пациенты были распределены в двух группах. Исследуемые первой группы вместе с гентамицином



принимали витамин Е, второй группы - плацебо. Ежедневная доза гентамицина составляла 240 мг, витамина Е - 2800 мг. Лечение продолжалось в течение 7-и дней. Пороги слуха измерялись до начала лечения и через 6-8 недель после окончания приема препаратов. В обеих группах определялось количество больных с ухудшенной слуховой функ-

цией. По всем используемым статистическим критериям различия между группами в количестве больных с пониженным слухом были недостоверны. Заключается, соответственно, что витамин Е не ослабевает ототоксичность гентамицина.

*Рецензент: д.м.н., проф. Ш.В. Джапаридзе*

---

## REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN TEOAE IN HUMANS: DEPENDENCE UPON TEST-STIMULUS PARAMETERS

Tushishvili<sup>1</sup> M., Burdzgla<sup>1</sup> I., Yarin<sup>2</sup> Y., Hofmann<sup>2</sup> G., Kevanishvili<sup>1</sup> Z.

<sup>1</sup>Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia;  
<sup>2</sup>Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany

The bounce phenomenon signifies an alteration of auditory acuity under exposition of low-frequency loud sounds [9]. Generally, it implies the post-exposure improvement in hearing sensitivity that is followed by the worsening [1]. By the objective methods the event has been inspected predominantly in animals (e.g. [1,5,6,13,17-19,24-26]). Conversely, the objective procedures for bounce investigations in humans have been applied in exceptional papers only [2,15,23,32], the most of the former respective approaches being based upon psychoacoustic evaluations (e.g. [8,9,11,12,21,22]). In an attempt to examine the phenomenon just in humans and just objectively, in our previous experiments the alterations of transiently evoked and distortion product otoacoustic emissions have been measured in normally hearing subjects under conventional bounce paradigms [10,16,30]. In the recent human research, the dependence of the bounce event upon exposure-tone intensity and frequency has been examined [7]. In line with these efforts, in present investigations, carried out also on humans, the bounce indices have been compared under different intensities and frequencies of test-stimuli. In both parallel studies, for the objective assessment of bounce manifestations the method of registration of transiently evoked otoacoustic emission, TEOAE, has been employed.

**Material and methods.** 16 normally hearing individuals, 12 females and 4 males, participated in the study. Ages ranged from 12 to 40 years. Mean age was 25 years. During the experimental session, the subject sat in a reclining chair located in electrically-isolated and acoustically-shielded room. TEOAEs were averaged in response to test-stimuli both before and after the tone exposure. An ILO 88 (Oto-

scape 942) device has been utilized for TEOAE registration and measuring. Presentation of test and exposure sounds as well as TEOAE extraction was accomplished by the probe sealed into the outer ear canal. Analysis time was 20 ms following test-stimuli.

Two experiments were performed. In the 1st, the influence of the test-stimulus intensity, while in the 2nd, that of the frequency has been investigated. In the 1st experiment, clicks of two different intensities, 15 and 35 dB nHL, served for test-stimuli, while in the 2nd, tone-pips of three different frequencies, 250, 500, and 2000 Hz, but of the same intensity, 30 dB nHL. Duration of tone-pips was 6 ms. To avoid transients, the pips started from and ended to zero crossings gradually. In both experiments, pure tones of 250-Hz frequency and of 95-dB SPL intensity were employed for exposure sounds. They were triggered from an oscillator (GZS 63, Fizelectropribor). Under all experimental situations, the expositions lasted 3 min.

Both before and after the exposure delivery, TEOAEs were averaged at 1-min intervals. Taking into account the previous experience [10,16], the overall level of registered waveforms, estimated digitally by the recorder, has been utilized as measure of inspected TEOAEs. As previously [16], three TEOAEs were recorded in each bounce session before exposition, their mean level being regarded as a control. Alterations of TEOAE magnitudes, occurred after expositions, were referred just to this control level. In the 1st and 2nd experiments, TEOAE registrations lasted 8 and 7 min following exposure breaks, respectively.

The most subjects involved in the study participated in both experiments. The number of tested ears in the 1st and 2nd experiments was 15 and 12, respectively. In all ears, the compared TEOAE waveforms were registered under the same test-trial sessions without taking the probe from the ear canal. This aimed to restrict the variability of recordings and to promote thus the reliable comparison of bounce indices under different test-stimulus intensities and frequencies (the 1st and 2nd experiments, respectively). The data of separate experiments were analyzed statistically via the paired *t* test.

The inspected subjects were first informed about the studies and their written consents were obtained. The Institutional Review Board considered the investigations as safe and in an agreement with the principles of the Declaration of Helsinki.

**Results.** In both experiments the tone expositions regularly followed by initial augmentations and succeeding reductions in TEOAE magnitudes (Figs. 1,2). Augmentations and reductions peaked at 1- and 3-min intervals of post-exposure time, respectively. The decrement trough displayed a gradual recovery, the control TEOAE magnitudes being attained at 5-7 min after exposure breaks.

In the 1st experiment, the post-exposure TEOAE alterations were greater at lower than at higher test-stimulus intensity (Fig. 1). Under 15- and 35-dB nHL test-stimulus levels the mean values of TEOAE augmentations at 1-min interval of the post-exposure time amounted to 2.04 and 0.86 dB, respectively, while those of depressions at 3-min interval to -1.40 and -0.40 dB, respectively. At lower intensity, TEOAE alteration indices by 2.5-3.5 times exceeded thus those at higher one. With respect to both augmentations and depressions the differences between lower and higher intensities were statistically significant ( $p < 0.001$  and  $< 0.02$ , respectively).

In the 2nd experiment, as indicated (see Material and methods), subjectively identical intensity level, 30 dB nHL, was utilized with all three test-stimulus frequencies, applied 250, 500, and 2000 Hz. Pre-trial conditions for TEOAE alterations were equalized thus. The bounce manifestations in TEOAEs appeared similar under all three test-stimulus frequencies (Fig. 2). The augmentation phase was particularly equal. At 1-min interval of the post-exposure time, under tone-pips of 250-, 500-, and 2000-Hz frequencies it amounted on the mean to 1.60, 1.70, and 1.74 dB, respectively, the differences between being thus in the range of 5-10% only. The depression phase, on the other hand, tended to lessen at higher vs. lower test-stimulus frequencies. At 3-min interval of the post-exposure time, under tone-pips of 250-, 500-, and 2000-Hz frequencies it amounted on the mean to -1.26, -1.00, and -0.80 dB, respectively. The TEOAE magnitude drop at 2000-Hz frequency was thus by 20.0% and 36.5% less than at 500- and 250-Hz frequencies, respectively. The trend seemed systematic, although the differences in the values of depression, similar in those of augmentation, did not reach statistically significant level.

**Discussion.** As in previous investigations [10,16], in the present study the post-exposure TEOAE alterations of the bounce nature have been manifested in an initial augmentation of registered waveforms, followed by a reduction. Experimentally well-based theory has been advanced earlier that considers the augmentation phase of the bounce as the consequence of a shift of operating points of cochlear outer hair cells from the less sensitive position to the more sensitive one [5,6,15,18]. The shift *per se* is attributed to the displacement of the inner-ear basilar membrane from *scala vestibuli* to *scala tympani* that being induced just by low-frequency loud sounds [5,6,18]. The reduction phase of the bounce, on the other hand, is ascribed to the direct depressive actions of high-intensity tones upon outer hair cells [16]. It has been related with the psychoacous-

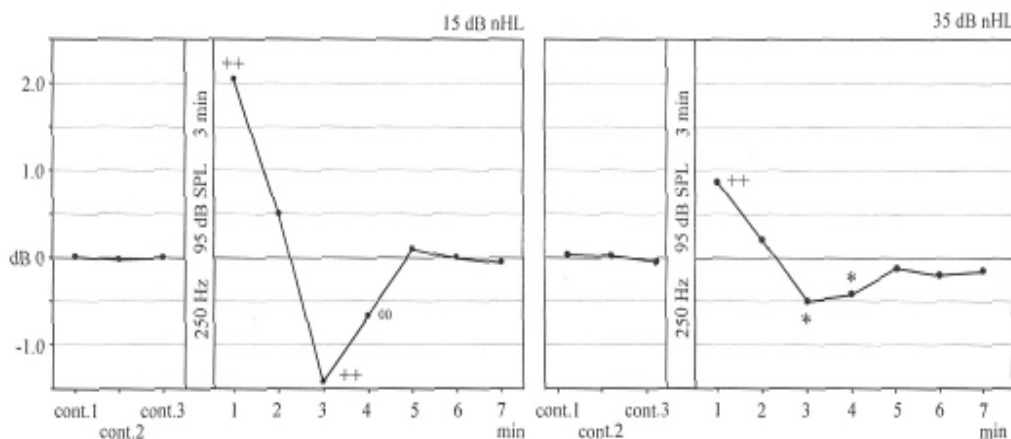


Fig. 1. Post-exposure alteration of TEOAEs: test-stimulus intensity dependence. Mean data,  $N=15$ . In this and in Fig. 2, magnitudes (dB) of TEOAEs, registered before and at different post-exposure time intervals (min), are referred to the mean magnitude of pre-exposure (control) TEOAEs (cont. 1, cont. 2, cont. 3, respectively) that being taken as 0 dB. Unlabeled magnitudes of post-exposure TEOAEs non-significantly, while labeled magnitudes significantly differ from the mean magnitude of respective control TEOAEs at  $p < 0.05$  (\*),  $< 0.005$  (oo),  $< 0.001$  (++) level.

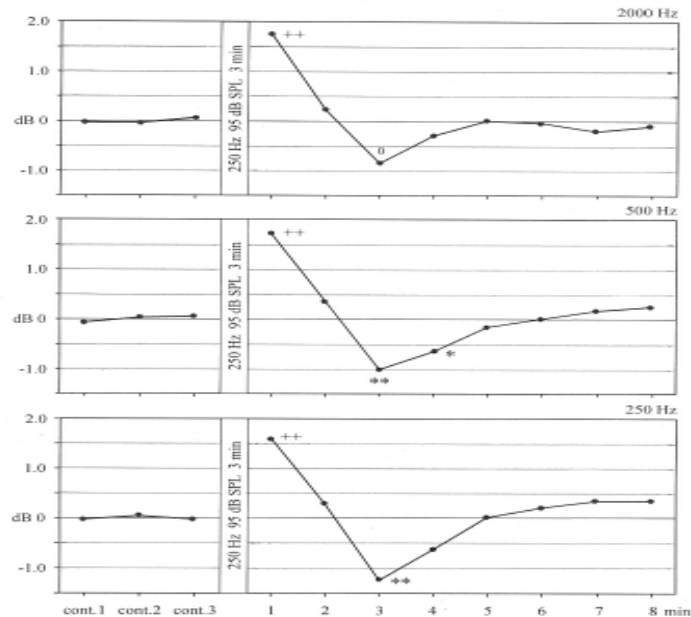


Fig. 2. Post-exposure alteration of TEOAEs: test-stimulus frequency dependence. Mean data,  $N=12$ . Unlabeled magnitudes of post-exposure TEOAEs non-significantly, while labeled magnitudes significantly differ from the mean magnitude of respective control TEOAEs at  $p<0.05$  (\*),  $<0.02$  (\*\*),  $<0.01$  (o),  $<0.001$  (++) level.

tic event known as a temporary threshold shift, TTS. The arguments were put forward, validating this linkage [7,16].

In the 1st experiment, post-exposure TEOAE changes, both increments and decrements, were greater at lower than at higher test-stimulus intensity, 15 vs. 35 dB nHL. The inverse dependence of the bounce upon test-stimulus level can be ascribed to the peculiarities of TEOAE input-output function. It can be suggested in particular that TEOAE alterations following sound loudness changes are of a greater degree within the range of lower than of higher stimulus levels. TEOAE reproduction of hearing alterations due to bounce processes should correspondingly be more obvious at lower vs. higher test-stimulus intensities.

Admitting the above suggestion, the significance of a radial gradient over outer hair cells of outer, middle, and inner rows [3,29] can be considered as a factor determining the test-stimulus intensity dependence of bounce manifestations. It can be proposed in particular that the basilar membrane displacement, the latter being the reason of augmentation phase of the bounce, not similarly shifts the operating points and, respectively, responsiveness of outer hair cells of different rows. The greater shift can be thought to happen in operating points of outer hair cells of the outer row. Just these cells are selectively susceptible to exposure actions [3,4,20] and therefore, probably, own higher sensitivity and lower activation thresholds. The degree of bounce manifestations should correspondingly be more obvious under lower stimulus levels, predominantly or exclusively activating outer hair cells just of the most shifted outer row. Conversely, the basilar membrane displace-

ment can be proposed to shift the operating points and, respectively, responsiveness of outer hair cells of the middle and inner rows slighter. The cells of these rows are less susceptible to exposure actions [4,20] and therefore, probably, own lower sensitivity and higher activation thresholds. The degree of bounce manifestations should correspondingly be slighter under higher test-stimulus levels, along with cells of the outer row with the most shifted operating points, activating those of the middle and inner rows with the less shifted ones. Confirming likely the offered supposition, in this as in previous studies [10,16] older subjects, particularly males, with lower TEOAE magnitudes, probably due to initial signs of presbycusis, i.e. disorders of outer hair cells preferentially of the outer row [14,27,31], demonstrated slighter bounce effects. On the opposite, bounce manifestations were apparent in younger subjects, particularly in females, with high TEOAE magnitudes, that reflecting the proper function of outer hair cells of all three rows, including the most sensitive outer one. It has to recall that age-related hearing impairments, i.e. disorders preferentially of outer hair cells of the outer row [14,27,31], occur earlier in males than in females (see e.g. [28]).

The greater depression phase of the bounce at lower vs. higher test-stimulus intensities can be explained, similarly basing upon the radial gradient in the outer hair cell sensitivity. At lower test-stimulus intensities, outer hair cells of a higher sensitivity, i.e. of the outer row, should preferentially or exclusively be activated. As indicated above, the cells just of the outer row are particularly susceptible to exposure sounds [4,20]. The depression in receptor outcomes of a TTS type after exposition of high-intensity

sounds should have therefore a greater degree. At higher test-stimulus intensities, the activation should also involve the outer hair cells of the middle and inner rows, characterized by lesser susceptibility to sound exposures. The depression in receptor outcomes of a TTS type after exposition of high-intensity sounds should, correspondingly, have a lesser degree.

In the 2nd experiment, TEOAE reflections of the bounce, particularly of its augmentation phase, were similar under all three applied test-stimulus frequencies, 250, 500, and 2000 Hz. It has been validated thus that the low-frequency bounce-producing exposition similarly displays the basilar membrane over the whole cochlear partition. The total displacement similarly shifts operating points of outer hair cells located in different cochlear regions and tuned therefore to sounds of different frequencies. The shift-related increase in receptor outcomes, e.g. in TEOAEs, should therefore alike in various cochlear loci. Similar effects of low-frequency expositions upon TEOAEs to stimuli of different frequencies confirm the notion [5,6,18] that the mechanism of the bounce, particularly of its augmentation phase, is universal and covers the whole cochlea.

Unlike the augmentation, the depression of the bounce in the 2nd experiment was better evident at lower than at middle and higher test-stimulus frequencies, 250, 500, and 2000 Hz, respectively. The trend can be explained by greater depressive action of the applied exposure tone of 250-Hz frequency upon receptors tuned to stimuli just of the same frequency, 250 Hz, than to those of higher frequencies, 500 and 2000 Hz. Similar augmentations, while dissimilar depressions under different test-stimulus frequencies support the idea on divergent mechanisms of two bounce phases that has been suggested earlier, basing upon other experimental results [7,16].

**Acknowledgments.** This work has been supported by the Volkswagen grant.

## REFERENCES

1. Brown A.M. Continuous low level sound alters cochlear mechanics: An efferent effect?. *Hear Res* 1988; 34: 27-38.
2. Cheng J. Signal Processing Approaches on Otoacoustic Emissions. ISBN 91-628-4058-4. Stockholm, 2000: 1-45.
3. Durrant J.D., Lovrinic J.H. *Bases of Hearing Sciences*. Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1977.
4. Emmerich E., Richter F., Linss V., Linss W. Frequency-specific cochlear damage in guinea pigs after exposure to different types of realistic industrial noise. *Hear Res* 2005; 201: 90-98.
5. Frank G., Küssl M. The acoustic two-tone distortions  $f_{21}$ - $f_2$  and  $f_2$ - $f_1$  and their possible relation to changes in the operating point of the cochlear amplifier. *Hear Res* 1996; 98: 104-115.
6. Frank G., Küssl M. Acoustical and electrical biasing of the cochlea partition. Effects on the acoustic two tone distortions  $f_2$ - $f_1$  and  $f_{21}$ - $f_2$ . *Hear Res* 1997; 113: 57-68.
7. Gamgebeli Z., Burdzgla I., Bornitz M., Kevanishvili Z., Zahner Th. Reflection of bounce phenomenon in TEOAE in humans: Dependence upon exposure parameters. *Georg Med News* 2007; 3(144): 8-13.
8. Hirsh I.J., Bilger R.C. Auditory-threshold recovery after exposures to pure tones. *J Acoust Soc Am* 1955; 27(6): 1186-1194.
9. Hirsh I.J., Ward W.D. Recovery of the auditory threshold after strong acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am* 1952; 24(2): 131-141.
10. Hofmann G., Pietsch M., Gamgebeli Z., Tushishvili M., Burdzgla I., Kevanishvili Z. Investigation of bounce audiological phenomenon in humans by recordings of TEOAEs. In: *Actual Problems of Biology and Medicine*. Tbilisi: Tbilisi University Press, 2005: 352-355.
11. Hughes J.R. Auditory sensitization. *J Acoust Soc Am* 1954; 26(6): 1064-1070.
12. Hughes J.R. Post-tetanic potentiation. *Physiol Rev* 1958; 38: 91-113.
13. Hughes J.R., Rosenblith W.A. Electrophysiological evidence for auditory sensitization. *J Acoust Soc Am* 1957; 29(2): 275-280.
14. Ingham N.J., Comis S.D., Withington D.J. Hair cell loss in the aged guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119(1): 42-47.
15. Kemp D.T. Otoacoustic emissions, traveling waves and cochlear mechanisms. *Hear Res* 1986; 22: 95-104.
16. Kevanishvili Z., Hofmann G., Burdzgla I., Pietsch M., Gamgebeli Z., Yarin Y., Tushishvili M., Zanert Th. Behavior of evoked otoacoustic emission under low-frequency tone exposure: Objective study of the bounce phenomenon in humans. *Hear Res* 2006; 222: 62-69.
17. Kirk D.L., Moleirinho A., Patuzzi R.B. Microphonic and DPOAE measurements suggest a micromechanical mechanism for the 'bounce' phenomenon following low-frequency tones. *Hear Res* 1997; 112: 69-86.
18. Kirk D.L., Patuzzi R.B. Transient changes in cochlear potentials and DPOAEs after low-frequency tones: The 'two-minute bounce' revisited. *Hear Res* 1997; 112: 49-68.
19. Klis J.F.L., Smoorenburg G.F. Modulation at the guinea pig round window of summing potentials and compound action potentials by low-frequency sound. *Hear Res* 1985; 20: 15-23.
20. Linss V., Emmerich E., Richter F., Linss W. Is there a close relationship between changes in amplitudes of distortion product otoacoustic emissions and hair cell damage after exposure to realistic industrial noise in guinea pigs? *Europ Arch ORL Head Neck Surg* 2004; 262(6): 488-495.
21. Noffsinger P.D., Olsen W.O. Postexposure responsiveness in the auditory system. II. Sensitization and desensitization. *J Acoust Soc Am* 1970; 47(2): 552-564.
22. Noffsinger P.D., Tillman T.W. Postexposure responsiveness in the auditory system. I. Immediate sensitization. *J Acoust Soc Am* 1970; 47(2): 546-551.
23. Norton S.L., Mott J.B., Champlin C.A. Behavior of spontaneous otoacoustic emissions following intense ipsilateral acoustic stimulation. *Hear Res* 1989; 38: 243-258.
24. Patuzzi R., Sellick P.M., Johnstone B.M. The modulation of the sensitivity of the mammalian cochlea by low frequency tones. I. Primary afferent activity. *Hear Res* 1984; 13: 1-8.
25. Patuzzi R., Yates G.K., Johnstone B.M. Changes in cochlear microphonic and neural sensitivity produced by acoustic trauma. *Hear Res* 1989; 39: 189-202.
26. Russel I.J., Küssl M. Modulation of hair cell voltage responses to tones by low-frequency biasing of the basilar membrane in the guinea pig cochlea. *J Neurosci* 1992; 12(5): 1587-1601.
27. Seidman M.D., Ahmad N., Bai U. Molecular mechanisms of



age-related hearing loss. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 331-343.  
28. Sharashenidze N., Schacht J., Kevanishvili Z. Age-related hearing loss: Gender differences. *Georg Med News* 2007; 3(144): 14-18.  
29. Slepecky N. Overview of mechanical damage to the inner ear: Noise as a tool to probe cochlear function. *Hear Res* 1986; 22: 307-321.  
30. Wiegand St., Burdzgla I., Kuhlisch E., Hofmann G., Kevanishvili Z. Reflection of the bounce phenomenon in DPOAE: A human study. *Georg Med News* 2007; 3(144): 34-37.  
31. Zhou S.L., Pickles J.O. Early hair-cell degeneration in the extreme apex of the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1994; 79(1-2): 147-160.  
32. Zwicker E., Hesse A. Temporary threshold shifts after the onset and offset of moderately loud low-frequency maskers. *J Acoust Soc Am* 1984; 75(2): 545-549.

## SUMMARY

### REFLECTION OF BOUNCE PHENOMENON IN TEOAE IN HUMANS: DEPENDENCE UPON TEST-STIMULUS PARAMETERS

**Tushishvili<sup>1</sup> M., Burdzgla<sup>1</sup> I., Yarin<sup>2</sup> Y., Hofmann<sup>2</sup> G., Kevanishvili<sup>1</sup> Z.**

<sup>1</sup>Center of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Otorhinolaryngological Clinic, Technical University, Dresden, Germany

The bounce phenomenon signifies an alteration of hearing after presentation of low-frequency loud tones. Generally, it implies an initial improvement and a following reduction in auditory sensitivity that reaching peaks at 1- and 3-min intervals of the post-exposure time, respectively. The dependence of the bounce upon test-stimulus parameters has been investigated in the present study. Normally hearing subjects were tested and transiently evoked otoacoustic emissions, TEOAEs, were utilized for an objective assessment of the event. Clicks and tone-pips served for test-stimuli, i.e. for TEOAE registrations, while a tone of 250-Hz frequency and of 95-dB SPL intensity has been exposed during 3 min for the bounce initiation. Post-exposure TEOAE changes were more prominent at lower than at higher test-stimulus intensity, 15 vs. 35 dB nHL. The differences concerned both phases of the bounce, augmentations and reductions. On the other hand, under different test-stimulus frequencies, 250, 500, and 2000 Hz, the bounce, particularly augmentations, owned similar magnitudes. It has been concluded thus that

the mechanism of the bounce, particularly of its augmentation phase, is global and covers all cochlear regions, tuned to different sound frequencies.

**Key words:** bounce phenomenon; transiently evoked otoacoustic emission; test-stimulus intensity dependence; test-stimulus frequency dependence.

## РЕЗЮМЕ

### ОТРАЖЕНИЕ ФЕНОМЕНА ОТСКОКА В ВОАЭ У ЧЕЛОВЕКА: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПАРАМЕТРОВ ТЕСТОВЫХ СТИМУЛОВ

**Тушишвили<sup>1</sup> М.А., Бурдзгла<sup>1</sup> И.Б., Ярин<sup>2</sup> Ю., Гофманн<sup>2</sup> Г., Кеванишвили<sup>1</sup> З.Ш.**

<sup>1</sup>Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup>Технический университет, оториноларингологическая клиника, Дрезден, Германия

Феномен отскока означает изменение остроты слуха после предъявления низкочастотных громких звуков. Проявляется он обычно начальным улучшением и последующим ухудшением слуховой чувствительности, достигающими максимальных величин соответственно через 1 и 3 мин после прекращения озвучения. В настоящей работе изучалась зависимость отскока от параметров тестовых стимулов. Исследованы лица с нормальным слухом. В целях объективной оценки процесса применялась методика регистрации вызванной отоакустической эмиссии, ВОАЭ. Для регистрации ВОАЭ, т.е. в качестве тестовых стимулов, использовались щелчки и тональные посылки, экспозиционным же стимулом служил тон частотой 250 Гц, интенсивностью 95 дБ ПЗД и длительностью 3 мин. Показатели отскока были значительно больше при низкой, чем при высокой интенсивности тестовых стимулов, 15 и 35 дБ нПС. Различия касались обеих фаз отскока – улучшения и ухудшения. С другой стороны, при разных частотах тестовых стимулов, 250, 500 и 2000 Гц, показатели отскока, а именно фазы улучшения, имели одинаковые значения. Заключается, соответственно, что механизм отскока, в частности фаза усиления, имеет глобальный характер и охватывает все участки кохлеарной перегородки, настроенные на восприятие звуков разных частот.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. С.Н. Хечинашвили*

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ МАТКИ

Чарквиани Т.Л., Микадзе М.Е.

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

Саркома матки – относится к группе редких опухолей гениталий, она составляет 1-5% от общего количества злокачественных новообразований женских половых органов. Редкость патологии, разнородность гистологических типов саркомы, требующих дифференцированного подхода к лечебной тактике, отсутствие клинико-рентгенологических и экоскопических патогномичных симптомов, а также унифицированных схем послеоперационной адьювантной терапии составляют комплекс проблем, требующих решения. Возникновение саркомы обусловлено общепризнанными полиэтиологическими факторами в сочетании с дисэмбриоплазиями. Факторами риска развития саркомы в пре- и постменопаузе являются фибромиома матки, особенно быстрорастущая, позднее наступление менархе и поздние первые роды, многократные и самопроизвольные искусственные аборты, а также первичное бесплодие. По данным исследований [1], пик заболеваемости приходится на возраст от 45-и до 59-и лет. Подобные сдвиги в этом возрасте объясняются изменениями обменных и гормональных процессов, понижением местной резистентности тканей, сопровождающейся появлением неполноценной соединительной ткани и атрофическими явлениями в половых органах.

Одним из патогенетических факторов развития саркомы являются изменения эндокринного статуса, связанные с несостоятельностью менструальной и репродуктивной функций, старением организма и, обусловленные этими сдвигами, неполноценность соединительной ткани, атрофические процессы в половых органах ввиду гормональной перестройки организма в пременопаузальном возрасте.

Высокая злокачественность саркомы, быстрые темпы прогрессирования и склонность к метастазированию диктуют необходимость радикального вмешательства и адьювантной химио- и лучевой терапии. Тактика лечения, в основном, определяется гистологическим типом саркомы (эндометриальная, смешанная, лейомиосаркома, карциносаркома и др.), местным и регионарным распространением опухоли. Так, при распространении опухоли на шейку матки, инфильтрации параметральной клетчатки целесообразно использование предоперационного облучения таза с двух открытых полей в дозе 30 Гр. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения неэффективна, она используется только при абсолютных противопоказаниях к оперативному лечению с паллиативной целью (купирование кро-

вотечений и болевого синдрома). Химиотерапия саркомы матки, особенно лейомиосаркомы, до настоящего времени считалась бесперспективной. Однако, выявление чувствительности метастазов саркомы матки к адриамицину, карминомицину, оливомицину доказывает целесообразность использования этих препаратов в сочетании с лучевой терапией после хирургического вмешательства [2].

Цель исследования - выявить частоту распространения саркомы тела матки в Грузии и зависимость развития саркомы матки от возраста и миомы тела матки; разработать тактику лечения.

**Материал и методы.** В гинекологическом отделении ОНЦ Грузии им. проф. А. Гвамичава за период 2000 по 2004 гг. на лечении находились 43 больных саркомой матки. Для сравнения необходимо отметить, что за этот период с диагнозом - рак тела матки в том же отделении лечились 407 пациенток (соотношение было - 1:9,4). С другими злокачественными опухолями женских половых органов было 978 больных. Согласно приведенным данным, соотношение между саркомой матки и другими опухолями женских половых органов составило 1:32,2.

Самой молодой женщине, обратившейся в онкологический центр с диагнозом - саркома тела матки было 25 лет, самой пожилой – 77 лет. Средний возраст - 50 лет. Приводим распределение больных по возрастным группам: до 30 лет – 1 (4,3 %) пациентка; 30-39 лет – 9 (20,9%); 40-49 лет - 16 (37,2%); 50-59 лет – 14 (32,5%); 60 лет и выше – 3 (6,9%) пациентки.

Из 4-х основных гистологических типов саркомы по материалам ОНЦ Грузии наиболее часто встречается лейомиосаркома - 51,2% (22 из 43-х случаев). 26 (60,5%) больных были моложе 50-и лет. На втором месте по частоте оказалась эндометриальная стромальная саркома, напоминающая экзофитную форму аденокарциномы эндометрия в виде мягких полипов с кровоизлияниями и некрозом - у 20-и (46,5%) пациенток. Карциносаркома отмечалась у одной (2,3%) пациентки, а смешанная мюлерова опухоль не выявлена ни у одной пациентки.

**Результаты и их обсуждение.** В результате анализа данных исследований 43-х пациенток предварительный диагноз саркомы был поставлен на основе следующих жалоб и признаков: ациклические кровотечения - 30 (69,7%) пациенток; увеличение размеров живота ввиду



быстрого роста опухоли матки и миоматозных узлов – 9 (20,9%) пациенток; анемия - 9 (20,9%) пациенток; ухудшение общего состояния с сочетанием нескольких симптомов - 35 (81,3%) пациенток; рецидивы после удаления полипов, субмукозных узлов - 2 (8,6%) пациентки; развитие опухоли в культе после надвлагалищной ампутации матки – 1 (4,3%) пациентка.

На нашем материале I стадия саркомы матки была установлена у 26-и больных, II стадия - у 10-и, III - у 4-х, IV стадия – у 3-х пациенток. Проблема ранней диагностики и скрининга сарком по сей день, окончательно не решена. Вышеперечисленные клинические признаки и жалобы больных дают основание предполагать наличие сарком (таблица).

Таблица. Распределение больных саркомой матки по стадиям опухоли

Стадия саркомы	Количество пациенток
I стадия	26 (60,5%)
II стадия	10 (23,3%)
III стадия	4 (9,3%)
IV стадия	3 (6,9 %)
Всего	43

Большими диагностическими возможностями обладают гистероскопия, УЗИ, позволяющее визуализировать опухоль и произвести прицельную биопсию, компьютерная и ядерно-магнитная томография. Для диагностики саркомы матки используют раздельное выскабливание слизистой оболочки тела и канала шейки матки с последующим гистологическим исследованием соскоба. Всем 43-ем пациенткам на первом этапе диагностики было выполнено УЗИ малого таза. Несмотря на то, что патогномичных признаков не выявлено, некоторые особенности УЗ-картины вызвали подозрение на наличие саркомы матки, а иногда даже позволяли ориентировочно определить тип опухоли. Основным и наиболее частым клиническим и эхографическим признаком, позволяющим предполагать злокачественный характер мягкотканого образования, исходящего из матки, следует считать быстрый рост опухоли в процессе динамического наблюдения. Клинический критерий быстрого роста – увеличение размеров матки до 5-недельной беременности за один год. Вторичная саркома матки, развившаяся в результате малигнизации фибромиомы, встречается значительно чаще, чем первичная лейомиосаркома. Большинство вариантов сарком тела матки прогностически неблагоприятны, а некоторые имеют крайне агрессивное течение. С целью выяснения цитоморфологических особенностей различных вариантов сарком тела матки, проведения дифференциальной диагностики и выявления возможностей цитоморфологического метода в оценке неэпителиальных опухолей были проведены неоднократные исследования. Изучались аспираты из полости матки, отпечатки с удаленной первичной и рецидивной опухолей, а также с метастатического опухолевого узла. Все данные подтверждались гистологически. Наибольшие проблемы возникают при цитоморфологической диагностике эндометриальной стромальной саркомы низкой степени дифференцировки, так как клеточная атипия при данном варианте минимальна и опухолевые клетки похожи на стромальные элементы пролиферативной фазы

эндометрия. Однако, при всей относительной мономорфности картины имеются некоторые варианты в размере ядер, неровность контуров ядер в отдельных клетках, грубоватый мелкозернистый хроматин и нежные нуклеолы. В плотных группах клеток встречается оксифильное межучточное вещество. При эндометриальной стромальной саркоме высокой степени злокачественности было отмечено, что при исследовании материала из аспириатов полости матки, данный вариант следует дифференцировать с лимфосаркомой и недифференцированным раком. При лейомиосаркоме иногда атипия в опухолевых клетках не выражена, поэтому трудно судить не только о злокачественности процесса, но и установить степень злокачественности, а в большинстве случаев и точно верифицировать вариант опухоли.

Следует отметить, что у наблюдаемых нами 43-х пациенток после оперативного вмешательства и гистологического исследования первичный диагноз, установленный на основе цитологического исследования аспирата путем раздельного диагностического выскабливания, был подтвержден в 86,3% случаев. Учитывая высокую злокачественность сарком и темпы их роста, лечение больных проводится в соответствии с гистотипом опухоли и степенью распространения процесса. Лечение, в основном, должно быть комплексным, в зависимости от морфологической структуры саркомы, включая хирургическое, полихимиотерапию и лучевую терапию.

В гинекологическом отделении ОНЦ разработана тактика лечения больных саркомой тела матки. Всем 43-ем больным саркомой лечение начиналось с операции - экстирпация матки с придатками с последующей дополнительной химио-лучевой терапией. Рецидивы опухоли, как правило, возникают в первые два года после операции. Лечение рецидивов по возможности оперативное. В связи с тем, что саркома матки, иногда даже в отдаленные после операции сроки, метастазирует в легкие, печень и кости, необходимо длительное диспан-

серное наблюдение за оперированными больными, почти в течение всей жизни. Больным с лейомиосаркомой II-III стадий дополнительно проводилось дистанционное облучение. При эндометриальной стромальной саркоме дополнительно к операции в послеоперационном периоде назначалась лучевая и химиотерапия. Наиболее благоприятно протекает саркома, развивающаяся внутри фиброматозных узлов (пятилетняя выживаемость составляет 60%). После комбинированной терапии саркомы матки отдаленные результаты более благополучны. Факторами, ухудшающими прогноз заболевания у больных с локальными формами саркомы матки, являются: большой размер опухоли, высокий митотический индекс, стадия заболевания, возраст больной. У молодых пациенток прогноз заболевания более благоприятный, так как в этой возрастной группе чаще встречается лейомиосаркома и значительно реже - эндометриальная саркома и ее редкие формы. Своевременно выполненная радикальная операция, дополненная химиотерапией позволяет улучшить отдаленные результаты лечения. 5-летняя выживаемость больных, подвергшихся различным методам лечения, на нашем материале, составила 52,3%. Проведение адекватного хирургического, химио-лучевого лечения позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязутдинова З.Ш., Михайлова М.К. Онкология. М., 2002: 163-176.
2. Краснощекова Г.Ц., Соломатина Т.П. и соавт. Возможности цитологической диагностики сарком тела матки. М., 2003.
3. Солопова А.Г., Синицын В.Е. и соавт. Диагностика сарком матки у больной в постменопаузе. М., 2001.
4. Смирнова Г.Ф., Фегисова Т.И., Лопатин О.Л. Больные с миомой тела матки как группа повышенного наблюдения. Медицина в Кузбассе. Актуальные проблемы онкогинекологии. Спец. выпуск 2004; 11: 63-65.
5. Урманчева А.Ф., Ульрих Е.А. Современная онкология 2005; 7 (4): 8-11.
6. Casey M.Y. Endometrial screening. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1991; 3-4: 198-199.
7. Persson J. The risk of endometrial and breast cancer after estrogen treatment. A review of epidemiological studies. Acta Obstet. Et. Gynecol. Scand. 1985; 64: 59-66.
8. Shipley C.F., Smith ST. Evaluation of pretreatment transvaginal ultrasonography in the management of patients with endometrial carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. 406 (2): 406-412.
9. Weiderpass E. Hormonal risk factors of cancer in humans point of cancer epidemiologist. International conference. Hormonal cancerogenesis. SPb. 2000: 22-23.

#### SUMMARY

#### PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT EFFICIENCY IN UTERINE SARCOMA

Charkviani T., Mikadze M.

*A. Gvamichava National Center of Oncology, Tbilisi, Georgia*

In the department of gynecology of A. Gvamichava National Center of Oncology 43 patients with uterine sarcoma were treated during 2000-2004 years. The youngest woman who visited the Center with uterine sarcoma was diagnosed at 25 years of age and the oldest one was 77 years old.

Patients distribution in age groups was as follows: up to 30 years - 1 (20,9%), 30-39 years - 9 (20,9%), 40-49 years - 16 (37,2%), 50-59 years - 15 (34,8%), 60 years and more - 4 (9,3%). Among 4 histological types of sarcomas, the most prevalent were leiomyosarcoma uteri. Treatment of each patient was started by surgical intervention on uterus and its appendices, extirpation and further conservative therapy.

**Key words:** sarcoma, uterus, diagnostics, therapy.

#### РЕЗЮМЕ

#### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ МАТКИ

Чарквиани Т.Л., Микадзе М.Е.

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

В гинекологическом отделении ОНЦ Грузии им. проф. А. Гвамичава за период 2000-2004 гг. на лечение находились 43 больных саркомой матки. Самой молодой женщине, обратившейся в ОНЦ с диагнозом саркомы матки, было 25 лет, а самой пожилой - 77 лет. Средний возраст больных саркомой матки в Грузии составил 50 лет. Распределение больных по возрастным группам выявило: до 30 лет - 1 (4,3 %) пациентка, 30-39 лет - 9 (20,9%); 40-49 лет - 16 (37,2%); 50-59 лет - 15 (34,8%); 60 лет и выше - 4 (9,3%) пациентки. Факторы риска, выявленные при исследовании: длительное наблюдение больных с диагнозом миома тела матки, репродуктивный возраст 40-49 лет и старше 60-и лет, наличие пяти и более беременностей в анамнезе, большое число аборт, позднее наступление менопаузы - 50 лет и более. Первичный диагноз, установленный на основе цитологического исследования аспирата путем раздельного диагностического выскабливания, был подтвержден в 86,3% случаях. Основным методом лечения саркомы тела матки является радикальная операция - экстирпация матки с придатками, дополнительная адьювантная или неадьювантная химиотерапия и лучевая терапия при II - IV стадиях заболевания.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.О. Кучава*

## АНАЛИЗ МЕСТНЫХ И ОБЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА НИЖНЕЙ ГУБЕ

Гуджабидзе К.В., Мардалишвили К.М., Окропиридзе Т.В.

*Онкологический национальный центр Грузии им. проф. А. Гвамичава, отделение опухолей головы и шеи*

Рак нижней губы относится к опухолям визуальной локации. Исходя из распространения заболевания, на отдельном этапе лечения становится необходимым осуществление хирургического вмешательства, которое выражается в обширном удалении опухоли [1-3].

К сожалению, восстановление нижней губы местными тканями в большинстве случаев невозможно, необходимо провести пластическую реконструктивную операцию с использованием лоскутов ротационной или свободной кожно-мышечной или слизисто - мышечной ткани.

Исходя из этого, мы посчитали целесообразным оценить функциональную и косметическую эффективность пластико-реконструктивных операций. Особое внимание нами уделялось анализу местных и общих осложнений, которые существенно могли повлиять на косметические и функциональные результаты лечения [4-12].

Целью данного исследования явился анализ местных и общих осложнений пластико-реконструктивных операций у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком нижней губы.

**Материал и методы.** Для решения вышеуказанного вопроса нами проанализированы истории болезни пациентов, которые в 1990-2000 гг. лечились в Онкологическом национальном центре им. проф. А. Гвамичава, в отделении опухолей головы и шеи (61 больной) по поводу рака нижней губы, среди них 7 женщин и 54 мужчин, из них 50 пациентов с диагнозом опухоли III стадии, 11 – IV стадии (рис. 1)



Рис.1. Рак нижней губы с распространением в области щеки, верхней губы, левого носового хода и нижней челюсти

Тотальное повреждение нижней губы было установлено у 48-и пациентов, частичное - у 13-и. Распространение опухоли на соседние органы было диагностировано практически во всех случаях, из них слизистая щеки была повреждена в 43-х случаях, кожа нижней губы – в 18-и, комбинированное повреждение мягких и костных тканей было выявлено в 23-х случаях, а распространение болезни на более двух анатомических участках – в 38-и.

Эндофитный рост опухоли нижней губы был диагностирован в 39-и случаях, 20 из них были смешанного типа, в 2-х случаях наблюдался экзофитный рост опухоли.

Путем клинического и цитологического исследований региональные метастазы были выявлены в 26-и случаях, из них множественные – в 10-и случаях, а единичные, односторонние метастазы – в 16-и случаях. Их размеры в 19-и случаях колебались в пределах от 1 до 3-х см, в 7-и случаях - превышали 3 см.

Следует отметить, что 27-и больным, на первом этапе лечения был проведен курс лучевой терапии, а на втором этапе лучевую терапию получали 40 пациентов в дозе 60 Грей. Зоне облучения, кроме нижней губы, подвергались расположенные вокруг ткани и области под челюстью. В случае наличия метастазов, зона облучения увеличивалась до середины и нижней трети шеи (рис. 2).



Рис.2. Резекция нижней и верхней губ, нижней и верхней челюстей и левого носового хода

После лечения облучением, несмотря на полученные результаты, на втором этапе, нами были осуществлены комбинированные и комбинированно - расширенные операции с использованием одномоментных пластико-реконструктивных операций.



Комбинированная операция включала в себя резекцию нижней губы с фасциально-футлярным иссечением лимфатических узлов. Во время комбинированно - расширенной операции, наряду с удалением опухоли нижней губы, осуществлялась резекция соседнего органа, как например: слизистая оболочка щеки, кожа подбородка и фрагмент челюсти с фасциально – футлярным иссечением лимфузлов (рис. 3).



Рис.3. Резекция нижней и верхней губ, нижней и верхней челюстей и левого носового хода

Комбинированная операция была выполнена в 42-х случаях, а комбинированно-расширенная – в 19-и. Необходимо отметить, что в 22-х случаях операция на лимфатических узлах шеи носила профилактический, а в 39-и случаях – лечебный характер. После операции целостность губы была восстановлена в 31-ом случае с использованием кожно-мышечно-слизистых лоскутов щеки. Из них односторонний ротационный лоскут был использован в 12-и случаях, а два встречных лоскута – в 19-и. Ротационный лоскут, взятый из верхней губы, был использован в 9-и случаях. Для восстановления нижней губы и щеки 8-и больных нами была использована комбинированная пластика, при которой были совместно использованы торако-дорзальный и кожно-мышечный лоскуты и независимый трансплантат кожи.

После проведения хирургических операций (61 случай) общих осложнений не отмечалось; местные осложнения нами были зафиксированы в 15-и (24,5%) случаях. Анализ всех местных осложнений нами был произведен с учетом нижеприведенных показателей: дозы лучевой терапии до хирургического лечения нижней губы; масштабы операции, проведенной на нижней губе и лимфатическом аппарате шеи; метод пластико-реконструктивной операции, использованный для восстановления нижней губы.

Анализ местных осложнений выявил, что у больных, которым на первичной опухоли и лимфатических железах шеи, до операции, была произведена лучевая те-

рапия суммарной дозой 40 греи, некроз лоскута и вторичное сращение были отмечены в 2-х (11,7%) случаях, а у больных, которым была произведена лучевая терапия суммарной дозой в количестве 60 греи, местное осложнение отмечалось в 13-и (22,5%) случаях.

Местные осложнения чаще выражались нагноением раны и вторичным заживлением (7 случаев), а некроз кожно-мышечно-слизистых лоскутов, использованных для восстановления губы, был выявлен в 5-и случаях. В 2-х отмечалось местное кровотечение, в 1-ом развился остеомиелит нижней челюсти.

Статистический анализ данных проведен SPSS методом.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенный анализ показал, что у пациентов, для восстановления нижней губы которых были использованы два встречных кожно-мышечно-слизистых лоскута щеки, чаще отмечалось вторичное заживление (4 случая). Некроз лоскута с формированием оральной фистулы между подбородком и областью полости рта, был выявлен у 2-х пациентов. Что касается пациентов, у которых дефект был закрыт с использованием одностороннего ротационного лоскута, у них вышеописанные осложнения зафиксированы только в 1-ом случае.

У больных, которым дефект нижней губы восстановили ротационным кожно-мышечно-слизистым лоскутом, взятым с верхней губы, некроз был зафиксирован в 3-х случаях, а при использовании торако-дорзального лоскута, такое же осложнение – некроз трансплантата - выявлен в 1-ом случае, а вторичное заживление раны зафиксировано в 2-х случаях.

У пациентов указанной группы, в тех местах, где была осуществлена резекция нижней челюсти, в 2-х случаях имело место образование остеомиелита с формированием краевого некроза нижней челюсти. (рис. 4).

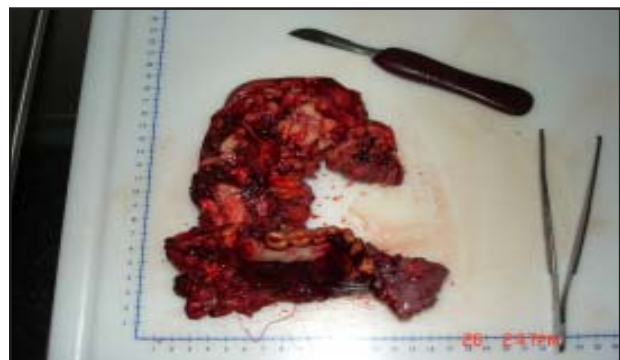


Рис.4. Резецированный материал из нижней и верхней губ, нижней и верхней челюстей и левого носового хода в едином блоке

Таким образом, результаты проведенного исследова-

ния позволяют заключить, что после хирургического лечения распространенного рака нижней губы местные осложнения отмечались у 23,1% пациентов, из них чаще всего отмечалось вторичное заживление раны с формированием оральной фистулы. После проведения пластико-реконструктивных операций некроз лоскута выявлен в 5-и (8,2%) случаях. Указанное осложнение, чаще всего, развивалось у тех больных, для восстановления дефекта которых был использован ротационный лоскут верхней губы (рис. 5-8).



Рис. 5. Торако-дорзальный лоскут



Рис. 6. Место взятия торако-дорзального лоскута



Рис. 7. Процесс перемещения торако-дорзального лоскута



Рис. 8. Замена раневого дефекта с помощью торако-дорзального лоскута

При использовании комбинированно-расширенных операций нижней губы лучшие функциональные и косметические результаты выявляются при использовании торако-дорзального ротационного лоскута. Следует отметить, что указанный лоскут нами использован при одномоментных пластико-реконструктивных операциях нижней губы, что обеспечило полную реабилитацию пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000; 127-141.
2. Табаиновская Т.Д. Опухоли головы и шеи. М., 1993; 130-149.
3. Шенгаль В. В. (1993) Опухоли головы и шеи. М., 2000: 98-105.
4. Barreesi E., Rodolico V., Leonardi V. Oral Onkol. 2004; 43(1-2): 92-8.
5. Dunne A.A., Budach V.G., Wagner W., Werner J.A. Onkolgie 2004; 23(4); 363-7.
6. Kayano T., Takagi M., Yamamoto H. Onkolgie 1992; 41(2): 360-4.
7. Kutluhan A., Kiris M., Kaia Z., Kisli E., Yurttas V., Kosem M. Acta Chir. 2003; 21 (7): 304-8.
8. Po Wing Yuen, Alam L.K. Onkolgie 2002; 155 (5): 447-51.
9. Session R.B., Harrison L.B., Hong W.K. Oral Onkol 1999; 41(8): 210-13.
10. Sarachev E.L., Ananostev N.H. Folia Med (Plovdiv) 2001; 27(4): 145-149.
11. Tol I.G., Visscher J.G., Jovanovic A. Onkolgie 1999; 62(5): 551-78.
12. Wang C.C. Oral Onkol 1997; 55(4): 125-31.

#### SUMMARY

#### THE LOCAL AND GENERAL COMPLICATIONS AFTER THE LOWER LIP CANCER TREATMENT

Gujabidze K., Mardaleishvili K., Okropiridze T.

Department of Head and Neck Tumors, National Center of Oncology, Tbilisi, Georgia

The aim of our research was to analyze general and local complications during the restoration-reconstruction operations in patients with epidermoid cancer on a lower lip.

We have analyzed 61 patients' histories who were treated at the department of head and neck tumors of A. Gvamichava National Center of Oncology during 1990-2000.

Based on the spread of the disease at the certain stage of treatment surgical operation becomes necessary that is broad excision of the tumor. Unfortunately it is impossible to restore the lip with the help of the local tissues that demands to perform restoration-reconstruction surgery with the use of rotated or free skin-muscular or mucilaginous-muscular scraps and consequently we considered it expedient to estimate functional and cosmetic efficiency of the used restoration-reconstruction surgery. The most attention was paid to analyze the local and gen-

eral complication that might significantly influence cosmetic and functional results of the treatment.

Based on our investigations it may be concluded that after the surgical treatment of the cancer of the lower lip the local complications is detected in 23,1%, among which the most frequent is secondary wound repair along with formation of oral fistula. After the performed restoration-reconstruction surgery the scrap necrosis was detected in 5 cases (8, 2%). The mentioned complication mostly was developed in patients for whom the rotated scrap was taken from upper lip.

**Key words:** lower lip, cancer, reconstruction.

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛИЗ МЕСТНЫХ И ОБЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА НИЖНЕЙ ГУБЕ

Гуджабидзе К.В., Мардаленшвили К.М., Окропиридзе Т.В.

*Онкологический национальный центр Грузии им. проф. А. Гвамичава, отделение опухолей головы и шеи*

Целью данного исследования явился анализ местных и общих осложнений пластико-реконструктивных операций у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком нижней губы.

Для решения поставленной цели нами проанализированы истории болезни больных раком нижней губы (61), которые в 1990-2000 гг. находились на лечении в отделении опухолей головы и шеи Онкологического национального центра Грузии.

Исходя из распространения заболевания, на определенном этапе лечения обязательным становилось осуществление хирургического вмешательства, выражающегося в обширном удалении опухоли. Известно, что восстановление губы местными тканями не всегда возможно и необходимость диктует проведение пластико-реконструктивных операций с использованием лоскутов ротационной или свободно кожно-мышечной, а в некоторых случаях слизисто-мышечной ткани.

Исходя из этого, мы сочли целесообразным оценить функциональную и косметическую эффективность использованных пластико-реконструктивных операций. Особое внима-

ние уделялось анализу местных и общих осложнений, которые могли оказать существенное воздействие на косметический и функциональный результат лечения.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что после хирургического лечения распространенного рака нижней губы часто выявляются местные осложнения раны с формированием оральной фистулы. После проведения пластико-реконструктивных операций некроз лоскута выявлен в 5-и (8,2%) случаях. Указанное осложнение, чаще всего, развивается у тех больных, для восстановления дефекта которых был использован ротационный лоскут верхней губы.

При использовании комбинированно-расширенных операций нижней губы лучшие функциональные и косметические результаты выявляются при использовании торако-дорзального ротационного лоскута. Следует отметить, что указанный лоскут нами использован при одномоментных пластико-реконструктивных операциях нижней губы, что обеспечило полную реабилитацию пациентов.

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



## ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИАЛЬНОГО ТРОПОНИНА-I И КРЕАТИНКИНАЗЫ-MB В ЦЕЛЯХ ДИАГНОСТИКИ КАРДИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Цабуташвили А.В., Барабадзе К.Н., Векуа М.В.

*НИИ педиатрии им. И. Пагава; Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, департамент педиатрии*

По статистическим данным Американской ассоциации сердца кардиоваскулярными заболеваниями каждый год страдают несколько миллионов американцев [2]. В 2000 г. «Объединенный союз европейских кардиологов» и «Комитет Американского кардиологического колледжа» в целях диагностики острого инфаркта миокарда и для практического употребления принял гайдлайн о кардиальном тропонине-I (Тр-I), который отличается высокой чувствительностью к миокарду и специфичностью, признан самым ценным тестом для диагностики инфаркта миокарда (наряду с креатинкиназой, клиническими и инструментальными данными). Его специфичность составляет 0,89 [3,9].

Тр-I является поздним маркером, обнаруживается спустя 4-6 часов после начала заболевания, достигает максимума через 12 часов. Его диагностическая ценность длится 12-14 суток. При этом его самое высокое содержание в крови обнаруживается в течение первой недели. Это позволяет выявить патологию сердечно-сосудистой системы в более ранние сроки. Часто патологические процессы, протекающие с поражением кардиомиоцитов, развиваются бессимптомно и в случае осложнения могут явиться причиной внезапной смерти [4,7]. Высокая чувствительность и специфичность Тр-I к миокарду обуславливает значительное возрастание его показателя при наличии даже микроскопических некротических участков в сердечной ткани, на что не реагируют другие биохимические маркеры, даже сама фракция креатинкиназы-MB (Ск-MB), исторически признанная «золотым стандартом» кардиальных поражений. В норме у детей показатель Тр-I <0,1 нг/мл [10].

Фракция креатинкиназы-MB (изоэнзим креатинфосфокиназы) характеризуется высокой чувствительностью к миокарду. Признанная «золотым стандартом» Ск-MB является традиционным, ранним маркером; его активность возрастает через 4-6 часов после начала заболевания, достигая максимума через 12-18 часов, и возвращается в норму через 24 часа. Показатель Ск-MB в крови существенно возрастает, когда повреждена значительная часть миокарда [1]. Его показатель в норме < 25 IU/L. Литературные данные об исследованиях Тр-I и Ск-MB у детей немногочисленны [7,10].

Целью исследования явилось изучение кардиальных показателей тропонина-I и креатинкиназы-MB для диагностики кардиальных заболеваний часто болеющих детей.

**Материал и методы.** Исследования проводились на базе кардио-ревматологического отделения НИИ педиатрии им. И.Пагава, лаборатории «Тест» и лаборатории клиники «Гули». Проводилось одномоментное исследование. Формирование госпитальной популяции проходило на основании обращаемости. В исследование были включены пациенты, у которых на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных был установлен диагноз кардио-васкулярных повреждений. Обследовано 84 пациента в возрасте 3-15 лет. До включения в исследование предварительно было получено информированное письменное согласие родителей пациента.

Критериями включения в исследование являлись: возраст ребенка (3-15 лет); частая заболеваемость хроническим тонзиллитом и рецидивирующими заболеваниями дыхательной системы (6-7 эпизодов за последний год).

Критериями исключения из исследования явились наличие соматической сердечно-сосудистой патологии, ревматизм, отказ от участия в исследовании. Диагноз ревматизма устанавливался на основании «критериев Джонса».

Проводились следующие обследования: эхокардиография (Hewlett Packard, Japan), электрокардиография, определение Тр-I методом ELISA и Ск-MB - колориметрическим методом. В процессе обследования пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили часто болеющие дети (n=41), у которых на основании клинических и инструментальных данных было установлено поражение сердечно-сосудистой системы [5]. В целях диагностики кардитов использовался «Dallas Criteria» [8,9]. В контрольную группу были объединены 43 ребенка без выраженных поражений сердечно-сосудистой системы. Статистический анализ осуществлялся по программному пакету SPSS 10. Предусматривался 95% интервал достоверности.

**Результаты и их обсуждение.** Из 84-х обследованных детей основную группу составили часто болеющие дети с поражениями сердечно-сосудистой системы (n=41),

а 43 – контрольную группу. Распределение клинических и инструментальных данных пациентов основной

группы представлено в таблице 1, а распределение биохимических данных - в таблице 2.

Таблица 1. Распределение клинических и инструментальных данных пациентов основной группы

<b>Основная группа</b>
<b>Клинические данные:</b> Неприятные ощущения в области груди - 70% Трепетание - 51,2% Колющие боли в груди - 41,4% Синкопе - 21,9%
<b>ЭКГ:</b> Легкое расстройство метаболических процессов в миокарде - 51,1% Умеренное расстройство метаболических процессов в миокарде - 29,2% Глубокое расстройство метаболических процессов в миокарде - 19,5%
<b>Эхокардиографические данные:</b> Кардит - 27,5% Недост. трикуспидального клапана - 15% Пролапс митр. клапана -30% Пролапс трикуспидального клапана -5% Недост. аортального клапана - 3% Комбинированный порок -15%

Таблица 2. Распределение биохимических данных в основной и контрольной группах

Контрольная группа	Основная группа
Тр-I отрицательный (-) – 100%	Тр-I отрицательный (-) - 51,2% положительный (+) - 48,2%
Ск-МВ отрицательный (-) - 100%	Ск-МВ отрицательный (-) - 63,4% положительный (+) - 36,5%

Таблица 3. Вариационные статистические данные Тр-I и Ск-МВ

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
cТр – I ng/ml	0,05±0,004	0,127±0,03
СК – МВ IU/L	9,3±0,76	23,3±3,12

В крови пациентов основной группы зафиксирован значительный рост биохимических показателей Тр-I и Ск-МВ, что указывает на поражение миокарда и наличие в нем воспалительных некротических участков. Основную группу составили пациенты, у которых отмечались инструментально-лабораторные отклонения. На основании исследования можно смело судить о повышении в крови Тр-I и Ск-МВ при поражении сердечно-сосудистой системы. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися литературными данными [7,10]. Изученные маркеры могут применяться в качестве диагностических критериев поражений сердечно-сосудистой системы у детей. По мнению некоторых исследователей, целесообразно совместное использование Тр-I и Ск-МВ. Согласно нашему исследованию, Тр-I был положительным в 48,2% случаев, а Ск-МВ - в 36,5%, отрицательным Тр-I был в 51,2% случаев, Ск-МВ - в 63,4%. Тр-I положительным был у 2-х пациентов с неспецифическими симптомами кардиального поражения, у которых инструментальное исследование не подтвердило кардиоваскулярное заболевание. Можно допу-

стить, что в этих случаях мы имеем дело с субклинически протекающим заболеванием сердца [6,10].

На основании данных, полученных в результате проведенного исследования выявлено, что Тр-I и Ск-МВ при поражениях сердечно-сосудистой системы у детей действительно повышены, поэтому целесообразно их применение в качестве диагностических критериев в детском возрасте. Высокая чувствительность Тр-I обуславливает его применение в целях диагностики субклинически протекающих заболеваний сердца.

Полученные нами результаты позволяют своевременно выделить группу высокого риска среди больных детей, в будущем реальных кандидатов на развитие значительных поражений сердечно-сосудистой системы, нуждающихся в мониторинге клинико-лабораторных параметров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Талибов О.В., Курбанова М.Д., Верткин А.Л. Биохимическая диагностика острого коронарного синдрома. М., 2003.

2. American Heart Association. Cardiovascular disease statistics. 1998.
3. Babuin L. Jaffe. A.S. Troponin; the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. Can. Med. Associ. J. 2005; 173(10): 1191-1202.
4. Bhagat Cl., Langton P., Lower M., Ching S., Beilby J.P. Cardiac Troponin I should replace Ck-MB for the diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Clin Biochem. 1997; 34 (pt5): 511-516.
5. Christenson R.H., Azzazy H.E. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. Clin Chem. 1998; 44 8(B): 1855-1864.
6. Hamm C.W., Giannitsis. E. Katus. H. A. Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome. Circulation 2002; 106(23); 2871-2872.
7. Kamblock J., Palot L., Jung. B. Does rheumatic myocarditis really exist? Systemic study with echocardiography and cardiac troponin-I blood levels. European Heart Journal 2002.
8. Martins J.T., Baskin L.B., Jialal I., Keffer Jh. Comparison of cardiac troponin I and LDH isoenzymes for the late diagnosis of myocardial injury. Am J Clin Pathol. 1996; 106: 705-708.
9. The American College of cardiology/ American Heart Association Task force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-sT-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary Article. Circulation 2002; 106: 1893-1900.
10. Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Allan S.J. Elevation of cardiac troponin I associated with myocarditis. Circulation 1997; 95: 163-168.

## SUMMARY

### TROPONIN-I AND CREATINKINASE-MB VALUES FOR DETECTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY TRACT DISEASE

Tsabutashvili A., Barabadze K., Vekua M.

*Research Institute of Pediatrics, Department of Pediatrics, Tbilisi State University*

84 patients 3-15 years of age were observed at the department of cardio-rheumatology of the Research Institute of Pediatrics, the laboratory "Test" and the laboratory department of the clinic "Guli". The patients with tonsillitis and recurrent respiratory tract disease were investigated. The patients were divided into study and control groups; The study group included children with signs of cardiovascular system damage according to the clinical and instrumental findings. Cross-sectional study was conducted. Cardiac Troponin-I was measured in serum by ELISA. Ck-MB was measured by colorimetric method. In the cases of cardiovascular system damage significant rise of Tr-I levels

in 48,2%; and Ck-MB levels in 36.5% has been found. In 39% of cases positive was only Tr-I, (Ck-MB was negative in this 39% of cases). The study allows to use investigated markers as the diagnostic criteria of cardiovascular damage, to reveal the high risk group in children with tonsillitis and recurrent respiratory tract disease, as they really represent the candidates for future meaningful damage to cardiovascular system, which will require itself further monitoring of clinical and laboratory parameters and including of prevention activities in their life style.

**Key words:** troponin-I, creatinekinase-MB, cardiac autoantibody, myocardial damage.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИАЛЬНОГО ТРОПОНИНА-I И КРЕАТИНКИНАЗЫ-MB В ЦЕЛЯХ ДИАГНОСТИКИ КАРДИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Цабуташвили А.В., Барабадзе К.Н., Векуа М.В.

*НИИ педиатрии им. И. Пагава; Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, департамент педиатрии*

Тропонин-I (Tr-I) и креатинкиназа-MB (Ck-MB) обладают высокой специфичностью и чувствительностью по отношению к миокарду. Специфичность Tr-I составляет 0,89, чувствительность - 0,74, специфичность и чувствительность Ck-MB приближаются к 100%.

Проведено одномоментное обследование; популяция сформирована на основании обращаемости в стационар, на учет были взяты дети, часто страдающие тонзиллитом и заболеваниями дыхательной системы. Основную группу составили дети в возрасте 3-15 лет (n=41), у которых на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных подтвердились сердечно-сосудистые поражения. Контрольную группу составили 43 часто болеющих детей без поражения миокарда. Tr-I был исследован методом EILISA, Ck-MB - колориметрическим.

У часто болеющих детей с поражением миокарда выявлено выраженное повышение Tr-I (48,2%), в этих же случаях Ck-MB был повышен (36,5%). Эти показатели, наряду с другими клиническими и инструментальными обследованиями, могут быть использованы в качестве критериев для диагностики воспалительных заболеваний миокарда.

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

## COMPARATIVE ANALYSIS OF BLOOD REDOX PARAMETERS ACCORDING THYROID FUNCTION OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

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

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

Thyroid hormones accelerate the basal metabolic rate and oxidative metabolism by induction of mitochondrial enzymes. Accelerated electron transport results in the increased generation of superoxide anion at the site of ubiquinone [3]. Enhanced reactive oxygen species (ROS) production and changes in antioxidant protective systems of various tissues participate in development of tissue damage induced by autoimmune thyroid disorders (ATD) [4,6]. From clinical point of view we can distinguish two main forms of ATD, Graves' disease or chronic autoimmune thyroiditis. Graves' disease is an autoimmune disorder of the thyroid gland characterized by production of TSH receptor stimulating autoantibodies [9], which leads to development of the hyperthyroid state. Chronic autoimmune thyroiditis has alternation character of thyroid function – from hyperthyroidism to hypothyroidism. There is growing evidence that oxidative stress plays an important role in development of autoimmune disorders [2]. Some experimental data suggest close relation between ROS generation and the initiation of the immune response in Graves' disease [11]. Others reported that thyroid function has a potent influence on oxidative stress by Production of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cytochrome c [7]. In contrast, others conclude that ROS production in hyperthyroidism is connected with altered thyroid function, but not with the presence of autoimmune process [4]. There are also unclear data on the free radical scavenging properties of different antithyroid drugs, as their postulated beneficial feature in the treatment of hyperthyroidism [11,12].

Little is known about various blood parameters of oxidative stress and antioxidant defence patients with various thyroid functional state in ATD. To clarify influence of autoimmune thyroid processes [two different nature – Graves' disease (GD) and chronic autoimmune thyroiditis (CAT)] on blood redox parameters, we performed a complex estimation of patients with ATD according their thyroid status.

**Material and methods.** 50 patients with ATD [Graves' disease (GD) and chronic autoimmune thyroiditis (CAT)] have been studied – 16 patients with hyperthyroidism (3 males, 13 females; 8 – with GD, 8 – with CAT; mean age – 40,5±15,0); 20 patients with euthyroidism (3 males, 17 females; 8 – with GD on suppressive therapy, 12 – with CAT on substitutive therapy; mean age – 35,1±12,1);

and 14 females with hypothyroidism (9 – with GD on suppressive therapy, 5 – with CAT; mean age – 40,1±19,2). 10 healthy subjects were selected as a control group (2 males, 8 females; mean age – 41,1±11,7).

Blood redox parameters – ceruloplasmin (CP), Fe<sup>3+</sup>-transferrin (Fe<sup>3+</sup>-TR), nitric oxide (NO), Mn<sup>2+</sup>, methemoglobin (MetHb), lipid peroxyradicals (LOO<sup>-</sup>) – have been investigated by electro-paramagnetic resonance method (EPR). Thyroid function was assessed by determination of TSH, FT4, T4, T3, thyroglobulin (TG-ab) and thyroperoxidase (TPO-ab) antibodies. Measurements were carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by HUMANA (Germany) kits. Assessment of thyroid volume (TV) was carried out by ultrasonographic investigations with 7.5 MHz linear transducer of SONOACE 600 Kretz (Siemens, Germany).

Data presented as Mean±SD. Statistical analysis was carried out by analysis of variance (ANOVA) and  $\chi^2$ -test. Correlations were studied by Pearson coefficient (r). Obtained data treated by software STATISTICA/W 6.0 (StatSoft, USA).

**Results and their discussion.** The results of investigation of thyroid function parameters are given in table 1, but the results of investigation of blood redox parameters are given in table 2.

The results of correlation analysis between blood redox, thyroid function parameters and thyroid volume in all patients with ATD shown that CP inversely correlated with T4 (r= -0,3718, p=0,008); Fe<sup>3+</sup>-TR inversely correlated with TSH (r=-0,4447, p=0,001); MetHb directly correlated with TG-ab (r=0,3431, p=0,015); LOO<sup>-</sup> directly correlated with TSH (r=0,3548, p=0,011) and TPO-ab (r=0,2976, p=0,036).

The results of correlation analysis between blood redox, thyroid function parameters and thyroid volume shown only inverse correlation between CP and thyroid volume (r=-0,5177, p<0,001) in patients with hyperthyroidism; only inverse correlation between CP and FT4 (r=-0,4970, p<0,001) in patients with euthyroidism. But in patients with hypothyroidism inverse correlation between Fe<sup>3+</sup>-TR and TSH levels (r=-0,6501, p<0,001) and direct correlation between NO and FT4 (r=0,5657, p<0,001), and LOO<sup>-</sup> and FT4 (r=0,5620, p<0,001) have been established.

Table 1. Thyroid function parameters in groups

Group	Hyperthyroidism (n=16)	Euthyroidism (n=20)	Hypothyroidism(n=14)
TSH	0,1±0,1	2,6±1,3	16,1±10,7
	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,015		
T4	143,0±41,1	109,2±24,3	66,1±19,1
	p <sub>1-2</sub> =0,010 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001		
T3	3,9±3,1	1,9±0,6	1,7±0,7
	p <sub>1-2</sub> =0,021 p <sub>1-3</sub> =0,033 p <sub>2-3</sub> =NS		
FT4	2,5±1,7	1,2±0,4	0,9±0,3
	p <sub>1-2</sub> =0,006 p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> <0,001		
Tg-ab	273,5±91,4	191,6±107,0	182,1±110,9
	p <sub>1-2</sub> =NS p <sub>1-3</sub> =0,049 p <sub>2-3</sub> =NS		
TPO-ab	145,5±155,4	161,4±179,0	247,9±252,7
TV	35,9±8,5	18,2±8,4	15,6±7,2
	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,066 (NS)		

Table 2. Blood redox parameter in groups

Group	Hyperthyroidism (n=16)	Euthyroidism (n=20)	Hypothyroidism (n=14)	Control (n=10)
CP	19,2±1,5	19,2±1,8	20,6±2,1	16,0±1,1
	p <sub>1-3</sub> =0,043 p <sub>2-3</sub> =0,045 p <sub>1-c</sub> <0,001 p <sub>2-c</sub> <0,001 p <sub>3-c</sub> <0,001			
Fe <sup>3+</sup> -TR	19,2±1,5	18,9±1,4	18,1±1,8	22,0±0,9
	p <sub>1-c</sub> <0,001 p <sub>2-c</sub> <0,001 p <sub>3-c</sub> <0,001			
NO	10,4±3,1	11,9±3,5	11,7±3,3	12,0±0,6
Mn <sup>2+</sup>	1,9±1,1	1,5±1,1	2,1±1,1	0
MetHb	2,6±1,5	1,3±1,6	1,8±1,6	0
LOO <sup>·</sup>	6,8±4,0	7,5±4,6	11,0±4,4	0
	p <sub>1-3</sub> =0,011 p <sub>2-3</sub> =0,034			

Main finding of presented investigation is that oxidative stress occurs at ATD in spite of gland functional status. It is confirmed by significant changes in the parameters of REDOX system and their correlations with hormonal spectrum. In particular, in all investigated groups ceruloplasmin EPR signals were significantly increased and Fe<sup>3+</sup>-TR EPR signals were significantly decreased in comparison with control group, also lipid radicals have been appeared in all three groups. In patients with ATD serum TSH levels significantly inversely correlated with Fe<sup>3+</sup>-transferrin EPR signals, and serum T4 levels significantly inversely correlated with ceruloplasmin EPR signals. The correlation between REDOX system and hormonal spectrum in hypothyroidism group pays a special attention. In particular, in hypothyroid state the levels of lipid radicals are significantly higher than in hyper- and euthyroid states, and correlates with serum FT4 levels. It confirms that oxidative stress is increased with the depression of thyroid function. The significant inverse correlation of Fe<sup>3+</sup>-transferrin EPR signals with serum TSH levels, direct correlation of NO EPR levels with FT4 also indicate above mentioned. Any correlations between thyroid antibodies and parameters of REDOX system we could not observe.

Bednarek et al. studied oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with GD [5]. Their

results have shown that H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, lipid hydroperoxides and thiobarbituric acid-reaching substances were increased in hyperthyroidism group in comparison with control group. They also shown that hyperthyroidism causes the elevation of superoxide dismutase and catalase activities and ceruloplasmin levels, glutathione peroxidase and glutathione reductase activities. When the euthyroidism was achieved after Methimazole therapy, all parameters were normalized. Abalovich et al. investigated patients with hyperthyroidism in comparison with normal adults [1]. They demonstrated an imbalance of antioxidant/oxidant status, the elevation of lipid peroxidation level, the decrease of superoxide dismutase and catalase activities in investigated group. According Hermenegildo C. et al. asymmetric and symmetric dimethyl arginine plasma levels were increased in patients with hyperthyroidism, and plasma levels of NO were decreased [8]. In case of hypothyroidism their concentrations did not significantly differ from control ones.

Thus, according to obtained results oxidative stress occurs in ATD groups divided by thyroid status – CP levels are significantly increased in comparison with control; Fe<sup>3+</sup>-TR – decreased and appeared LOO<sup>·</sup>. Our findings about association of the thyroid function and REDOX-system should be considered in the treatment of ATD.



## REFERENCES

1. Abalovich M., Llesuy S., Gutierrez S., Repetto M. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 321-327.
2. Ahsan H., Ali A., Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 131: 398-404.
3. Asayama K., Dobashi K., Hayashibe H. et al. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. *Endocrinology* 1991; 121: 2112-2118.
4. Asayama K., Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radic. Biol. Med.* 1990; 8: 293-303.
5. Bednarek J., Wysocki H., Sowinski J. Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with Grave's disease and toxic multinodular goiter: effect of Methimazole treatment. *Free Radic. Res.* 2004; 38(6): 659-664.
6. Fernandez V., Barrientos X., Kipreos K. et al. Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation. *Endocrinology* 1985; 117: 496-501.
7. Hara H., Sato R., Ban Y. Production of 8-OHdG and cytochrome c by cultured human mononuclear cells in patients with autoimmune thyroid disease. *Endocr J.* 2001; 48(6):671-675.
8. Hermenegildo C., Medina P., Peiro M. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87(12):5636-5640.
9. Mariotti S., Pinchera A. Role of the immune system in the control of the thyroid function. In: Greer M.A., ed., *The Thyroid Gland* (Raven Press, New York), 1990: 45-60.
10. Szabo J., Foris G., Mezosi E. et al. Parameters of respiratory burst and arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear granulocytes from patients with various thyroid diseases. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1996; 104: 172-176.
11. Weetman A.P., Holt M.E., Campbell A.K. et al. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. *Br. Med. J.*, 1984; 288: 518-520.
12. Ozdem S., Aliciguzel Y., Ozdem S.S., Karayalcin U. Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of toxic multinodular goiter patients. *Pharmacology* 2000; 61: 31-36.

## SUMMARY

### COMPARATIVE ANALYSIS OF BLOOD REDOX PARAMETERS ACCORDING THYROID FUNCTION OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

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

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

Little is known about various blood parameters of oxidative stress and antioxidant defence patients with various thyroid functional states in autoimmune diseases (ATD). To clarify influence of thyroid metabolic status on blood redox parameters, we performed a complex estimation of patients with ATD

(Graves' disease and chronic autoimmune thyroiditis). 50 patients with ATD have been studied: 16 – with hyperthyroidism; 20 – euthyroidism; and 14 – with hypothyroidism. 10 healthy subjects were selected as a control group. In patients with hyperthyroidism has been only observed inverse correlation between ceruloplasmin (CP) and thyroid volume ( $r = -0,5177$ ,  $p < 0,001$ ); in patients with euthyroidism only inverse correlation between CP and FT4 ( $r = -0,4970$ ,  $p < 0,001$ ). But in patients with hypothyroidism inverse correlation between  $Fe^{3+}$ -transferrin and TSH levels ( $r = -0,6501$ ,  $p < 0,001$ ) and direct correlation between nitric oxide and FT4 ( $r = 0,5657$ ,  $p < 0,001$ ), and lipid peroxyradicals and FT4 ( $r = 0,5620$ ,  $p < 0,001$ ) have been established. Thus, according to obtained results oxidative stress occurs at ATD in spite of thyroid status. Our findings about association of the thyroid function and REDOX-system should be considered in the treatment of ATD.

**Key words:** thyroid gland, autoimmune diseases, thyroid function, oxidative stress, antioxidants.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

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

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии; <sup>2</sup>Институт физики им. Э. Андроликашвили

Данные о параметрах оксидативного стресса и антиоксидантной системы в зависимости от тиреоидной функции при аутоиммунных заболеваниях (АЗ) в литературе представлены весьма скудно. Для определения влияния тиреоидного метаболического статуса на РЕДОКС-параметры крови, нами проведено комплексное исследование больных АЗ. Исследованы 50 пациентов с АЗ: 16 – с гипертиреозом; 20 – с эутиреозом и 14 – с гипотиреозом. 10 практически здоровых лиц составили контрольную группу. В группе гипертиреоза наблюдалась достоверная обратная корреляция между показателями церулоплазмينا (ЦП) и объема щитовидной железы ( $r = -0,5177$ ,  $p < 0,001$ ); в группе эутиреоза - достоверная обратная корреляция между показателями ЦП и FT4 ( $r = -0,4970$ ,  $p < 0,001$ ). В группе гипотиреоза наблюдалась достоверная обратная корреляция между показателями  $Fe^{3+}$ -трансферрина и тиреотропного гормона ( $r = -0,6501$ ,  $p < 0,001$ ), достоверная прямая корреляция между показателями оксида азота и FT4 ( $r = 0,5657$ ,  $p < 0,001$ ), а также пероксидрадикалов липидов и FT4 ( $r = 0,5620$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, полученные результаты указывают, что, несмотря на тиреоидный статус, оксидативный стресс имеет место при АЗ. Однако, этот процесс усугубляется в случае гипотиреоза. Наши данные о взаимосвязи тиреоидной функции и РЕДОКС-системы должны быть учтены при лечении больных АЗ.

*Рецензенты: д.м.н., проф. К.Г. Коплатадзе; д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

## УРОВНИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Тетрадзе<sup>1</sup> Л.О., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Есакия<sup>1</sup> Н.Г., Тананашвили<sup>2</sup> Д.Э.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент эндокринологии; <sup>2</sup>Институт физики им. Э. Андроникашвили

Метаболический синдром (МС) объединяет такие патогенетически связанные состояния, как инсулинорезистентность (ИР), ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию [7]. Широкое внедрение в практику диагностики и лечения МС все еще остается серьезной проблемой современной медицины [10].

Некоторые исследователи гиперурикемию считают одним из составляющих МС, который отражает состояние ИР [3,9]. В нескольких эпидемиологических исследованиях была обнаружена достоверная зависимость между гиперурикемией и артериальной гипертензией, сердечной и другими заболеваниями [4,8]. Обнаружены также корреляционные зависимости гиперурикемии с ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом типа 2 [2,11].

Однако, определение мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови все еще не рассматривается в качестве его диагностического критерия [6]. Основные патофизиологические нарушения, приводящие к повышению уровня МК в сыворотке, по сей день остаются неясными.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей уровня мочевой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом и без него и определение корреляционной зависимости мочевой кислоты от параметров компонентов метаболического синдрома.

**Материал и методы.** Был исследован 41 больной (ср. возраст - 49,1±8,7 л.). МС был определен по модифицированной классификации ВОЗ 2002 г. [1], Американской классификации АТРИИ [3] и Общества эндокринологов Грузии (ОЭГ) [10]. Критерием исключения из исследования служила подагра.

Таблица 1. Показатели частоты МС по различным классификациям

Наименование классификации	по классификации ВОЗ	по классификации АТРИИ	по классификации ОЭГ
Частота МС, n(%)	20 (48,7%)	15 (36,6%)	24 (58,5%)

Результаты исследования МК в сыворотке крови и параметров компонентов МС в группах МС и не-МС приведены на диаграмме и в таблице 2.

Диаграмма указывает, что показатель мочевой кислоты в крови достоверно выше, чем в группе не-МС. Следовательно, гиперурикемия достоверно чаще встречается в группе МС по сравнению с не-МС.

Дизайн исследования был определен следующим образом: каждому пациенту были разъяснены цель и задачи исследования, было получено их согласие на участие и были защищены этические нормы. Всем пациентам определялись нижеприведенные клинико-лабораторные показатели: уровень МК натощак в сыворотке крови биохимическим методом; гликемия натощак и постпрандиально глюкозооксидационным методом; С-пептид натощак хемилюминесцентным методом; индексы β-клеточной функции (НОМА-%В), чувствительности к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) по модели НОМА [5]; показатели липидного обмена биохимическим методом: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и индекс атерогенности (ИА); индекс массы тела (ИМТ); показатели систолического и диастолического артериального давления (АД). Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы STATISTICA/W 6.0 (StatSoft, USA).

**Результаты и их обсуждение.** Анализ частоты МС в исследуемой группе по классификации ВОЗ, АТРИИ и ОЭГ приведены в таблице 1. Исходя из данных, полученных по классификации ВОЗ, были составлены две группы – МС (пациенты с МС) и не-МС (пациенты, которым по классификации ВОЗ МС не был диагностирован). Здесь же следует отметить, что повышенные уровни мочевой кислоты (гиперурикемия) отмечались у 20 (48,7%) пациентов.

Как видно из таблицы 2, возраст больных группы МС достоверно выше, чем в группе не-МС. Распределение по полу среди пациентов с МС более равномерное, чем в группе не-МС. Показатели ИМТ, ТГ, ЛПВП, постпрандиальной гликемии, С-пептида, НОМА-индексов, систолического и диастолического АД, а также ТШН в группе МС достоверно отличается от аналогичных показателей не-МС группы.

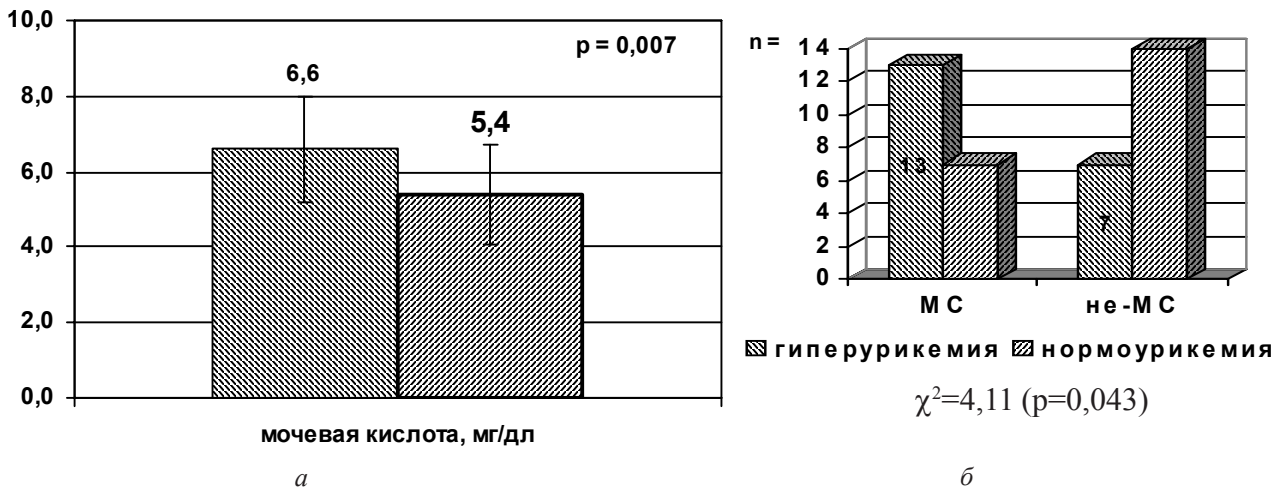


Диаграмма. Показатели МК (а) и частота гиперурикемии (б) в исследуемых группах

Таблица 2. Показатели параметров компонентов МС в исследуемых группах

Группы	Параметры МС	МС (ВОЗ)	не-МС (ВОЗ)	
n=		20	21	
Возраст, л.		42,7±12,4	33,2±13,6	p=0,025
Пол				
Мужской		9	3	$\chi^2=4,67$ (p=0,031)
Женский		11	18	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		36,0±5,5	28,0±6,0	p<0,001
ОХ, мг/дл		187,2±36,5	183,3±41,4	НД*
ТГ, мг/дл		266,6±215,1	147,6±104,2	p=0,029
ЛПВП, мг/дл		36,2±5,8	42,3±10,9	p=0,032
ЛПНП, мг/дл		95,6±36,9	111,6±50,9	НД
ЛПОНП, мг/дл		55,9±43,5	29,5±20,8	НД
ИА		4,4±1,4	3,6±1,5	НД
Гликемия натощак, ммоль/л		6,7±2,4	5,6±1,5	НД
Гликемия постпрандиально, ммоль/л		9,6±2,5	6,2±1,6	p<0,001
С-пептид, нг/мл		3,6±1,2	2,6±1,1	p=0,008
НОМА-%В, %		164,6±79,1	121,2±46,3	p=0,037
НОМА-%S, %		39,5±22,2	62,9±31,0	p=0,009
НОМА-%IR		3,3±2,0	1,9±0,9	p=0,006
АД, мм.рт.ст.				
систолическое		148,1±21,5	113,3±12,3	p<0,001
диастолическое		88,3±11,4	70,8±7,9	p<0,001

\* НД – недостоверно

Корреляционный анализ мочевой кислоты с параметрами компонентов МС показал, что в исследуемой группе достоверным являлась лишь обратная корреляционная зависимость мочевой кислоты с показателем ЛПВП ( $r=-0,3602$ ,  $p=0,021$ ), в группе МС была обнаружена прямая корреляционная зависимость с показателями ОХ ( $r=0,4513$ ,  $p=0,046$ ) и ЛПНП ( $r=0,4915$ ,  $p=0,028$ ); а в группе не-МС – прямая корреляционная зависимость с показателями ТГ

( $r=0,6955$ ,  $p<0,001$ ), ЛПОНП ( $r=0,6950$ ,  $p<0,001$ ) и ИА ( $r=0,6760$ ,  $p<0,001$ ), а обратная корреляционная с ЛПВП ( $r=-0,4887$ ,  $p=0,025$ ).

Полученные результаты указывают, что показатели МК у пациентов с МС достоверно повышены и случаи гиперурикемии при МС отмечаются достоверно чаще, что необходимо учитывать при симптомном лечении больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 2002; 19: 539-553.
2. Cigolini M., Targher G., Tonoli M. et al. Hyperuricaemia: Relationship to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19: 92-96.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2496.
4. Klein R., Klein B.E., Cornoni J.C. et al. Serum uric acid: Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease in Evans County, Georgia. *Ann Intern Med* 1973; 132: 401-410.
5. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Homeostasis model assessment. *Diabetes Care*, 1998; 21: 2191-2192.
6. Lopez-Suarez A., Elvira-Gonzalez J., Bascunana-Quirell A. et al. Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126(9): 321-324.
7. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 283-303.
8. Saggiani F., Pilati S., Targher G. et al. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism* 1996; 45: 1557-1561.
9. Sung K.C., Kim B.J., Kim B.S. et al. In normoglycemic Koreans, insulin resistance and adiposity are independently correlated with high blood pressure. *Circ J.* 2004; 68: 898-902.
10. Virsaladze D. Do we need a wide clinical implementation of insulin resistance syndrome. *Metabolic Syndrome & Related Disorders.* 2006; 4(3): 165-171.
11. Waring W.S., Adwani S.H., Breukels O., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart* 2004; 90: 155-159.

## SUMMARY

### LEVELS OF URIC ACID IN SERUM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Virsaladze<sup>1</sup> D., Tetradze<sup>1</sup> L., Djavashvili<sup>1</sup> L., Esakia<sup>1</sup> N., Tananashvili<sup>2</sup> D.

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University;  
<sup>2</sup>E. Andronikashvili Institute of Physics, Tbilisi, Georgia

The aim of our investigation was to study the peculiarities of serum uric acid (UA) levels in patients with metabolic syndrome (MS) and without it, also correlations between UA and parameters of MS features. 41 patients (mean age - 37,8±13,7 years) have been investigated. MS was defined by definitions of

WHO (2002), ATPIII and Society of Georgia Endocrinologists (SGE). Exclusion criterion served the gout. Levels of all parameters of MS features and serum UA have been determined. MS was diagnosed in 48,7% of cases. Study group consisted of these patients, and control group – patients without MS. Serum UA levels were significantly higher in the study group in comparison with the control (6,6±1,4 vs. 5,4±1,3 mg/dl, p=0,007; respectively). In main group the cases of hyperuricemia have been documented significantly frequently than in control (65,0% vs. 33,3%, p=0,043; respectively). Obtained results shown that UA levels significantly higher and hyperuricemia cases significantly frequent at MS, which have to be taking into account during symptomatic treatment of patients.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, b-cell function, uric acid, hyperuricemia.

## РЕЗЮМЕ

### УРОВНИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Тетрадзе<sup>1</sup> Л.О., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Есакия<sup>1</sup> Н.Г., Тананашвили<sup>2</sup> Д.Э.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент эндокринологии; <sup>2</sup>Институт физики им. Э. Андроникашвили

Целью исследования явилось изучение особенностей уровня мочевой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом и без него и определение корреляционной зависимости мочевой кислоты от параметров компонентов метаболического синдрома.

Было исследовано 41 больной (ср. возраст - 37,8±13,7 л.). Метаболический синдром (МС) был определен по модифицированной классификации ВОЗ 2002 г., Американской классификации АТPIII и Общества эндокринологов Грузии (ОЭГ). Критерием исключения из исследования служила подагра. Всем пациентам определялись показатели параметров компонентов МС и уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. МС был диагностирован в 48,7% случаев. Они и составили основную группу, а контролем служили пациенты, которым МС по классификации ВОЗ не был диагностирован. В основной группе показатель МК в сыворотке крови был достоверно выше по сравнению с контрольной (соответственно, 6,6±1,4 vs. 5,4±1,3 мг/дл, p=0,007). В основной группе достоверно чаще встречались и пациенты с гиперурикемией (соответственно, 65,0% vs. 33,3%, p=0,043). Полученные результаты указывают, что показатели МК у пациентов с МС достоверно повышены и случаи гиперурикемии при МС отмечаются достоверно чаще, что обязательно должно быть учтено в течение симптомного лечения больных.

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



## PRION DISEASES – MYSTERIOUS PERSISTENT INFECTIONS

Akhvlediani T., Gochitashvili N., Tsertsvadze T.

Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, I. Javakishvili Tbilisi State University;  
Center of Infectious Pathology, AIDS and Clinical Immunology, Tbilisi, Georgia

Despite the variety of viruses and infections caused by them, according to their course, viral infections can be divided in two groups: acute and persistent infections. Acute infection is self-controlled, leading to either lethal outcome or complete recovery and elimination of the virus. Besides, there are resources available in medicine to fight against acute viral infections - medications and immunization (measles, rubella, influenza, SARS etc.). Persistent viral infections on the other hand, are mostly beyond the control [1].

In persistent infections, the virus is not cleared from the host following primary infection, but remains associated with specific cells. On the basis of this mechanism, persistent viral infections are classified into latent, chronic and slow virus infections (fig. 1) [1].

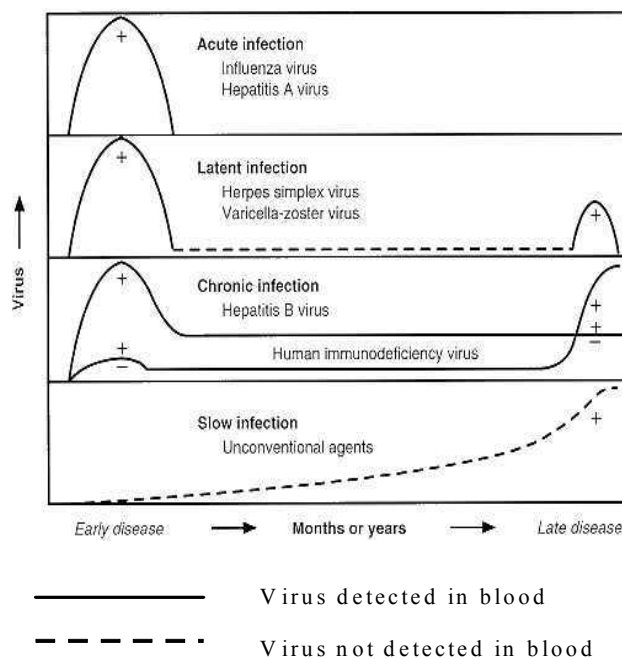


Fig. 1. Natural course of acute and persistent human infections. Boldogh I, Albrecht T, Porter D.D. Persistent Viral Infections. Medmicro Chapter 46

Examples of latent infections are those, caused by herpes simplex or varicella-zoster viruses; they are characterized by periods of remissions and relapses. During remission, the virus is not detected in serum, while in the chronic infection (e.g. chronic hepatitis B), virus is detectable during the whole period after infection. Interestingly, the same virus can lead to both acute and persistent, e.g. latent,

infections in different cases (e.g. varicella-zoster virus, responsible for both chickenpox and shingles) [2].

Slow virus infections are characterized by prolonged incubation (months and years), followed by a progressive disease. Unlike all other types of infections, slow virus infections usually do not manifest with an acute phase. Generally, slow viruses affect the central nervous system (CSN). After the clinical manifestation, disease progresses rapidly and as a rule has a fatal outcome. Slow virus infections are classified in three groups: (1) conventional viruses as polyomavirus JC – causative agent of the Progressive Multifocal Leucoencephalopathy (PML); (2) defective forms of conventional viruses such as defective measles virus, causing Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) and (3) non-conventional infectious agents – prions (proteinaceous infectious particles), causative agents of transmissible spongiform encephalopathies, e.g. Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) [4].

Slow virus infections are rare diseases. SSPE occurs in 1 of 100 000 cases of measles. Polyomavirus, responsible for PML, causes no disease in a healthy individual. PML develops almost exclusively in patients with severe immune deficiency and, subsequently, has become more frequent as a result of a high prevalence of the HIV infection [1].

The most mysterious and thus most interesting slow virus infections are prionosis or diseases caused by prions. We shall discuss about them in more details.

Transmissible spongiform encephalopathies (TSE) or prion diseases are fatal neurodegenerative conditions of human and different animal species [3]. Although prion diseases may present with certain morphologic and pathophysiologic similarities to other progressive encephalopathies, such as Alzheimer and Parkinson disease [4], they are unique in that the same pathologic substrate may cause infectious, genetic and sporadic disease [5]. It is an exceptional peculiarity in medicine, which results in a big interest in these infrequent diseases.

Scrapie, a sheep disease – was the first prion disease described in the 18th century. It is called scrapie because of the tendency of affected animals to rub against the fences of their pens in order to stay upright, reflecting their cerebellar dysfunction [6]. There are spongiform encephalopathies of other animal species as bovine spongiform encephalopathy (BSE), mink transmissible encephalopathy,



chronic wasting disease of elk and deer. The TSE in cats and nonhuman primates is most likely a result of transmission of BSE to these species [7].

The most common human TSE is CJD, which has been classified as sporadic (sCJD), familial (fCJD), iatrogenic (iCJD) and variant (vCJD) [8]. The first infectious prion disease in humans – Kuru – was described by Carleton Gajusek in 1957, among the Fore tribe in Papua New Guinea (figure 2). Local population called it “laughing death”. This fatal disease, characterized by progressive deterioration of the cerebellar function, was transmitted through mortuary cannibalism [3]. The vast majority of victims were women and children, eating human brains during this rite. According to some authors, accidental consumption of the brain of a human with sporadic CJD was responsible for the Kuru outbreak. The disease disappeared with the termination of ritual cannibalism [9].



Fig. 2. Gajusek examining a boy with Kuru in New Guinea

The primary signs of prion diseases are cognitive impairment and ataxia [10]. On histologic analysis of tissue, spongiform degeneration of the brain accompanied by activated astrocytes and microglia is observed. These changes are associated with the accumulation of a protein-resistant form of host-derived prion protein (PrP<sup>Sc</sup>, Sc indicates scrapie). The cellular form of the prion protein (PrP<sup>C</sup>, C indicates cellular) is a protease-sensitive sialoglycoprotein. According to the present evidence, pathological isoform of the prion protein (PrP) is an infectious agent, responsible for prion diseases [11].

**Infective agent.** In 1960 it became apparent that prions were fundamentally different from conventional agents because they could not be sterilized by damage to nucleic acids. The idea that the agent that causes TSEs is entirely made up of proteins was first brought up by Griffith in 1967 [10]. Later it was more closely investigated by Stanley Prusiner. He introduced the term “prion” for “proteinaceous infectious particles” [12]. Subsequent studies showed that there are two forms of prion protein: normal (PrP<sup>C</sup>), present in all mammals and mostly expressed on

neurons; and pathological (PrP<sup>Sc</sup>). There is only structural difference between these two forms [13]. It was shown that relatively protease-resistant form of the prion protein was a major component of the infectious fraction. The protein-only hypothesis was formulated, which states that the infective agent is devoid of nucleic acids and principally consists of PrP<sup>Sc</sup>, an abnormally folded, protease resistant,  $\beta$ -sheet-rich isoform of a normal cellular protein called PrP<sup>C</sup> (figure 3). According to this theory, infectivity propagates simply by recruitment and conformational conversion of the cellular prion protein into disease associated PrP<sup>Sc</sup>. The exact mode of propagation remains a mystery to this day [4].

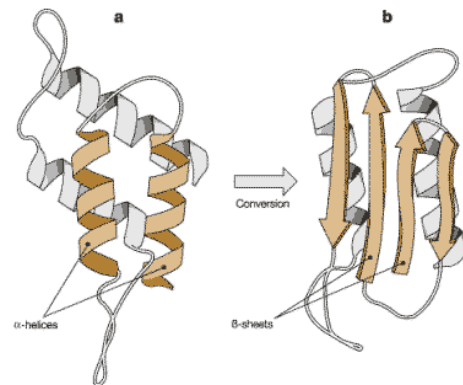


Fig. 3. Normal (a) and pathological (b) prion proteins. Conformational difference is evident: normal prion protein (PrP<sup>C</sup>) has a predominance of  $\alpha$ -helices, while pathological (PrP<sup>Sc</sup>) is rich in  $\beta$ -sheets

**Probable functions of PrP<sup>C</sup>.** Human PrP is a protein of 253 amino acids. The gene that encodes PrP (PRNP) is located on chromosome 20. Apart from CNS, PrP<sup>C</sup> is expressed in the lympho-reticular system, muscles and myocardium [14].

Genetically engineered mice that are devoid of PrP<sup>C</sup> appear to show, besides their resistance to prion diseases, only slightly different phenotypes [15]. The lack of obvious phenotype caused some confusion. It seemed like the only function of the protein, so widely expressed in mammals, was to enable prion diseases – could it be the case? There is no strong evidence about the function of the PrP<sup>C</sup> due to which we are left with several proposed hypothesis. It has been suggested that PrP<sup>C</sup> functions as a signal-transducing molecule or acts as a protease. The ability of PrP<sup>C</sup> to bind copper has nourished the idea that PrP<sup>C</sup> may be a superoxide dismutase [16]. However, this hypothesis was not proved by in vivo experiments. Series of proteins exist that bind to PrP<sup>C</sup>. This list includes but is not limited to the following proteins: antiapoptotic protein Bcl-2, caveolin, plasminogen and neural cell adhesion molecule. Recent publication indicates that PrP<sup>C</sup> may participate in internalization of bacteria [17-19].

PrPSc deposition and tissue damage is to some extent influenced by host factors, like genetic characteristics and individual and selective vulnerability of neural subsets, as well as by PrPSc properties or, in transmitted prion diseases, the strain of agent. Molecular mechanisms underlying these effects remain obscure [20].

*Sporadic CJD.* Sporadic CJD is a rapidly progressive dementia, usually leading to death within 12 months of symptom initiation. Initial symptoms comprise cognitive deficit, sleep disturbances and behavioural pathology. As disease progresses, other clinical symptoms emerge, such as extrapyramidal and pyramidal manifestations, ataxia and visual impairment. Usually, patients develop myoclonus. At the terminal stage, patients fall into a state of akinetic mutism before death [20]. Unlike other dementias, having the increasing risk with age, sporadic CJD has a peak incidence between 55-65 years of age. According to these criteria, sCJD can be subdivided into several groups with distinct genetic, biochemical, neuropathologic and clinical features. The typical rapidly progressive form of sCJD shows homozygosity for methionine on codon 129, unlike the atypical sCJD [21].

*Inherited human prion diseases.* This group can be subdivided into 3 phenotypes: fCJD, Gerstmann-Strussler-Scheinker syndrome (GSS) and fatal familial insomnia (FFI). The mode of inheritance in all these cases is autosomal dominant [22]. Familial CJD is not associated with distinctive clinical features and may be diagnosed only on sequencing of PRNP. GSS is characterized by a slowly progressive cerebellar ataxia, beginning in the fifth or sixth decade of life, accompanied by cognitive decline. GSS has a unique neuropathologic feature, namely widespread, multicentric PrP plaques [22]. FFI presents with a disruption of the normal sleep-wake cycle, insomnia and sympathetic hyperactivity [23].

*Acquired human prion diseases.* Iatrogenic CJD. Iatrogenic CJD is caused by prion exposure of individuals during neuro-

surgical procedures such as implantation of human dura mater, corneal graft implantation or treatment with human growth hormone [24], though introduction of the recombinant growth hormone eliminated this risk. Iatrogenic CJD is rare – there are less than 300 cases published up to now [4].

*Variant CJD.* Until 80ies of the 20th century nobody could imagine that prions could cross the species barrier. When in Western countries farmers started feeding their cattle with food, containing sheep meat and bone products, no one thought about this danger. Although its contamination with scrapie material led to the outbreak of the bovine spongiform encephalopathy, so called “mad cow disease” in the United Kingdom [25]. Taking into account the source of infection, species barrier was broken. The barrier is defined by the sequence of amino acids in the prion protein. The more this sequence is similar in different species, the higher the chance of crossing barrier [26].

The species barrier was crossed from the cattle to human as well: in 1996, 10 years after the start of BSE outbreak, 10 cases of the new variant CJD (vCJD) emerged in young humans. All these cases were related to the consumption of animal products from BSE infected cattle. The risk of infection is low because of the species barrier but it turned out to be not a complete protection from the disease. The vCJD spreads through the gastrointestinal tract [27].

From 1996 to 2001 increased incidence of vCJD was detected in the UK, which led to the serious concern and fear of the bigger outbreak. However, from 2001, the frequency declined. vCJD has caused some 140 deaths in the United Kingdom and a few cases in France, Italy and Canada. vCJD has special diagnostic features: In contrast to sCJD, patients are young (mean age 29). In 60%, the disorder manifests with psychiatric symptoms and lasts for 14 months. As to the neuropathologic features, CNS of patients with vCJD shows widespread PrP plaques, called florid plaques (table 1) [11].

Table. Comparison of variant and sporadic CJD

Clinical and laboratory features	Variant CJD	Sporadic CJD
Mean age of onset	29 years	60 years
Length of survival	14 months	4 months
Early psychiatric symptoms	Common	Unusual
Painful sensory symptoms	Common	Rare
Later cerebellar ataxia	All	Many
Dementia	Commonly delayed	Typically early
Electroencephalogram	Non-specific slowing	Biphasic and triphasic periodic complexes
MRI*	Signal in pulvinar region of thalamus	Signal in basal ganglion and putamen
Cerebrospinal fluid	14-3-3 concentration high in 50% of patients	14-3-3 concentration high in most patients
Histopathology of brain	Many florid plaques	No amyloid plaques
Immunostaining of tonsils	Positive	Negative
Polymorphism at codon 129	All homozygotes (M/M)	Homozygosity and heterozygosity

\* MRI changes are accepted as part of diagnostic criteria for variant but not sporadic CJD

*Diagnosis of human prion diseases.* The diagnosis of human prion diseases is based on clinical features and a series of auxiliary examinations. For a long time, electroencephalography showing periodic slow waves was the method of choice to substantiate the diagnosis of a human prion disease. Because the overall sensitivity of this method is limited, the usefulness of this investigation has been questioned. An alternative auxiliary test, which is able to confirm the clinical suspicion of a human prion disease, is the elevation of markers of neuronal injury in the cerebrospinal fluid. The most promising of these surrogate markers is the 14.3.3. protein. Because elevated levels of this protein are also reported in a range of non prion related diseases, such as encephalitis, cerebral infarction and paraneoplastic neurologic disorders, it can not be used for the screening of prion diseases [28]. Tonsil biopsy can be used for the diagnosis of vCJD [29]. Recent advances in magnetic resonance neuroimaging, has lead to the establishment of specific patterns for human prion diseases [30]. For vCJD it is a pulvinar sign – a high T2 weighted magnetic resonance imaging signal in the posterior thalamus [31]. Table 1 compares variant and sporadic CJD.

*Therapeutic approaches.* The bitter truth is that there is no proven treatment for human prion diseases and it is not surprising in view of so many mysteries and unclearness in the pathogenesis of prion diseases. However, there are clinical trials underway testing basically two different strategies: the first is post-exposure prophylaxis aiming to stop the transport of prions towards CNS and conducted with allegedly prionostatic substances; the second approach is curative or palliative with different compounds inhibiting transformation of PrP<sup>C</sup> into PrP<sup>Sc</sup> [32].

There are striking similarities between prion diseases and several neurodegenerative conditions such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Amyotrophic lateral Sclerosis. Examples of such similarities are that all these diseases occur sporadically but may run in families; all are characterised by neuron degeneration and protein deposits accumulated as plaques. In none of these diseases do white blood cells infiltrate the brain. If a virus were involved in these illnesses, white cells would be expected to appear [33]. It makes us think that on the basis of further studies, the list of prion diseases may grow. Hopefully, ongoing intensive research will elucidate unsolved problems related to prion diseases and prevent us from a re-emergence of the TSE outbreak.

## REFERENCES

1. Boldogh I., Albrecht T., Porter D.D. Persistent Viral Infections. Medmicro Chapter 46.
2. Kennedy P.G.E., Steiner I. A molecular and cellular model to explain the differences in reactivation from latency by herpes simplex and varicella-zoster viruses. Neuropathol Appl Neurobiol. 1994; 20: 368.
3. Ringheim G.E., Conant K. Neurodegenerative disease and the neuroimmune axis (Alzheimer's and Parkinson's disease and viral infections). J. Neuroimmunol. 2003; 147: 43-49.
3. Aguzzi A., Polymenidou M. Mammalian prion biology: one century of evolving concepts. Cell. 2004; 116: 313-327.
4. Glatzel M., Stoeck K., Seeger H., Luhrs T., Aguzzi A. Human Prion Diseases. Arch Neurol. 2005; 62: 545-552.
5. Aguzzi A., Weissman C. A suspicious signature. Nature 1996; 383: 666-667.
6. Gordon W.S. Advances in veterinary research. Vet Rec. 1946; 58: 518-525.
7. Kirkwood J.K., Cunningham A.A. Epidemiological observations on spongiform encephalopathies in captive wild animals in the British Isles. Vet Rec. 1994; 135:296-303.
8. Aguzzi A. Understanding the diversity of prions. Nature Cell Biology. 2004; 6:290-292.
9. Gadjusek D.C. Kuru in the New Guinea Highlands. In Spillane JD (ed): Tropical Neurology. 1973. New York, Oxford University Press.
10. Baron T., Calavas D. L'encéphalopathie spongiforme bovine. Path. Bio. 2005; 53: 229-236.
11. DeArmond S.J. Discovering the mechanisms of neurodegeneration in prion diseases. Neurochem. Research. 2004; 11: 1979-1998.
12. Molecular Biology Of Prion Diseases. S. B. Prusiner in "Science" 1991; 252: 1515-1522.
13. Weissmann C. Birth of a prion: spontaneous generation revisited. Cell. 2005; 122: 165-168.
14. Roucou X., LeBlanc A.C. Cellular prion protein neuroprotective function: implications in prion diseases. J. Mol Med. 2005; 83: 3-11.
15. Bueler H., Aguzzi A., Sailer A. et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell. 1993; 73:1339-1347.
16. Rachidi W., Riondel J., McMahon H.M., Favier A. La protéine du prion et le cuivre: un lien mystérieux. Path. Bio. 2005; 53:244-250.
17. Solfarosi L., Criado J.R., McGavern D.B. et al. Cross-linking cellular prion protein triggers neuronal apoptosis in vivo. Science 2004; 303: 1514-1516.
18. Glockshuber R., Hornemann S., Billeter M., Riek R., Wider G., Wuthrich K. Prion protein structural features indicate possible relations to signal peptidases. FEBS Lett. 1998; 426: 291-296.
19. Hutter G., Heppner F.L., Aguzzi A. No superoxide dismutase activity of cellular prion protein in vivo. Biol Chem.2003; 384: 1279-1285.
20. Unterberger U., Voigtlaender T., Budka H. Pathogenesis of prion diseases. Acta Neuropathol. 2005; 109: 32-48.
21. Gambetti P., Kong Q., Zou W., Parchi P., Chen S.G. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. Br med Bull. 2003; 66:213-239.
22. Palmer M.S., Dryden A.J., Hughes J.T., Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. Nature. 1991; 352: 340-342.
23. Goldgaber D., Goldfarb L.G., Brown P. et al. Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker's syndrome. Exp Neurol 1989 Nov; 106(2): 204-6
24. Almer G., Hainffelder J.A., Brucke T., Jellinger K., Kleinert R., Bayer G., Windl O., Kretschmar H.A., Hill A., Sidle K., Collinge J., Budka H. Fatal familial insomnia: a new Austrian family. Brain. 1999; 122:5-16
25. Collinge J., Palmer M.S., Dryden A.J. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1991; 337(8755): 1441-2.
26. Goldman J.S., Miller B.L., Safar J., Turreil S., Martindale J.L., Prusiner S.B., Geschwind M.D. When sporadic disease is not sporadic. Arch Neurol. 2004; 61: 213-216.

27. Scott M.R., Peretz D., Nguyen H.B., DeArmond S.J., Prusiner S.B. Transmission barriers of bovine, ovine and human prions in transgenic mice. *J Virol.* 2005; 9:5259-5271.
28. Roma A.A., Prayson R.A. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jacob disease: how safe is eating beef? *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2005; 3 :185-194.
29. Safar J.G., Geschwind M.D., Deering C., Didorenko S., Sattavat M., Sanchez H., Serban A., Vey M., Baron H., Giles K., Miller B.L., DeArmond S.J., Prusiner, S.B. Diagnosis of human prion disease. *PNAS.* 2005; 9:3501-3506.
30. Hill A.F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349 (9045): 99-100.
31. Schroter A., Zerr I., Henkel K., Tschampa H., Finkenstaedt M., Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Arch Neurol.* 2000; 57: 1751-1757.
32. Rossetti A.O., Bogousslavsky J., Glatzel, M., Aguzzi A. Mimicry of variant Creutzfeldt-Jacob disease by sporadic Creutzfeldt-Jacob disease: importance of the pulvinar sign. *Arch Neurol.* 2004; 61: 445-446.
33. Weissmann C., Aguzzi A. Approaches to therapy of prion diseases. *Annu. Rev. Med.* 2003; 56:321-344.
34. Castellani R.J., Perry G., Smith, M.A. Prion disease and Alzheimer's disease: pathogenic overlap. *Acta Neurobiol Exp.* 2004; 64: 11-17.
35. Johnson R.T., Prion Diseases. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 635-42.

## SUMMARY

### PRION DISEASES - MYSTERIOUS PERSISTENT INFECTIONS

**Akhvlediani T., Gochitashvili N., Tsertsvadze T.**

*Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, I. Javakishvili Tbilisi State University; Center of Infectious Pathology, AIDS and Clinical Immunology, Tbilisi, Georgia*

The group of persistent viral infections includes latent, chronic and slow infections. The latter can be caused by: conventional viruses (e.g. polyomavirus JC – causative agent of the Progressive Multifocal Leucoencephalopathy (PML)); defective forms of conventional viruses (e.g. defective measles virus, causing Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE)) and non-conventional infectious agents – prions (proteinaceous infectious particles), causative agents of transmissible spongiform encephalopathies of humans and different animal species. Prion Diseases are unique in that the same pathologic substrate may cause infectious, genetic and sporadic disease. The primary signs of prion diseases are cognitive impairment and ataxia. On histologic anal-

ysis of tissue, spongiform degeneration of the brain accompanied by activated astrocytes and microglia is observed. Prion diseases are the least frequent of all persistent infections. However, there is a big scientific interest in these diseases aimed to solve many open questions related to these mysterious diseases. Emergence of the variant Creutzfeldt-Jacob disease in 1996 in Europe manifested a new threat – prions may cross a species barrier, humans may get infection from diseased animals. According to some authors, the list of prion diseases may grow to include several neurodegenerative disorders. The present review discusses current scientific concepts and peculiarities of prion diseases.

**Key words:** persistent viral infection, prion, transmissible spongiform encephalopathy, creutzfeldt-Jacob disease (CJD).

## РЕЗЮМЕ

### ПРИОНОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ - ЗАГАДОЧНЫЕ ПЕРСИСТЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

**Ахвледиани Т.Дж., Гочиташвили Н.Т., Церцвадзе Т.Н.**

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, департамент инфекционных болезней, факультет медицины; Центр инфекционной патологии, СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси*

Персистентные инфекции объединяют латентные, хронические и медленные инфекции. Медленные вирусные инфекции - группа вирусных заболеваний человека и животных, характеризующихся продолжительным инкубационным периодом, своеобразием поражений органов и тканей, медленным течением и летальным исходом. Медленные инфекции могут быть вызваны: конвенционными вирусами (например, полиомавирус JC – возбудитель прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML)); дефектные формы конвенционных вирусов, в частности, дефектный вирус кори, который вызывает подострый склерозирующий панэнцефалит (SSPE) и неконвенционные возбудители – прионы (белковые инфекционные частицы) и возбудители трансмиссивных спонгиозных энцефалопатий человека и разных видов животных. Прионовые заболевания - самые редкие из всех персистентных инфекций, однако доминирует мнение, что перечень этих болезней может увеличиваться за счет некоторых нейродегенеративных заболеваний. В представленном научном обзоре обсуждены современные научные концепции и особенности прионовых заболеваний.

*Рецензент: д.м.н., проф. Э.Ш. Боцвадзе*



## ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАРЕЙНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Бурбуташвили Т.А., Голиджашвили А.О., Саралидзе Д.П., Гуния С.В., Джапарашвили Н.Ш.

Союз “Биохимфарм”, А.О. “Биохимфарм”

По данным ВОЗ, наиболее распространенными среди инфекционных заболеваний являются диареи. Острые диареи, или острые кишечные инфекции, это группа заболеваний, объединенных развитием диарейного синдрома [1]. Несмотря на то, что проводятся профилактические меры, заболеваемость диареей все еще очень высока, к тому же появляются новые виды возбудителей или новые серологические варианты известных возбудителей или же их антибиотикоустойчивые формы, которые и обуславливают тяжелое течение болезни [8-12]. Острая диарея длится несколько дней, хроническая – как персистирующая, может продолжаться до месяца и более [2,4].

По рекомендациям Американского общества инфекционных болезней пациента необходимо обследовать не только клинически и эпидемиологически, но и провести бактериологическое исследование испражнений [3,5,6].

Клинические данные и анамнез позволяют судить о возможной этиологии заболевания, тем не менее, необходимо проведение бактериологического исследования, которое позволяет установить этиологический профиль возбудителя, в результате чего возможно выявление источников заражения и предупреждение вспышки заболевания.

Среди наиболее частых возбудителей диареи, как правило, выделяются сальмонеллы (до 70%), шигеллы, патогенные формы кишечной палочки [13-15].

По международной классификации болезней 1995 года, включающей группы кишечных инфекций от А.00 до А.09, паратифы А,В,С относятся к группе А.01, сальмонеллезные инфекции - А.02, шигеллезные – А.03, эшерихиозы к А.04 группам, что указывает на значимость этих возбудителей в инфекционной патологии человека.

Исходя из вышеизложенного, понятен тот интерес, который проявляется к бактериофагам как безвредным препаратам, которые весьма эффективны в терапии бактериальных инфекционных диарейных заболеваний [7]. Известно, что бактериофаги не нарушают естественного биоценоза макроорганизма, а при специфической терапии или профилактике фаговыми препаратами низок удельный вес бактерионосительства по сравнению с антибиотико- или химиотерапией.

Целью данного исследования явилось выделение и селекция бактериофагов, активных в отношении диарейных микроорганизмов Salmonella, Shigella, E.coli.

**Материал и методы.** Для осуществления поставленной цели необходимо было создать коллекцию бактериальных штаммов, выделенных при диарее. В качестве селективно-дифференциальных использованы среды: Эндо (Россия), Левина (Россия), Плоскирева (Россия), Мак-Конки («GIBCO LTD P.O.» Scotland), висмут-сульфитный агар.

Подбор оптимальных условий для роста культур микроорганизмов проводили с применением разных сред различных фирм: BBL Brain heart infusion («Dickinson and company», USA); Brain heart infusion agar («Difco»); BBD Salmonella – Shigella agar («Dickinson and company», USA); Vacto agar («Dickinson and company», USA); ГРМ бульон и агар (Россия).

В работе применены О-сыворотки адсорбированные сальмонеллезные А, В, С, D, E; сыворотки сальмонеллезные фирмы «Difco» для определения Н-группы антигенов; диагностические шигеллезные адсорбированные, содержащие полиантитела Шигелл: Shigella flexneri с 1 по 6 серовар и Shigella sonnei I и II фазы, а также специфические отдельные сыворотки в отношении В, С и D групп штаммов рода Shigella: (Shigella flexneri и Shigella sonnei, соответственно), поливалентная сыворотка кишечной палочки.

**Результаты и их обсуждение.** Из клиник г. Тбилиси были получены штаммы, выделенные при диареях у больных различных возрастных групп.

Полученные и очищенные свежeweделенные и музейные бактериальные штаммы (всего 159) были изучены с помощью оптического микроскопирования. Для этого образцы препаратов были окрашены по методу Грама. Все 159 штаммов по тинкториальным свойствам были однотипными – грамтрицательными. Что касается подвижности микробов - часть штаммов была неподвижной, что дает основание предположить их шигеллезное происхождение.

Для более полного и детального анализа, изучаемые штаммы - как музейные, так и выделенные от больных, были рассеяны на различные твердые питательные среды, с помощью которых определяли характер роста микробов. Так, на среде Эндо, содержащей лактозу и индикатор, E.coli, Salmonella и Shigella образовывали полупрозрачные розоватые колонии, так как они не разлагают лактозу. Исключение составили бактерии рода Shigella вида sonnei, принадлежащие



подгруппе Д, которые зачастую похожи на неподвижные формы *E.coli*, также способные вызвать диарейные заболевания.

На агаре Плоскирева изучаемые микроорганизмы бесцветные, более плотные и мутноватые. На висмут-сульфитном агаре штаммы образовывали черные колонии с металлическим блеском, с визуализацией ореола вокруг колонии. Такой рост характерен для *Salmonella*.

По морфологическим признакам представители семейства *Enterobacteriaceae* трудно различимы друг от друга, поскольку на твердых питательных средах образуют гладкие – S или шероховатые-R колонии, а порой и переходные формы, в случае же с *Shigella sonnei*, возможна их диссоциация на фазы – 1 и 2. Диссоциированные бактерии на жидкой питательной среде образуют придонный осадок, а среда остается прозрачной, на твердой среде образуются колонии неправильной формы, тусклые, шероховатые с изрезанными краями. В отличие от них, S формы микробов вызывают равномерное помутнение жидкой среды, а на твердых питательных средах образуют круглые, гладкие, полупрозрачные колонии с ровными неизрезанными краями. Установление формы микроба является одним из важнейших факторов, создает оптимальные условия для размножения микробов, кроме того, способствует подбору фагов. Известно, что S форма бактерий лизируется одними представителями фагов, а R-совершенно другими. Следовательно, качество фагового препарата зависит от наиболее полноценного его состава, тем более что инфицированный больной с диарейным синдромом и свежeweделенные у него микроорганизмы находятся именно в S форме (за некоторым исключением).

Точная идентификация возбудителей инфекции имеет особое значение, поскольку клиническая картина и симптоматика заболеваний часто бывают стертыми, атипичными. Обычно выделение возбудителя и бактериологический анализ проводят по стандартным схемам, которые включают посев на селективные и дифференциальные среды, микроскопию, окрашивание по методу Грама, изучение биохимической активности и ферментативных свойств, реакции агглютинации с различными сыворотками. Нередко, различные серологические группы *E.coli*, выделенные при диареях, входят в перекрестную реакцию с антисыворотками к микроорганизмам *Yersinia enterocolitica* 09, *Citrobacter freundii*, *Brucella abortus* и *Vibrio cholera* 01.

Далее нами был изучен характер роста микробов на жидких и плотных питательных средах с целью установления морфологии бактериальных колоний и их

S-O-R форм. Отобраны S и O – формы колоний для дальнейшей идентификации микроорганизмов. Все представители семейства *Enterobacteriaceae* имеют соматический O-антиген, часть из них также жгутиковый – H и капсульные – K антигены. Обычно O-антигены характерны для вирулентных форм бактерий, имеющих S или O формы колоний. Учитывая, что полисахаридная фракция K антигена может блокировать O – антиген, для более точной дифференцировки и идентификации микробов в дальнейших опытах применены специфические: H-сыворотки для *Salmonella*, а для *Shigella*: *Sh.flexneri* и *Sh.sonnei* адсорбированные сыворотки.

В соответствии с H-антигеном определена групповая принадлежность 72 штаммов *Salmonella*, серологическая идентификация которых представлена в таблице 1. А группа – 9 штаммов, В - 36 штаммов, С - 18, D - 5 и группа E - 4 штамма.

По биохимическим свойствам и серологии выделенные и изученные штаммы определены, как следующие виды сальмонелл: 9 штаммов группы А – *S.patyphi* А., в группе В: 1 штамм *S.typhimurium*, 15 – *S.patyphi* В, 8 – *S.heidelberg*, установление точной принадлежности вида 12-и штаммов было затруднено. В группе С: *S.infantis* – 5, *S.newport* – 6, *S.cholerasuis* – 3 штамма, в этой группе у 6-и штаммов также не установлена видовая принадлежность. Группа В – *S.dublin* -5, в группе E: *S.anatum* – 1 и 3 штамма - *S.newlands*

Из 61 шигеллезного штамма идентифицированы как *Shigella flexneri* (1-6 групп) – 49 штаммов. 12 штаммов принадлежат виду *Shigella sonnei*, из них 5 представителей находятся в I фазе, остальные 7 - во второй.

26 штаммов агглютинируются поливалентной сывороткой кишечной палочки, что указывает на принадлежность этих штаммов к виду *E. coli*.

После ориентировочной дифференциации микроорганизмов, которая основывалась на изучении подвижности с помощью микроскопирования, тинкториальных свойств, реакции агглютинации с поливалентными адсорбированными и специфическими сыворотками, приступили к изучению биохимических признаков.

Изучение биохимических признаков и идентификацию микроорганизмов осуществляли системой API 20E фирмы “BioMerieux” (Франция) по аналитическому индексу профилей. Однако, установленный профиль не всегда соответствовал классическому типу таксона, поэтому в некоторых случаях было необходимо проведение дополнительных биохимических тестов (таблицы 3 и 4).

Таблица 1. Серологическая идентификация *Salmonella*

Кол-во проверенных штаммов	Серологическая идентификация					Колич. шт. в группе	Идентифицированный серовариант	
	О-сыворотки, адсорбированные А,В,С,Д,Е	Н-сыворотки <i>Salmonella</i> группы						
		А	В	С	Д			Е
159	72 штамма	9	-	-	-	-	9	<i>S. paratyphi A</i>
							15	<i>S. paratyphi B</i>
		-	36	-	-	-	1	<i>S. typhimurum</i>
							8	<i>S. heidelberg</i>
							12	вид не установл.
							5	<i>S. infantis</i>
		-	-	18	-	-	6	<i>S. newport</i>
							3	<i>S. choleraesuis</i>
							6	вид не установл.
		-	-	-	5	-	5	<i>S. dublin</i>
		-	-	-	-	4	1	<i>S. anatum</i>
							3	<i>S. newlands</i>

Таблица 2. Серологическая идентификация бактерий рода *Shigella*

Кол-во проверенных штаммов	Серологическая идентификация				
	Сыворотки <i>Shigella</i> polygroup А,В,С,Д	Сыворотки <i>Shigella flexneri</i> (1-6) адсорбированные	Сыворотки <i>Shigella sonnei</i>		
			polygroup D	Адсорбированные	
				Фаза I	Фаза II
159	61	49	12	5	7

Таблица 3. Биохимические признаки диарейных штаммов

Субстрат	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>
Образование сероводорода	0/26	72/72	0/61
Образование индола	5/26	0/72	3/61
Гидролиз мочевины	0/26	0/72	0/61
Гидролиз желатина	0/26	14/72	0/61
Реакция с метиловым красным	26/26	72/72	61/61
Реакция Фогес-Проска - уера	0/26	0/72	0/61
Рост на среде Мак-Конки	Красные колонии 5/26	-	Бесцветные колонии 0/61

примечание: числитель – положительная реакция, знаменатель – число исследованных штаммов

Таблица 4. Ферментативная активность диарейных штаммов

Ферментация сахаров субстрат	Эшерихии	Салмонеллы	Шигеллы
Глюкоза	26/26	72/72	61/61
Глюкоза с образованием газа	26/26	0/72	3/61
β - галактоза	0/26	0/72	0/61
Лактоза	2/26	0/72	7/61
Маннит	26/26	72/72	3/61
Мальтоза	10/26	71/72	30/61
Сахароза	12/26	0/72	30/61
Арабиноза	20/26	72/72	15/61
Рамноза	19/26	56/72	18/61
Дульцит	25/26	0/72	0/61
Трегалоza	23/26	72/72	45/61
Инозит	23/26	56/72	0/61
Сорбит	26/26	72/72	0/61
Ксилоза	15/26	34/72	12/61

Результаты опытов по изучению биохимических признаков и ферментативной активности диарейных микроорганизмов показали, что выделенные штаммы являются типичными представителями семейства Enterobacteriaceae и не отличаются от таковых классических представителей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасий И.А. Острые инфекционные диареи, алгоритмы ведения пациентов. Ж. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология 2006; 6: 50-54.
2. Панченков Н.Р., Музарян Р.Н., Палей О.С. Микрофлора обожженных, её чувствительность к антибиотикам и бактериофагам. Антибиотики, 1983; 10: 767-771.
3. Покровский В.Н., Поздеев О.К. Медицинская микробиология, М.: «Геотар»; 1998.
4. Проскуров В.А. Применение стафилококкового бактериофага с лечебной и профилактической целью. Микробиол. 1970; 2: 104-107.
5. Справочник Харрисона по внутренним болезням. Иссельбахер. Изд-во Санкт-Петербург, 2001.
6. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. РМЖ 2001; 9: 16-17.
7. Ющук Н.Д., Еремушкина Я.М. Основные принципы лечения острых кишечных инфекций. Газета «Фармацевтический вестник» 2004; 24.
8. Altenhoefer A., Oswald S., Sonnenborn U., Enders C., Schulze

- J., Hacker J., Oelschlaeger T.A. The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2004; 40: 223-229.
9. Barrow P.A., Soothille L.S. Bacteriophage therapy and prophylaxis of potential. Reviews. Genetics. 1997.
10. Dumonceaux T.J., Hill J.E., Hemmingsen S.M., van Kessel A.G. Characterization of intestinal microbiota and response to dietary virginiamycin supplement in the broiler chicken. App. and Environ Microbiol. 2006; 2815-2823.
11. Malone A.S., Yoon-K Yung Chung, Yousel A.E. Genes of Escherichia coli O157:H7 that are involved in High – Pressure resistance. App. and Environ Microbiol. 2006; 72 (4): 2661-2671.
12. McDonough P.I., Sang S. Shin, and H.Donald. Diagnostic and public health dilemma of lactose-fermenting Salmonella enterica serotype typhimurium in cattle in the Northeastern United States. J.Clin. Microbiol. 2000; 3: 1221-1226.
13. Salzman N.H., Ghose D., Huttner K.M., Paterson Y., Bevins C.L. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. Nature 2003; 422: 522-526.
14. Lievin – Le Moal V., Servin A.L. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucin, antimicrobial peptides, and microbiota. Clin. Microbiol. Rev. 2006; 19 (2): 315-337.
15. Wetzel A.N., Le Jeune J.T. Clonal dissemination of Escherichia coli O157:H7 subtypes among dairy farms in Northeast Ohio. App. and Environ Microbiol. 2006; 72 (4): 2621-2626.

## SUMMARY

### IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF DIARRHEAL MICROORGANISMS

**Burbutashvili T., Golidjashvili A., Saralidze D., Gunia S., Djarparashvili N.**

*Union "Biochimfarm", JSC "Biochimfarm" Tbilisi, Georgia*

Acute diarrhea belongs to group of diseases caused by pathogenic microorganisms – Salmonella, Shigella and pathogenic strains of E.coli. Despite the prophylactic measurements morbidity rate of diarrheal diseases remains very high especially in children and in traveling persons. Among the main causes of illness is emerging of new strains of microorganisms, new serological versions of already known pathogens or antibiotic resistant strains of these pathogens. Struggle against the resistant forms of microorganism with help of antibiotics and a chemical preparation is becoming less effective. Therefore the problem for searching alternative remedies against abovementioned bacteria with help of viruses – bacteriophages is set.

Various selective media and differentiating media absorbed and specific sera were used to identify microorganisms. Detailed bacteriological analyses of 159 newly isolated and museum microorganisms, according to standard schemes including plating on selective and differential media, microscopy, and gram stain, determination of biochemical activity and fermentative features, agglutination reaction with different sera have been carried out. Species and genus designation of strains has been determined.

**Key words:** microorganisms, salmonella, dysentery, diarrhea, identification, specific sera.

## РЕЗЮМЕ

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАРЕЙНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

**Бурбуташвили Т.А., Голіджашвілі А.О., Саралідзе Д.П., Гунія С.В., Джапаршвілі Н.Ш.**

*Союз "Биохимфарм", А.О. "Биохимфарм"*

Острые диареи являются группой заболеваний, возбудителями которых являются микроорганизмы сальмонелл (Salmonella), дизентерии (Shigella), патогенные формы кишечной палочки (E.coli). Несмотря на проведение профилактических мер, заболеваемость диареей все еще очень высока, особенно среди детей и путешествующих людей. Причинами

заболеваемости являются новые виды микроорганизмов, новые серологические варианты известных возбудителей или же их антибиотикоустойчивые формы. Борьба с резистентными формами микроорганизмов с помощью антибиотиков и химиопрепаратов на сегодняшний день весьма неэффективно. Исходя из этого нами проведен поиск альтернатив-

ных средств в борьбе с указанными бактериями с помощью вирусов бактерий – бактериофагов.

Для идентификации микроорганизмов применены различные селективно-дифференциальные среды, адсорбированные и специфические сыворотки. Проведен детальный бактериологический анализ 159-и свежевыделенных и музейных микроорганизмов по стандартным схемам, включающим посев на селективные и дифференциальные среды, микроскопию, окраску по методу Грама, определение биохимической активности и ферментативных свойств, реакции агглю-

тинации с различными сыворотками. Определена принадлежность штаммов к родам и видам.

Результаты опытов по изучению биохимических признаков и ферментативной активности диарейных микроорганизмов показали, что выделенные штаммы являются типичными представителями семейства *Eutegobacteriaceae* и не отличаются от таковых классических представителей.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. Т.Г. Чанишвили*

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДИАРЕЙНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Бурбугашвили Т.А., Голиджашвили А.О., Дзулиашвили М.Г., Габиташвили К.А., Гуния С.В.

*Союз “Биохимфарм”, А.О. “Биохимфарм”*

Для лечения диарейных инфекций в большинстве случаев назначают антибиотики или химиопрепараты [1]. Однако, желаемый эффект при использовании этих препаратов не всегда достигаем [2]. Иногда это происходит ввиду непереносимости пациентом лекарственного средства, или токсичности, как например метронидазол, после применения которого проявляется синдром, определяемый как диарейный и продолжающийся в течение 4-х недель после его прекращения [5,6]. Одной из актуальнейших проблем медицины на современном этапе является развитие на фоне применения антимикробных препаратов антибиотикоассоциированных диарей (ААД) [6,7,9-11] Как следствие антибиотикотерапии наблюдается алергизация больного, дисбактериоз и, что немаловажно, развитие антибиотикоустойчивых форм возбудителей заболевания [4,5]. Резистентные микроорганизмы, продолжая размножаться, приносят больше вреда, а антибиотики, признанные эффективными в борьбе против инфекционных заболеваний, теряют свое значение.

Применяемые в настоящее время в клиниках антибактериальные препараты неоднородны по механизму действия. На практике используются более 30-и групп различных препаратов, объединяющих свыше 200 антибиотиков.

Если картина заболеваний не очень ясна, больному назначается эмпирическое лечение, хотя предпочти-

тельнее целенаправленное, этиотропное, когда воздействие ведется непосредственно против установленного возбудителя. В повседневной клинической практике постановка бактериологического анализа затруднена, поэтому назначаются препараты с широким спектром действия или в неоправданных дозировках. В результате, селекционируются патогенные микроорганизмы с приобретенной или естественной резистентностью как к применяемым на тот момент антибактериальным препаратам, так и другим, обуславливая тем самым полирезистентность ко многим антибиотикам и химиопрепаратам.

Целью данного исследования явилось определение чувствительности диарейных микроорганизмов к антибиотикам.

**Материал и методы.** Для изучения антибиотикочувствительности свежевыделенных диарейных микроорганизмов в опыт были взяты 26 штаммов эшерихий – *E.coli* различных серовариантов, 42 штамма шигелл, из них 30 штаммов *Shigella flexneri* с 1 по 6 серологический тип и 12 – *Shigella sonnei* I и II фаз; 52 штамма *Salmonella* A,B,C,D,E групп.

Исследования проводили диск – диффузионным методом дисками, пропитанными различными антибиотиками фирмы Himedia Laboratories Pvt.



Таблица 1. Активность антибактериальных препаратов в отношении Salmonella

Группы салмонелл, кол-во шт.п.п.	Кол-во неактивных антибиот.	Кол-во слабоакт. антибиот.	Кол-во активных антибиот.	Кол-во высокоакт. антибиот.	% неакт. антибиот.	% слабоакт. антибиот.	% акт и высокоакт. антибиот.
Группа A Paratyphi A							
1	8	8	2	2	40	40	20
2	5	12	3	0	25	60	15
3	5	14	1	0	25	70	5
4	5	12	1	2	25	60	15
5	3	13	2	2	15	65	20
6	5	14	1	0	25	70	5
7	6	13	1	0	30	65	5
8	7	13	0	0	35	65	0
Группа B Paratyphi B							
9	2	14	4	0	10	70	0
10	3	16	1	0	15	80	5
11	2	14	3	1	10	70	20
12	2	18	0	0	10	90	0
13	3	17	0	0	15	85	0
14	3	13	4	0	15	65	20
S.typhimurium							
15	2	14	0	4	10	70	20
S. heidel Berg							
16	3	17	0	0	15	85	0
17	4	16	0	0	20	80	0
18	1	19	0	1	5	95	0
19	4	15	1	0	20	75	5
20	4	16	0	0	20	80	0
Группа C S.infantis							
21	6	13	1	0	30	65	5
22	4	16	0	0	20	80	0
23	9	11	0	0	45	55	0
24	5	14	1	0	25	70	5
25	7	13	0	0	35	65	0
Группа C S.newport							
26	3	16	1	0	15	80	5
27	6	14	0	0	30	70	0
28	9	11	0	0	45	55	0
29	5	15	0	0	25	75	0
30	6	14	0	0	30	70	0
31	7	13	0	0	35	65	0
Группа C S.suis							
32	4	14	2	0	20	70	10
33	4	14	1	1	20	70	10
Группа D S.dublin							
34	4	15	1	0	20	75	5
35	4	13	3	0	20	65	15
36	2	3	4	5	6	7	8
37	3	12	3	2	15	60	25
38	2	13	5	0	10	65	25
39	1	17	1	1	5	85	10
Группа E S.anatum							
40	2	15	1	2	10	75	15
Группа E S.newlands							
41	3	16	1	0	15	80	5
42	2	14	4	0	10	70	20
43	2	15	3	0	10	75	15
Группа C S.or-anienburg							
44	2	16	1	1	10	80	10
45	2	17	0	1	10	85	5
46	2	15	2	1	10	75	15
47	1	12	4	3	5	60	35
48	2	15	3	0	10	75	15
49	2	16	0	2	10	80	10
Группа D S.enteritidis							
50	1	19	0	0	5	95	0
51	2	18	0	0	10	90	0
52	1	18	1	0	5	90	5
53	3	16	1	0	15	80	5

Таблица 2. Активность антибактериальных препаратов в отношении *Shigella flexneri* и *sonnei*

№ п.п. шт. <i>Sh.flexneri</i> серотипы 1-6	Кол-во неактивных антибиотиков	Кол-во слабо активных антибиотиков	Кол-во активных антибиотиков	Кол-во высоко акт. антибиотиков	% неакт. антибиотиков	% слабо акт. антибиотиков	% акт. и высокоакт. антибиотиков
1	2	3	4	5	6	7	8
1	5	13	2	0	25	65	10
2	7	8	3	2	35	40	25
3	7	10	2	1	35	50	15
4	5	9	2	4	25	45	30
5	2	14	1	3	10	70	20
6	7	9	1	3	35	45	20
7	5	13	2	0	25	65	10
8	4	14	1	1	20	70	10
9	4	15	1	0	20	75	5
10	2	14	1	3	10	70	20
11	7	13	0	0	35	65	0
12	8	11	1	0	40	55	5
13	11	9	0	0	55	45	0
14	9	10	1	0	45	50	5
15	11	9	0	0	55	45	0
16	10	9	1	0	50	45	5
17	11	9	0	0	55	45	0
18	10	10	0	0	50	50	0
19	6	14	0	0	30	70	0
1	2	3	4	5	6	7	8
20	8	12	0	0	40	60	0
21	6	8	3	3	30	40	30
22	5	14	1	0	25	70	5
23	7	13	0	0	35	65	0
24	7	13	0	0	35	65	0
25	4	14	2	0	20	70	10
26	5	14	1	0	25	70	5
27	4	12	1	3	20	60	20
28	6	9	1	4	30	45	25
29	6	10	1	3	30	50	5
30	6	11	2	1	30	55	15
<b>Sh.sonnei I и II фазы</b>							
1	8	9	3	0	40	45	15
2	5	11	3	0	25	55	15
3	4	14	2	0	20	70	10
4	7	10	2	1	35	50	15
5	5	10	2	3	25	50	25
6	7	8	1	4	35	40	25
7	4	13	2	1	20	65	15
8	7	8	3	2	35	40	25
9	6	8	4	2	30	40	30
10	5	13	2	0	25	65	10
11	7	9	4	0	35	45	20
12	7	10	3	0	35	50	15

Согласно инструкции по применению дисков и для соблюдения стандартности опытов в качестве питательной среды применен агар Mueller – Hinton’a. В чашки Петри разливали по 25-30 мл расплавленного агара, после застывания на поверхность наносили 1 мл суспензии суточной исследуемой культуры, избыток удаляли пастеровской пипеткой. После кратковременного подсушивания чашек на газоне культуры раскладывали по 8 дисков, пропитанных антибиотиками.

Чашки выдерживали при 37°C, результаты учитыва-

ли спустя 16-18 часов инкубации путем измерения зон задержки роста микробов вокруг дисков, включая диаметр самого диска. Размер зон зависит от степени чувствительности возбудителя к данному антибиотику. Интерпретация зон задержки роста, согласно инструкции фирмы, в отношении тех или иных антибиотиков различна, так как зависит от чувствительности стандартного – тест штамма к ингибирующему действию антибиотика или химиопрепарата. Диски с различными антибиотиками содержат от 1 до 300 мкг препарата.

Таблица 3. Антибиотикограмма штаммов *Salmonella* в отношении антибактериальных препаратов

Группы антибиот.	Наименование антибиот.	Кол-во резист. штаммов	Кол-во слабо чувств. штаммов	Кол-во чувств. штаммов	Кол-во высоко чувств. штаммов	% резистентных штаммов	% слабо чувств. штаммов	% чувств. и высоко чувств. штаммов
Пенициллиновый ряд	Амоксициллин	4	48	0	0	7,7	92,3	0
	Ампициллин	5	47	0	0	9,6	90,3	0
	Пенициллин	36	16	0	0	69,2	30,8	0
Цефалоспорины	IV поколение	0	50	2	0	0	96,4	3,6
	III поколение	0	37	10	5	0	71,1	28,9
	II поколение	2	50	0	0	3,6	96,4	0
	I поколение	2	49	1	0	3,6	94,2	1,92
Хинолон I поколение	Налидиксовая кислота	2	49	1	0	3,6	94,2	1,92
Фторхинолоны	I поколение	0	19	19	14	0	36,5	63,5
	II поколение	2	39	9	2	3,6	75,0	21,4
Тетрациклиновый ряд	Тетрациклин	24	28	0	0	46,1	53,9	0
	Доксициклин	21	31	0	0	40,4	59,6	0
Макролиды	Эритромицин	36	16	0	0	69,2	30,8	0
Аминогликозиды	Стрептомицин	2	50	0	0	3,6	96,4	0
	Гентамицин	0	51	1	0	0	98,0	1,9
	Тобрамицин	1	46	5	0	1,9	88,5	9,6
Полимиксины	Полимиксин В	7	45	0	0	13,5	86,5	0
Карбапенемы	Имипенем	0	33	15	4	0	63,5	36,5
Линкосамиды	Линкомицин	48	4	0	0	92,3	7,7	0
Нитрофурановый ряд	Фуразолидон	0	51	1	0	0	98,1	1,9

Таблица 4. Антибиотикограмма штаммов *Shigella flexneri* в отношении антибактериальных препаратов

В зависимости от чувствительности возбудителя инфекции к данному антибиотику различают: резистентные, слабочувствительные, чувствительные и высоко – чувствительные микроорганизмы. Для изучения степени чувствительности диарейных штаммов были отобраны 19 антибиотиков, различных по химическому строению и 1 химиопрепарат сульфаниламидной группы нитрофуранового ряда – фуразолидон.

При подборе антибиотиков руководствовались, в основном, тем, какие препараты при лечении диареи, в частности, диареи путешественников, являются препаратами выбора и какие - альтернативными. Так, например,

при сальмонеллезной инфекции препаратами выбора являются фторхинолоны, цефалоспорины. При шигеллезной (дизентерии) – хинолон – налидиксовая кислота, фторхинолоны, азитромицин, при энтероколитах – цефалоспорины, аминогликозиды; при диарее путешественников – доксицилин из тетрациклинового ряда, фторхинолоны.

**Результаты и их обсуждение.** В таблицах 1-3 приведены результаты опытов по изучению активности антибиотиков в отношении диарейных бактериальных штаммов и их антибиотикочувствительность к некоторым группам антибактериальных препаратов (таблицы 4,5).

Таблица 5. Антибиотикограмма штаммов *Shigella sonnei*

Группы антибиотиков	Наименование антибиотика	Кол-во резист. штаммов	Кол-во слабо чувств. штаммов	Кол-во чувств. штаммов	Кол-во высоко чувств. штаммов	% резистент. штаммов	% слабо чувств. штаммов	% чувств. и выс. чув. штаммов
Пенициллиновый ряд	Амоксициллин	1	11	0	0	8,3	91,7	0
	Ампициллин	2	10	0	0	16,7	83	0
	Пенициллин	1	1	0	0	8,3	8,3	0
Цефалоспорины IV поколение	Цефепим	0	9	2	1	0	75	16,7
	Цефтриаксон	0	4	4	4	0	33,3	66,7
	Цефуроксим	3	9	0	0	25	75	0
	Цефалексин	0	12	0	0	0	100	0
Хинолон I поколение	Налидиксовая кислота	0	2	9	1	0	16,7	83
Фторхинолоны I поколение	Ципрофлоксацин	0	4	3	5	0	33,3	66,7
	Перфлоксацин	1	6	4	1	8,3	50	41,7
Тетрациклиновый ряд	Тетрациклин	11	1	0	0	91,7	8,3	0
	Доксицилин	12	0	0	0	100	0	0
Макролиды	Эритромицин	12	0	0	0	100	0	0
Аминогликозиды	Стрептомицин	8	4	0	0	66,7	33,3	0
	Гентамицин	0	12	0	0	0	100	0
	Тобрамицин	0	12	0	0	0	100	0
Полимиксины	Полимиксин В	5	6	1	0	41,7	50	8,3
Карбапенемы	Имипенем	0	3	8	1	0	25	75
Линкосамиды	Линкомицин	11	1	0	0	91,7	8,3	0
Нитрофурановый ряд	Фуразолидон	0	12	0	0	0	100	0

Анализируя данные таблиц можно заключить, что активность 20-и антибактериальных препаратов как в отношении 52-х штаммов сальмонелл, так и 42-х штаммов шигелл довольно низка, еще более низок процент антибиотиков, проявляющих высокоактивное действие, в том числе и тех, которые рекомендованы в качестве препаратов выбора. Суммарный максимальный процент действия как активных, так и высокоактивных находится в пределах от 0 до 20-25, исключение составляет только один штамм из сальмонелл, в отношении которого было зарегистрировано действие 35% антибиотиков с высокой активностью. Что касается действия антибиотиков на дизентерийные (*Shigella*) штаммы, картина несколько иная, хотя общий процент активных и высокоактив-

ных антибиотиков также колеблется от 0 до 30, тем не менее, нулевое действие выявлено всего на 9 штаммах (21,5%) в отличие от *Salmonella*, где в 34,6% антибиотики не проявляли высокой активности. Абсолютно не проявляли антимикробного действия в отношении *Salmonella* от 5 до 40%, в случае с *Shigella* - от 10 до 55% антибиотиков.

В таблицах 5-7 приведены данные антибиотикограмм *Salmonella*, *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*. Среди сальмонелл наиболее чувствительными оказались 63,5% штаммов из 52-х к антимикробному действию ципрофлоксацина и 46,6% к имипенему. Практически полностью резистентны к линкомицину (92,3%), резистент-



ность в отношении пенициллина и эритромицина составляет 69%.

Основную группу составляют штаммы, относящиеся к категории слабочувствительных к антибиотикам, которая соответствует 50-98% за некоторыми исключениями.

Аналогичны данные по возбудителям дизентерии (*Shigella*). В данном случае микроорганизмы проявляли 100% резистентность к антибиотикам тетрациклинового ряда, макролидам, пенициллину, линкомицину. Наиболее чувствительными *Shigella flexneri* были к ципрофлоксацину и имипенему (по 46%), а из *Shigella sonnei* к цефтриаксону и ципрофлоксацину – по 66% штаммов.

Проведенные нами исследования дают основание для создания более эффективных и безвредных средств при лечении диарейных инфекций, какими являются бактериофаговые препараты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасий И.А. Острые инфекционные диареи, алгоритмы ведения пациентов. Ж. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология 2006; 6: 50-54.

2. Безручка С. Интернетпортал: www.health-ua.com

3. Бенниш М. Лечение бактериальных диарей. Ж. Клиническая микробиология и антимикробная терапия 2000; 2 (2): 57-60.

4. Ерохин И.А., Шляпников С.А. и соавт. Псевдомембранозный колит и кишечный сепсис – следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1997; 156 (2): 108-111.

5. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. М., 1991.

6. Парфенов И.А., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Consilium – medicum. Приложение 2002.

7. Мостовой Ю.М., Алексеева И.П. – Антибиотикоассоциированные диареи. Интернетпортал: www.health-ua.com

8. Ющук Н.Д., Еремушкина Я.М. Основные принципы лечения острых кишечных инфекции. Фармацевтический вестник 2004; 8.

9. Bartlett J.G. Antibiotic – associated diarrhea. N.Eng. J. Med. 2002; 346: 334-339.

10. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *C. difficile* associated diarrhea and colitis. Am. J. Gastroenterology 1997; 52: 739-750.

11. Wistrom J., Northy S. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients a prospective study. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47: 48-50.

#### SUMMARY

#### STUDY OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF DIARRHEAL MICROORGANISMS

Burbutashvili T., Golidjashvili A., Dzuliashvili M., Gabitashvili K., Gunia S.

Union “Biochimfarm”, JSC “Biochimfarm” Tbilisi, Georgia

As it was shown previously, detailed bacteriological analyses of 159 strains, among them museum and newly isolated strains of diarrheal patients from various clinics and bacteriology laboratories of Tbilisi was carried out.

Study of antibiotic susceptibility of 52 strains of *Salmonella* groups A, B, C, D, E and 42 *Shigella* strains, among them 30 *Shigella flexneri* and 12 *Shigella sonnei* strains to 20 antibiotics and 1 chemical preparation was performed. 63% of *Salmonella* strains were susceptible to ciprofloxacin and 46% to imipenem and virtually all strains-about 93% were resistant to lincomycin. Resistance to penicillin and erythromycin reaches to 69%. About

100% resistance of *Shigella* dysentery pathogen to antibacterial preparations of tetracycline group, macrolides, penicillin, lincomycin was determined. It was established that ciprofloxacin and imipenem revealed the highest antibacterial activity to dysentery pathogen (*Shigella flexneri*) (46% of strains correspondingly). Ceftriaxone and ciprofloxacin were active to 66% of *Shigella sonnei* strains. Virtually all studied strains revealed total resistance to antibacterial activity of chemical preparation – furazolidone.

**Key words:** microorganisms, shigella, salmonella, diarrhea, antibiotics, antibiotic resistance.

#### РЕЗЮМЕ

#### ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДИАРЕЙНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Бурбуташвили Т.А., Голіджашвілі А.О., Дзуліашвілі М.Г., Габіташвілі К.А., Гунія С.В.

Союз “Биохимфарм”, А.О. “Биохимфарм”

Проведен детальный бактериологический анализ 159 штаммов, в том числе музейных и свежeweделенных, от диарейных больных из клиник и бактериологических лабораторий г. Тбилиси.

Изучена антибиотикочувствительность 52-х штаммов *Salmonella* групп А,В,С, D,Е и 42-х штаммов *Shigella*, в том числе 30-и штаммов *Shigella flexneri* и 12-и – *Shigella sonnei* к 20-и антибиотикам и 1-му химиопрепарату. Среди сальмо-

нелл 63% штаммов оказались чувствительными к антимикробному действию цiproфлоксацина и 46% к имипенему и выявили практически полную резистентность к линкомицину – до 93%. Резистентность в отношении пенициллина и эритромицина достигает 69%. Установлена 100 процентная резистентность возбудителей дизентерии (*Shigella*) к взятым в опыт антибактериальным препаратам тетрациклинового ряда, макролидам, пенициллину, линкомицину. Наиболее активным антибактериальным действием в отношении воз-

будителей дизентерии (*Shigella flexneri*) отличались цiproфлоксацин и имипенем (по 46% штаммов) и цефтриаксон и цiproфлоксацин, которые подавляли рост 66% штаммов *Shigella sonnei*. Выявлена практически полная резистентность проверенных штаммов к антибактериальному действию химиопрепарата фуразолидона.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. Т.Г. Чанишвили*

---

## ВЛИЯНИЕ ПЛАФЕРОНА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВЫХ РАН III–IV СТЕПЕНИ

**Вадачкория Е.О., Иашвили Б.П., Беликов Ю.Н., Мацаберидзе Г.Ш., Суджашвили Л.Т.**

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

Ожоги продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре общего травматизма [2]. Изменение общей концепции лечения глубоких ожогов, разработка и внедрение методов раннего хирургического лечения ожоговых ран определили некоторую тенденцию к снижению смертности обожженных, которая остается еще достаточно высокой и требует разработки новых подходов, позволяющих обеспечить уменьшение неблагоприятных исходов ожоговой болезни [5,6]. По мнению многих авторов, ожоговую болезнь следует рассматривать как иммунодефицитное состояние, при котором отмечается раннее и продолжительное снижение неспецифической иммунологической защиты. Ситуация осложняется тем, что иммунный ответ протекает на фоне острейшего дефицита энергетических и пластических ресурсов [1,7,8]. На этом фоне бактериальная инфицированность ожоговых ран значительно усугубляет тяжесть течения ожоговой болезни. В связи с этим в тактике ведения ожоговых больных значимое место занимает терапия ожоговой болезни, раннее закрытие или ускорение сроков эпителизации раневой поверхности для снижения ее инфицированности и интоксикации. Иммунотерапию, направленную на восполнение конкретных факторов, следует отнести к способам патогенетического лечения ожоговой травмы. Следовательно, применение в терапии ожоговых больных иммунокорректирующих препаратов обеспечивает оптимальную защиту организма от травматической агрессии, что в значительной степени улучшает репаративные процессы в организме и существенно сказывается на результатах лечения.

С учетом вышеперечисленного, в решении проблемы профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у пациентов с ожоговой травмой важное место занимает введение новых методов иммунотерапии. Одним из средств, обладающих выраженным не только иммуномодулирующим, но и антиоксидантным дезинтоксикационным эффектами, является отечественный препарат плаферон. Известно, что этот препарат способен оказывать положительное воздействие и на метаболизм клетки, особенно в условиях ее гипоксии [3,4]. Однако, возможности применения плаферона в комбустиологии изучены недостаточно.

Целью исследования явилось изучить влияние препарата плаферон на процесс заживления ожоговой раны в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперименты были проведены на 30-и крысах породы Wistar (самки, масса тела 220-250 г). Под эфирным наркозом всем животным наносили дозированные ожоги на депилированную кожу поясничного отдела площадью 300 мм<sup>2</sup> с температурой ожоговой поверхности – 135-137°C и экспозицией 10 сек. В зависимости от метода посттравматического лечения животные были разделены на 3 равные группы: I группа (контрольная) - лечение не проводилось, II группа - проводилось только местное лечение кремом дермазин в дозе 100 мг/кг. III группа - все животные получали комплексное лечение: 1 раз в сутки внутримышечно вводился плаферон в дозе 0,06 мг/кг (разовая доза плаферона для человека 2UE, что эквива-

лентно, 0,8 мг белкового вещества (по паспорту препарата), в пересчете на 1 кг массы тела она составляет, в среднем, 0,012 мг/кг. Учитывая острый характер моделируемой патологии нами была использована пятикратная доза, составившая 0,06 мг/кг); местно применяли крем дермазин в дозе 100 мг/кг. Лечение начинали сразу после термического воздействия и продолжали в течение 30-и суток. Во время эксперимента регистрировали общее состояние и поведение животных. Оценка заживления ран проводилась по системе, учитывающей грануляцию, эпителизацию, остаточный некроз, экссудацию и планиметрическое измерение на 2-ые, 5-ые, 10-ые, 15-ые, 20-ые, 25-ые и 30-ые сутки после получения термической травмы.

После окончания эксперимента всех животных умерщвляли передозировкой диэтилового эфира и брали образцы тканей с ожоговой поверхности для проведения патоморфологических исследований; материал фиксировали в 10% нейтрализованном растворе формалина для изготовления парафиновых срезов толщиной 5-7 мкм. Для получения постоянных микропрепаратов срезы после депарафинирования окрашивали гематоксилин-эозином и заключали в пихтовый бальзам под покровные стекла. Полученные патоморфологические данные исследуемых групп сравнивали с данными контрольных животных.

**Результаты и их обсуждение.** В процессе исследования было установлено, что под влиянием термического воздействия у крыс всех подопытных групп развился ожог кожи III-IV степени. В ближайшие 2-3 дня после травмы животные были вялыми и адинамичными, отказывались от корма и потеряли в весе до 10-15 % первоначальной массы тела.

Степень морфологических изменений ожоговой поверхности у животных подопытных групп на 5-10-ые сутки наблюдения была неоднородной. Наибольшие некротические изменения были отмечены в контрольной группе. К 30-ым суткам после травмы визуально и планиметрически ожоговые раны в этой группе мало отличались от таковых на 15-25-ые сутки. Наименее выраженные изменения имели место у крыс, получавших лечение плафероном и дермазином. У животных этой группы отмечалось ускоренное, по сравнению с контролем, заживление ожогов, а у отдельных крыс уже к 25-ым суткам после нанесения травмы наблюдалось полное закрытие раны с образованием нежного рубца. У крыс, получавших лечение только дермазином, заживление ожоговой раны протекало заметно медленнее. К 25-ым суткам после травмы рана уменьшилась лишь на 50-60% от исходной (таблица).

Таблица. Сопоставление площади заживления ожоговых ран в зависимости от метода лечения (в % исходного состояния)

Сутки после травмы	площадь закрывшейся ожоговой раны		
	I группа (n=10)	II группа (n=10)	III группа (n=10)
5-ые	0	5,2±0,3	7,1±1,2
10-ые	3,2±0,4	21,8±4,8	28,4±5,3
15-ые	18,4±2,6	36,5±5,1	49,7±6,2
20-ые	31,6±4,2	57,4±6,2	76,5±7,4
25-ые	42,3±6,1	68,6±7,2	84,3±4,8
30-ые	56,7±5,8	77,3±6,3	94,2±6,8

Результаты микроскопических исследований тканей в месте ожога на 30-ые сутки после травмы у животных всех исследуемых групп также существенно различались. В контрольной группе наблюдались трофические изменения с отдельными участками некрозов, связанные со спазмом мелких сосудов и их сдавливанием экссудатом. В местах отторжения струпа, помимо отсутствия верхних слоев кожи, имели место повреждение шиповидного и базального слоев покровного эпителия, луковиц волосяных фолликулов, экзокринных и апокринных желез, отмечалось нагноение раны. У животных, леченных плафероном и дермазином, на этом этапе исследований отмечались явные признаки уменьшения воспаления и активация репаративных процессов. Микроскопически наблюдалась диффузная, слабовыраженная инфильтрация грануляционной ткани с достаточно ощутимым количеством коллагеновых волокон и тонкостенных сосудов. В отдельных наблюдениях выявлялись очаги мелкоочечной эпителизации.

На этом же этапе исследования у крыс, получавших лечение только препаратом дермазин, на поверхности ран присутствовали остатки струпа в виде фиброзно-лейкоцитарного слоя, под которым располагалась грануляционная ткань со слабовыраженной диффузной инфильтрацией лимфоидными и гистиоцитарными элементами, упорядоченным ходом слабофуксинофильных коллагеновых волокон. Грануляционная ткань заживающей раны характеризовалась преобладанием клеточных элементов над коллагеновыми волокнами.

Подводя итоги проведенного исследования, следует заключить, что установлено стимулирующее влияние плаферона на репаративные процессы в ожоговой ране. Улучшение процесса заживления в группах, лечившихся плафероном, было однозначным. Приведенные экспериментальные данные указывают на то, что системное использование плаферона в комплексе с местным применением препарата дермазин сразу после ожого-

вой травмы и в последствии (ежедневно, однократно, в течение 30-и суток) заметно ослабляет вероятность развития тяжелых некротических и инфекционных процессов в ране и ускоряет заживление глубокого ожога.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антелава А.В., Сукоян В.Г., Чикобава Е.А. Оценка эндотоксикации в условиях редуцированного кровообращения в кожном лоскуте. Матер. X Российского Национального конгресса "Человек и лекарство". М., 2003: 667.
2. Вазина И.Р., Верещагина Э.С., Бугров С.Н. Ранний сепсис и полиорганная недостаточность. Тезисы докладов конф.: "Актуальные проблемы травматологии и ортопедии." Ниж. Новгород, 2001: 18-21.
3. Имедидзе Э.А., Зоров Д.Б., Дадияни Л.Н. и др. Изучение механизмов действия плаферона на энергетику клетки. Плаферон. Сборник трудов. Изд-во "Мецниереба": 1995: 13-18.
4. Накашидзе И.М. Морфофункциональные изменения в различных органах при китических состояниях травматического генеза и влияние на них плаферона ЛБ. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Тб., 2003: 240.
5. Повстаной Н.Е. Состояние помощи больным с термическими повреждениями и их последствиями в Украине. Матер. XX съезда хир. Украины. Тернополь, 2002: 534-536.
6. Таран В.М. Раннее хирургическое лечение обожженных. Госпитальная хирургия, 1999; 4: 72.
7. Хунафин С.Н., Зинатуллин Р.М. Миронов П.И. и др. Профилактика гнойно-септических осложнений термических ожогов. Эл. Ж. Комбустиология, 2005: 22-23.
8. Шаронова Е.А., Бодун Р.Д. Иммунологические аспекты эффективности лечения ожоговых ран с использованием аутокератиноцитов. Комбустиология. 2005: 24-25.
9. Durmishidze N., Bakhtashvili V. et al. - The effect of plaferon on immunological indications in patients with rheumatic diseases. Intern. J. Immunorehabilitation, 1994; 17.
10. Metreveli D., T.Chikovani, A. Bakhtasvili, V. Bakhtasvili - Treatment of Diabetic Peripheral polyneuropathy by Plaferon LB. 15-th Intern. Diabetes Federation Congress. Kobe, 1994: 19.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF THE PLAFERON ON HEALING OF BURNED WOUNDS OF III - IV DEGREES

Vadachkoria E., Iashvili B., Belikov J., Matsaberidze G., Sujashvili L.

*Research-Practical Center of Thermal Defects and Plastic Surgery, Tbilisi, Georgia*

The purpose of the given work was studying influence of a preparation Plaferon on the process of healing burned wounds. Experiments was carried out on 30 rats Wistar (the mass of body 220-250 g), that was divided into 3 groups: 1st group (control) -burns without treatment, 2nd group - treatment only with Dermazin, 3rd group - treatment with Dermazin and Plaferon.

As a result of the burn wound modeling, it is established that under the effect of the thermal interaction the rats of all experimental groups had severe burns of the skin of III degree.

After 5-10 days of observation the degree of necrotic changes in the burn surface in animal experimental groups was different. They were least expressed in the rats, that obtained treatment by Plaferon and Dermazin; further in increasing order of magnitude was located the group of the rats, that obtained treatment only by Dermazin. The greatest necrotic changes were noted in control animals. With a morphological study of wound defects with the treatment of Plaferon and Dermazin for 30 days in most of rats was noted the epithelization of the wounds. The rats, that obtained the treatment of the burns only by preparation of Dermazin, on the surface of wounds had the remainders of scab in the form the fibrous- leukocyte layer, under which was located granulating cloth with the regulated motion of weakly-fuxinophilous collagenic fibers.

Summing up studying of influence Plaferon on healing of severe thermal burn of the skin in rats, it should be noted, that application of Plaferon together with drawing of preparation Dermazin on burned surface right after burning traumas daily, unitary, within the next 30 days noticeably weakens development of severe necrotic processes and accelerates healing of the burn.

**Key words:** burn wound, plaferon, cytokines, burned skin.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ПЛАФЕРОНА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВЫХ РАН III-IV СТЕПЕНИ

Вадачкория Е.О., Иашвили Б.П., Беликов Ю.Н., Мацаберидзе Г.Ш., Суджашвили Л.Т.

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

Ожоговую болезнь следует рассматривать как иммунодефицитное состояние на фоне острейшего дефицита энергетических и пластических ресурсов. Целью исследования явилось в экспериментальных условиях изучить влияние препарата плаферон на процесс заживления ожоговой раны.

Крысам Wistar (самки, масса тела 220-250 гр.) наносили дозированные ожоги площадью 300 мм<sup>2</sup>. Все животные (n=30) были разделены на 3 равные группы: I группа (контрольная) - лечение не проводилось, II группа - проводилось только местное лечение кремом дермазин в дозе 100 мг/кг. III группа - один раз в сутки внутримышечно вводился плаферон в дозе 0,06 мг/кг, местно - дермазин (100 мг/кг). Лечение начинали сразу после термического воздействия и продолжали в течение 30-и суток. Состояние ран оценивали планиметрически и патоморфологически на 2-ые, 5-ые, 10-ые, 15-ые, 20-ые, 25-ые и 30-ые сутки после получения термической травмы. Наибольшие некротические изменения были выявлены в контрольной группе. Наименее выраженные имели место у крыс, получавших лечение плафероном и дермазином. У животных этой группы воспаление носило слабо выраженный характер, отмечалось ускоренное, по сравнению с другими группами, заживление ожогов. К 25-ым суткам в ранах микроскопически наблюдалось достаточно осязаемое количество коллагеновых волокон и тонкостенных сосудов, выявлялись очаги мелкоочечной эпителизации, у отдельных животных отмечалось полное закрытие раны с образованием нежного рубца. В контрольной группе имели место



выраженные трофические изменения с повреждением всех слоев кожи и нагноением раны.

В результате проведенного исследования, установлено стимулирующее влияние плаферона на репаративные процессы в ожоговой ране. Препарат в комбинации с кремом дер-

мазин существенно ослабляет вероятность развития тяжелых некротических и инфекционных процессов в ране и ускоряет заживление глубокого ожога.

*Рецензент: д.м.н.Г.Г. Симонишвили*

---

## КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ КОЖИ

Вадачкория Е.О., Иашвили Б.П., Мацаберидзе Г.Ш., Беликов Ю.Н., Бенашвили Л.Г.

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

Липидная перекисидация - хорошо известный механизм клеточного повреждения, который приводит к деструкции липидов мембран, продукции липидных пероксидов и их метаболитов [1]. Процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ) протекают в организме постоянно. В нормальных условиях не менее 5% всех переносимых по дыхательной цепи электронов идет на образование супероксида, перекиси водорода, гидроксильных радикалов. При стимуляции фагоцитов генерация токсических кислородсодержащих метаболитов резко возрастает. Система нейтрофильного продуцирования оксидантов предназначена для локализации очага воспаления, однако, чрезвычайно реакционные радикалы проникают в окружающие неповрежденные ткани и реагируют с фосфолипидами мембран, сульфгидрильными группами белков и т.д. Модификация мембраны переходит в стадию разрыхления, вызывая повышение проницаемости, а далее процесс приводит к полной ее деструкции и гибели клетки. Считается, что системное повышение ПОЛ является пусковым механизмом реакции адаптации на стресс любого генеза (воспаление, гипоксия, травма и т.д.). При этом происходит достаточно быстрое истощение антиоксидантного потенциала.

Цитокины - это низкомолекулярные белковые регуляторные вещества, продуцируемые клетками и способные модулировать их функциональную активность. При физиологическом состоянии, в норме спектр их узок, но при стрессе, воспалении, повреждении, опухолеобразовании и др. расширяется количественный и качественный состав цитокинов, обладающих как местной, так и дистантной (гормональной) активностью. Лекар-

ственные препараты на основе цитокинов нашли применение в лечении больных злокачественными образованиями, аплазией кроветворения, различными видами иммунопатологии [2]. Известны случаи применения индивидуальных цитокинов с целью регуляции заживления ран в эксперименте при воздействии ИЛ-1 [3]. Положительные результаты получены при лечении трофических язв и инфицированных ожоговых ран мазью, содержащей интерфероны. Теоретическим обоснованием локальной иммунокоррекции послужили данные последних лет о цитокинах, как об единой системе регуляции функции клеток организма полипептидными молекулами, контролирующими рост, дифференцировку и функциональную активность клеток различной тканевой принадлежности, включая фибробласты, остеокласты, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, клетки нервной ткани [4-6].

Цель исследования - изучить возможности применения плаферона в качестве средства ранней реабилитации при локальном термическом ожоге кожи.

**Материал и методы.** Экспериментальные исследования выполнены на 48-и белых беспородных крысах-самках массой 150-180 гр. Животные содержались в стандартных условиях вивария по 10 особей в клетке. Рацион крыс состоял из стандартного гранулированного корма, который они получали 1 раз в сутки. За 24 часа до эксперимента кормление животных, находившихся на свободном водном режиме, прекращали. Животные были разделены на две равные группы, по 24 в каждой. Первая группа включала животных с моделью ожоговой раны, у которых не проводили лечения, во второй

группе находились животные с моделью ожоговой раны, которым вводили плаферон. Моделирование производилось посредством полуавтоматической установки, с помощью которой на депилированную кожу поясничного отдела крыс наносили дозированные ожоги площадью 300 мм<sup>2</sup> с температурой ожоговой поверхности – 135-137°C и длительностью экспозиции 10 сек.

Введение плаферона производили внутримышечно, ежедневно, однократно в пятикратной дозе из расчета 0,012 мг/кг.

Определение показателей свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы проводилось путем регистрации интенсивности индуцированной биофлуоресценции в плазме крови с помощью биофлуориметра БХЛ-06 (Россия), используя модельную систему - 2% раствор перекиси водорода и 0,05 mM раствор сульфата железа. Данный метод позволяет, оценивать интенсивность генерации продуктов ПОЛ, общую активность радикальных окислительных процессов и антиокислительную активность биосубстратов, а при необходимости - узкоспециализированно вычленять отдельные звенья изучаемых систем.

Для определения уровня свободных радикалов в лабораторных условиях отбирались образцы крови из капилляров. В качестве интегрального показателя активности процессов ПОЛ определяли содержание в сыворотке крови (по Каган В.Е) малонового диальдегида (МДА) [5]. Степень прооксидантной активности сыворотки выявляли биофлуоресцентным методом оценки ее лейкоцитмодулирующей активности (ЛМА). Совокупную антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови определяли биофлуоресцентным методом по интенсивности и скорости расщепления 3% перекиси водорода [8]. Методом Taylor S.L. фиксировали содержание в сыворотке крови жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ). Мочевую кислоту крови определяли ферментативным колориметрическим тестом. Полученные данные были обработаны на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office, Statistica 6, с использованием критериев Стьюдента. Достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

Фиксацию образцов ткани проводили 12% раствором нейтрального формалина и жидкостью Карнуа. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином по Маллори, по Нисселю толлуидиновым синим, по Ван-Гизон и по Эйнарсону.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась при помощи методики учета работы, выполненной животным при беге на тротбане [10]. Перед началом эксперимента был проведен отбор животных с исключением

агрессивных; остальные были подвергнуты предварительной тренировке на протяжении 3-х дней. Критерием наступления утомления являлся момент, когда животное отказывалось продолжать бег, несмотря на электрическое раздражение. За сутки до введения токсиканта регистрировались фоновые значения. Последующая динамика показателя физической работоспособности оценивалась на 1-е, 3-и, и 5-е сутки после травмы и выражалась в процентах от исходных значений.

Для оценки состояния условно-рефлекторной деятельности (УРД) у животных в каждой группе вырабатывался условный рефлекс активного избегания плавания, заключающийся в воспитании у крыс навыка выхода из воды на "сушу" и контроль времени латентного периода до ожога, а также на 1-ые, 3-и, и 5-ые сутки после введения плаферона.

Для забора исследуемого материала животные выводились из опытов в различные сроки эксперимента, для этого их помещали в эксикатор, давая животным вдыхать летальную дозу паров этилового эфира.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке состояния условно-рефлекторной деятельности и показателей толерантности животных к физической нагрузке выявлена следующая динамика: через сутки после ожога наблюдалось достоверное увеличение времени латентного периода выхода из воды в 5 раз по сравнению с фоновыми показателями. Нормализация зафиксирована к исходу 5-х суток эксперимента (диаграмма 1), наряду с этим толерантность к физической нагрузке через сутки от моделирования ожога была ниже исходных значений в 3 раза. По прошествии 3-х суток сохранялось снижение работоспособности и даже спустя 5 суток толерантность к физической нагрузке была значимо ниже исходного значения в 1,2 раза.

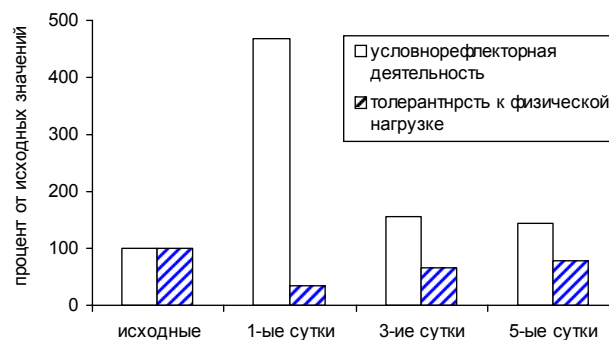


Диаграмма 1. Динамика условно-рефлекторной деятельности и толерантности к физической нагрузке в группе лабораторных животных с экспериментальным ожогом без лечения

Динамика лабораторных параметров оксидативного стресса проявлялась активацией процессов свободно-

радикального окисления (СРО) и снижением АОА через сутки после нанесения ожога. К исходу 5-х суток эксперимента сохранялась повышенная прооксидантная активность по сравнению с фоновыми показателями, а уровень АОА соответствовал исходным значениям (диаграмма 2). Выявленные нарушения функционального состояния сопровождались повышением интенсивности свободнорадикальных процессов и снижением антиоксидантной активности, что свидетельствует о целесообразности фармакологической

коррекции оксидативного стресса. Динамика показателей оксидативного стресса свидетельствовала об активации процессов свободнорадикального окисления и снижении АОА спустя двое суток после ожога. На фоне лечения плафероном отмечалось достоверное снижение интенсивности СРО и повышение АОА к 3-м суткам после ожога. На 5-ый день эксперимента зарегистрирован подъем прооксидантной активности по сравнению с 3-ми сутками, что, вероятно, объясняется прекращением введения плаферона.

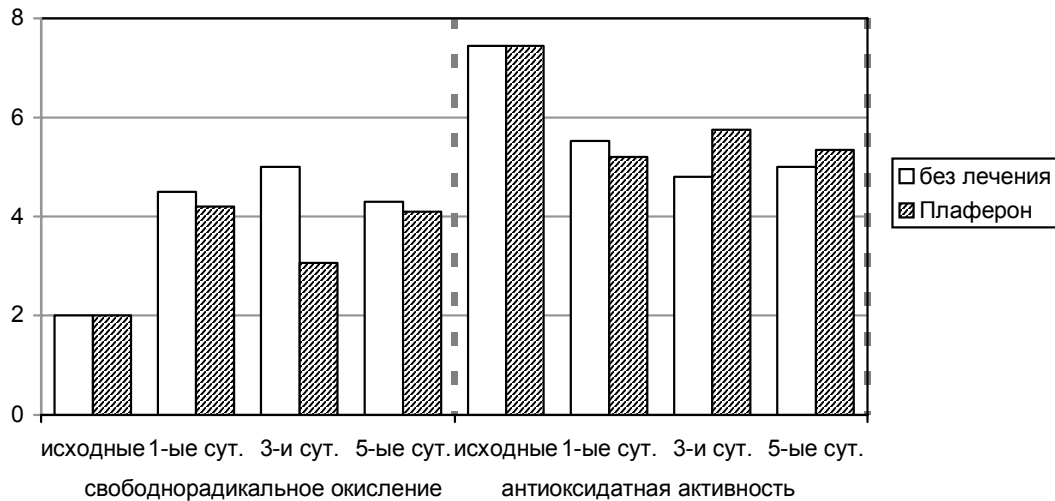


Диаграмма 2. Динамика интегральных показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности в сыворотке лабораторных животных с локальным ожогом кожи

Положительный эффект применения плаферона в лечении ожога был подтвержден результатами сравнительного морфологического исследования. При применении плаферона, уже спустя 2 часа после его введения гипераргирофильные нейроны с варикозно измененными отростками выявлялись в значительно меньшем количестве, а карнопикноз и разрушение ядра, в среднем, в 10 раз реже, чем у животных контрольной группы.

В последующие сроки наблюдения повреждение структурных элементов ЦНС носило менее выраженный характер и развивалось более низкими темпами. Во всех клетках сохранялись, как минимум, инициальные дендриты, а в большинстве случаев дендритные разветвления аргирофильных и варикозно измененных отростков были сохранены в отличие от состояния нейроцитов животных без лечения, клетки которых были округлыми, резко аргирофильными, сморщенными и полностью лишены отростков.

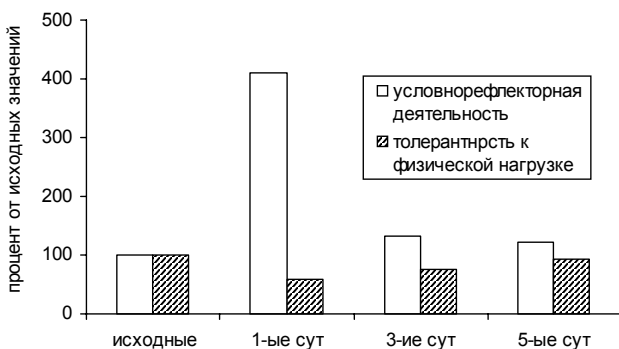


Диаграмма 3. Динамика условно-рефлекторной деятельности и толерантности к физической нагрузке в группе лабораторных животных с экспериментальным ожогом и введением плаферона

Таким образом, можно заключить, что даже локальная термическая травма сопровождается явными признаками оксидативного стресса с активацией процессов свободнорадикального окисления и снижением антиоксидантной активности уже через сутки после нанесения ожога. Применение плаферона способствует снижению интенсификации оксидативного стресса и улучшает функциональные возможности организма обожженных животных (физическую работоспособность и функциональное состояние ЦНС), коррелируемые с уровнем оксидативного стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Жибица Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб: ИКС «Фолиант», 2000: 200.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммунология 1995; 1: 4-7.
3. Rapolle D. et al. Science 1988; 241: 708-712.
4. Saunder D., Killian P., McLane J. Lymphokine Res. 1990; 9 (4): 465 - 473.
5. Suzuki Y.J., Forman H.J., Sevanian A. Free Radical Biol. Med. 1996; 22 (1/2): 269-285.
6. Harry A., Cynamon J., Nevin Isenberg and Co H. Nguen. Erythrocyte malon dialdehyde release in vitro: a functionfk measure of vitamin E status Clinica Chimica Acta 1985; 151: 169-176.
7. Владимирюв Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972: 252.
8. Владимирюв Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Сер. Биофизика 1991; 29.
9. Taverna R.D., Langdon R.G. Glucose transport in white erythrocyte ghost and membrane \_derived vesicles. Biochim. et Biophysica Acta 1973; 298: 422-428.
10. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1994: 208.
11. Плужников Н.Н., Магира В.Ф. Легеза В.И., Сосюкин А.Е. Экспериментальная оценка противолучевой активности антиоксидантов в условиях их комплексного применения. Матер. Российской науч. конф. "Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности", 11-12 октября 2001 г. СПб.: ВМедА, 2001: 409-410.
12. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемиллюминесценции для оценки свободно-радикальных реакций в биологических субстратах. Межвузовский сборник: Биохимия и биофизика микроорганизмов. Горький, 1983: 179-183.
13. Буреш Я., Бурешова О. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Пер. с англ. М.: Высшая школа; 1990: 378.
14. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки. Фармакология и токсикология 1978: 497-502.
15. Аксенов И.В. Применение актопротекторов в комплексном лечении острых экзогенных отравлений карбофосом, дихлорэтаном и этиленгликолем. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1996: 24.
16. Wiseman H., Halliwell B. Biochem. J. 1996; 313 (1): 17-29.

## SUMMARY

### CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN THE EXPERIMENTAL THERMAL BURN OF THE SKIN

Vadachkoria E., Iashvili B., Matsaberidze G., Belikov J., Benashvili L.

*Research-Practical Centre of Thermal Defects and Plastic Surgery, Tbilisi, Georgia*

The white breedless rats have been investigated in conditional reflex activity restoration dynamics, exercise tolerance and prominence of oxidative stress after local burn injury of skin and

effectiveness of Plaferon use, administered in the first three days after burn injury modeling. One day before administration the background values and the following dynamics of indexes on the first, third and fifth days were recorded.

Tolerance exercise has been much higher in the group of animals receiving the Plaferon during the whole period of observation, but the prominence of oxidative stress has been lower than in the group of animals receiving no treatment.

The use of the Plaferon has resulted in the improvement of the functional condition of animals, correlated with the level of oxidative stress change indexes.

**Key words:** thermal burn, oxidative stress, burned wound.

## РЕЗЮМЕ

### КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ КОЖИ

Вадачкория Е.О., Иашвили Б.П., Мацаберидзе Г.Ш., Беликов Ю.Н., Бенашвили Л.Г.

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

Цель исследования - изучить возможности применения плаферона в качестве средства ранней реабилитации при локальном термическом ожоге кожи.

Экспериментальные исследования выполнены на 48-и белых беспородных крысах-самках массой 150-180 гр.

При оценке состояния условно-рефлекторной деятельности и показателей толерантности животных к физической нагрузке выявлена следующая динамика: через сутки после ожога наблюдалось достоверное увеличение времени латентного периода выхода из воды в 5 раз по сравнению с фоновыми показателями. Нормализация зафиксирована к исходу 5-х суток эксперимента. На фоне лечения плафероном отмечалось достоверное снижение интенсивности свободнорадикального окисления и повышение антиоксидантной активности к 3-м суткам после ожога. Положительный эффект применения плаферона в лечении ожога был подтвержден результатами сравнительного морфологического исследования. При применении плаферона уже спустя 2 часа после его введения гипераргирофильные нейроны с варикозно измененными отростками выявлялись в значительно меньшем количестве, а кариопикноз и разрушение ядра, в среднем, в 10 раз реже, чем у животных контрольной группы. Таким образом, можно заключить, что применение плаферона способствует снижению интенсификации оксидантного стресса и улучшению функциональных возможностей организма обожженных животных (физическую работоспособность и функциональное состояние ЦНС), коррелируемые с уровнем оксидативного стресса.

*Рецензент: д.м.н. Г.Г. Симонишвили*



## EFFECT OF MULTIPLE GENERALIZED SEIZURES ON THE WAKEFULNESS - SLEEP CYCLE

Koridze M., Papashvili G., Barbakadze M.

*Статья представлена действ. членом АМН Грузии, проф. Г.Л. Бекая*

*Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia*

Early clinical studies have shown that sleep is a favorable background for the development of seizures. The sensitivity of the brain to generalized seizures (GSs) during sleep was confirmed by the EEG method. The close relationship between sleep and epilepsy led some authors studying this problem to adopt a special term- sleep epilepsy.

The study of the relationship between sleep and epilepsy involves two aspects: a) the effect of sleep on the epileptic EEG activity of the brain and b) the effect of sleep on the structure of the SWC. According to some evidence [1,7] optimal phase for the production of GSs is slow wave sleep (WSC). However, some authors [5] have shown that EEG epileptic activity arises predominantly during paradoxical sleep (PS).

Interesting data in this respect have been found in animals with a chronic epileptic focus. Depending on the location of the epileptic focus, different effects have been described: shortening of sleep [10], lengthening of SWS and disappearance of PS [6] and no effect of the epileptic focus on sleep.

This paper gives the results on the study of the effect of multiple generalized seizures (MGSs) on the structure of WSC.

**Material and methods.** The adult Wistar rats (n=10) weighing 200-300 g served as experimental subjects. The animals, under chloral hydrate anesthesia (35-40 mg/kg), were stereotaxically implanted with stainless metal electrodes aimed into the neocortex and dorsal hippocampus. They were allowed one week post-surgical recovery and habituation to the experimental setting. The EEG of WSC recording was made several days at the same time of a day - 11 a.m-4p.m and the ratio of different phases of the WSC, latencies of sleep and first PS onset were evaluated. The EEG was recorded on the conventional ink-writing EEG machine (Medicor, Hungary).

MGSs were produced with electrical stimulation of the dorsal hippocampus by bipolar electrodes with rectangular pulses. Parameters of the electrical stimulation were defined by received typical behavioral and EEG GSs. The data obtained were assessed statistically and significance of changes observed was evaluated according to the Student's t-test [3].

**Results and their discussion.** After the preliminary established structure of WSC, the effect of MGSs on the WSC was studied. In such cases experiments were begun with the definition of the threshold of typical EEG and behavioral GSs evoked by electrical stimulation of the dorsal hippocampus. In response to threshold stimulation, behavioral seizures appeared with arrest reaction which was followed by clonic and tonic convulsions and wild running. Clonic convulsions consisted of the head clonus of dorsal surface (back), neck, fore- and hind-limbs, accompanied by full-body muscle contractions and rocking motios. Tonic manifestation consisted of contractions of fore- and hind-limbs. In the wild running phase subjects ran at full speed uncontrollably in the testing chamber with the head nodding and increased grooming. These behavioral convulsion was accompanied by characteristic EEG GSs for about 2 minutes. Experiment with GSs were induced 6-7 times during 1h. It should be noted that after some GSs rats became passive, lay down and began to drowse. They did not respond to electrical stimulation and it was necessary to increase the intensity of the stimulation in order to receive the GSs. After this procedure rats were given freedom, they could sleep normally and we began to record postconvulsive WSC. MGSs were shown to produce a decrease in the latency of sleep and the first PS (fig. A). As regards the effect of GSs on the ratio of various phases of WSC, MGSs were found to induce clearly defined changes. The postconvulsive WSC a sharp decreases of wakefulness and an increase in total amount of sleep were shown (fig B).

Our experiments with MGSs have shown that GSs have a particularly potent effect on the WSC. In particular, MGSs evoke a severe disturbance in the WSC. In the postconvulsive period there is a sharp decrease in the latency of sleep. Moreover in the ratio of the WSC there occurs prolongation of sleep and shortening of the amount of wakefulness. On the other hand, in our experiments with single GSs an opposite effect has been shown, particularly, they produce an increase in the latency of sleep onset with the prolongation of wakefulness and decrease of sleep amount [8].

Therefore the evidence of the relationship between sleep and epilepsy appears to be highly disputable and controversial data have been collected so far. It has been noted that with different epileptic foci and different kinds of epilepsy the contradictory data are reported [2, 4, 11].

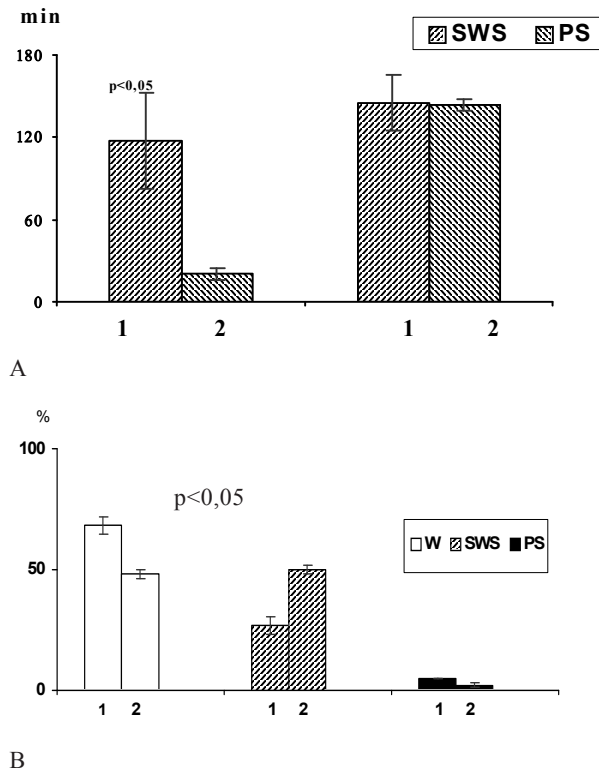


Fig. Effect of MGSs on the latency of sleep phases (A) and on the ratio of the WSC phases (B). Columns: 1-control; 2-after MGSs

In this respect, data [9] obtained on the relation of sleep and electroconvulsive shock (ECS) are of interest. In depressive patients ECS has been shown to produce improvement of sleep and it has been used as a therapeutic means for sleep disorders. Moreover, in rats ESC improves insomnia produced by chloranphenicole. It may be suggested that MGSs and ECS exert a similar influence on the brain resulting in sleep increase.

## REFERENCES

1. Иоселиани Т.К. Нейрофизиологические механизмы эпилепсии. Тб., 1980: 110-119.
2. Коридзе М.Г., Кавкасидзе М.Г. Монография цикл бодрствования-сон и эпилепсия. Тб. Мецниереба; 1993: 129.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. М. Высшая школа; 1968: 156.
4. Ониани Т.Н., Коридзе М.Г., Мгалоблишвили М.М., Кавкасидзе М.Г. Нейрофизиологические механизмы эпилепсии. Тб. Мецниереба; 1980: 139-156.
5. Arias L.P., Passouant P.C.R. Soc.Biol. 1971; 165(6): 1385-1389.
6. Chocholova L., Radil-Weiss T. Activites Nervosa Superior 1969; 11(3): 242-246.
7. Frank G.T. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1970; 28(1): 95.

8. Koridze M.G., Barbakadze M.D., Papashvili G.T. Proc. Georgian Acad. Biol. Ser. 2006; 5: 1093-1098.
9. Lea T., Kim S., Han J.H., Lee S.P. Third Intern. Cong. The Functional significance of sleep. 1999; 2: 286.
10. Mancina M., Lucioni R.L. Epilepsia. 1966: 308-317.
11. Shouse M.W., Steba R.Y., Saquth R. Brain Res. 2001; 892: 147-165.

## SUMMARY

### EFFECT OF MULTIPLE GENERALIZED SEIZURES ON THE WAKEFULNESS-SLEEP CYCLE

Koridze M., Papashvili G., Barbakadze M.

Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia

This paper gives the results on the studies of the effect of multiple generalized seizures (MGSs) on the wakefulness-sleep cycle (WSC). The adult Wister rats served as the experimental objects. The animals, under chloral hydrate anesthesia (35-40mg/kg) were stereotaxically implanted with stainless metal electrodes aimed into the neocortex and dorsal hippocampus. Typical EEG and behavioral GSs evoked in response to electrical stimulation of the dorsal hippocampus by the EEG recording of WSC the ration of different phases, latency of sleep and first PS onset were evaluated. It have been shown that MGSs produce potent effect on the structure in WSC. In particular MGSs in postconvulsive WSC evoke sharp decrease in the latency of the sleep. Moreover, in ratio of WSC occurs prolongation of sleep and shortening of wakefulness.

**Key words:** rats, wakefulness-sleep cycle, multiple generalized seizures.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ СУДОРОГ НА ЦИКЛ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН

Коридзе М.Г., Папашвили Г.Т., Барбакадзе М.Д.

Институт физиологии им. И. Бериташвили АН Грузии

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния многократных генерализованных судорог (МГС) на структуру цикла бодрствование-сон (ЦБС). Опыты проводились на белых лабораторных крысах весом 200-300 гр., которым под наркозом (хлоралгидрат 35-40 мг) вживлялись металлические электроды в новую кору и дорсальный гиппокамп. С помощью ЭЭГ-регистрации ЦБС определялся скрытый период сна и первого парадоксального сна, а также соотношение фаз. Было показано, что МГС вызывают четко выраженные изменения в ЦБС, в частности - уменьшение скрытого периода сна, а в соотношении фаз в ЦБС, уменьшают период бодрствования и увеличивают продолжительность сна.

## РАЗЛИЧИЕ В ЧАСТОТЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МИОКАРДЕ САМОК И САМЦОВ КРЫС

Какабадзе М.Ш.

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

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

Согласно статистическим данным ВОЗ [5], после 1980 года более 50% всех случаев смертности вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями. Клинические и эпидемиологические исследования позволили установить различия в уровнях смерти от ишемической болезни сердца и частоты перенесенного инфаркта миокарда у мужчин и женщин, причем соотношение в разнице от пола составляет соответственно 2:1 и 4:1 [6]. Более низкий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин сохраняется до определенного возраста, по достижении которого разница по половому признаку постепенно исчезает. Переломным моментом между периодами с относительно низкой и высокой вероятностью появления сердечных заболеваний в жизни женщины является наступление менопаузы - прекращение функции яичников [1,4]. Литературные данные свидетельствуют о положительном влиянии экзогенных половых гормонов при лечении климактерических и дисгормональных кардиомиопатий [7,8].

Однако, данные литературы о влиянии эстрогенов на сердечно-сосудистую систему (ССС) неоднозначны. Существуют противоречивые сведения о влиянии женских половых гормонов на ССС мужчин, получающих эстрогены при раке предстательной железы [5]. Предполагаем, что между эстрогенами и функциональным состоянием сердца имеется определенная корреляция.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определение эстроген-рецепторов в сердечной мышце, установление их значимости и участия в защите сердечно-сосудистой системы при воздействии питуитрином и адреналином в эксперименте.

**Материал и методы.** Нами проводилось исследование на 40-а белых беспородных крысах обоего пола, массой тела 180-200 грамм, из них 20 самок и 20 самцов.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: I группа – интактные самки, которым интраабдоминально вводили радиоактивный моксестрол (спец. активность 87 с/mmol), по 0,25 мкг на 100 гр. веса тела. II группа – интактные самки, которым интраабдоминально вводили 0,5 ед. питуитрина и 20 мг адреналина, а через час -  $H^3$ -моксестрол на 100 гр. веса тела. III группа – интактные самцы, которым интраабдоминально

вводили радиоактивный моксестрол (спец. активность 87 с/mmol), по 0,25 мкг на 100 гр. веса тела. IV группа – интактные самки, которым интраабдоминально вводили 0,5 ед. питуитрина и 20 мг адреналина, а через час -  $H^3$ -моксестрол на 100 гр. веса тела.

Спустя час после введения радиоактивного эстрогена животных забивали путем декапитации (под легким эфирным наркозом); кровеносные сосуды промывали холодным раствором Рингера. Кусочки ткани для изучения забирали из разных участков сердца (предсердия, ушки, желудочки), промывали физиологическим раствором и готовили гистологические препараты для последующего исследования.

Для автордиографии на полутонких срезах кусочки из разных участков сердца фиксировали в 0,25% растворе глутаральдегида (рН 7,3) с последующей фиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия на фосфатном буфере. После обезвоживания в спиртах и безводном ацетоне, материал заключали в смесь эралдита и эпона. Готовые блоки резали на полутонкие срезы для световой атордиографии. Срезы покрывали мелкозернистой фотоэмульсией типа «М» и после одномесячной экспозиции красили толуидиновым синим.

Количественные результаты экспериментальных исследований обработаны методом вариационной статистики по критерию Стьюдента-Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных данных и сопоставление их с имеющимися в литературе сведениями показали, что наши эксперименты дополняют существующие данные о рецепторах эстрогенов сердца, выявляют реакцию ткани сердца в ответ на стимуляцию миокарда питуитрином и адреналином.

Автордиография полутонких срезов сердца экспериментальных животных визуализировала топографию распределения клеток, содержащих эстрогенные рецепторы и отметить их преимущественное количество в ушках сердца и предсердиях и меньшее в желудочках. В частности, у интактных самок количество меченных клеток в пересчете на 100 клеток миокарда, т.е. их процентное содержание в предсердиях равнялось  $27,4 \pm 0,8$ , в ушках -  $29,5 \pm 0,9$ , а в желудочках -  $20,5 \pm 1,2$  (таблица 1).

Таблица 1. Показатели эстрогенчувствительных клеток у интактных самок и самцов крыс в сердце (предсердия, ушки, желудочки) при автордиографии полутонких срезов миокарда (%)

Экспериментальные животные n=20	Предсердия	Ушки сердца	Желудочки
интактные самки (n=10)	27,4±0,8	29,5±0,9	20,5±1,2
интактные самцы (n=10)	23,5±1,3	25,8±1,4	15,0±0,9

Значительным фактом является также наличие эстрогенных рецепторов в мышце сердца самцов. Характер распределения эстрогенных рецепторов в мышце сердца самцов не отличается от такового у самок, хотя количество рецепторов меньше во всех участках сердца, особенно - в желудочках (таблица 1).

Согласно литературным данным, введение пороговых доз питуитрина и адреналина животным вызывает кратковременную брадикардию, которая сменяется мерцательной тахикардией, сопровождающейся гипоксией миокарда. Как отмечают авторы, гипоксическое состояние развивается в ответ на возрос-

шую потребность миокарда в кислороде и угнетение утилизации кислорода сердцем [2,3].

Автордиографические исследования показали, что стимуляция сердечной мышцы питуитрином и адреналином приводит к увеличению содержания меченых клеток во всех исследуемых участках сердца. В частности, после стимуляции сердца интактных крыс питуитрином и адреналином число меченых клеток в предсердиях соответствовало 39,4±0,9, в ушках - 55,2±1,4, в желудочках - 22,7±1,2, а количество меченых клеток в миокарде интактных самцов после стимуляции сердца питуитрином и адреналином в предсердиях составило 29,1±1,2, в ушках - 29,9±1,3, в желудочках - 19,2±0,8 (таблица 2).

Таблица 2. Показатели эстрогенчувствительных клеток в разных участках сердца (предсердия, ушки, желудочки) у экспериментальных животных после введения им питуитрина и адреналина (%)

Экспериментальные животные n=20	Предсердия	Ушки сердца	Желудочки
самки (n=10)	39,4±0,9	55,2±1,4	22,7±1,2
самцы (n=10)	29,1±1,2	29,9±1,3	19,2±0,8

При сравнении полутонких срезов животных этой группы с интактными выявлено, что у самок, после их стимуляции питуитрином и адреналином, количество эстрогенчувствительных клеток увеличилось в области предсердий на 43%, в области ушек - на 89%, в области желудочков - на 10%. У самцов число таких же клеток в предсердиях возросло на 26%, в ушках - на 15%, а в желудочках - на 28%.

Как показали проведенные исследования, общее число эстрогенчувствительных клеток в миокарде во всех изученных участках сердца крыс обоего пола, по сравнению с интактными животными, возрастает при стимуляции сердца питуитрином и адреналином. Анализируя прирост количества эстрогенчувствительных клеток у самок и самцов, можно предположить, что в случаях критического состояния сердца большее количество эндогенного эстрогена у самок израсходуется в ушках сердца, а меньшее - в желудочках. Что касается самцов, то большее количества эндогенного эстрогена израсходуется в желудочках, а меньшее - в ушках. Исходя из вышеизложенного, предполагаем, что эстрогены выполняют защитную роль в сердечно-сосудистой системе особой женского пола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Б.Я., Бороников Г.М., Беневская В.Ф. Артериальная гипертония женщин в менопаузе. Современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. Российский кардиологический журнал 2001; 5: 69-70.
2. Кондрашева М.Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в митохондриях как естественный механизм адаптации к гипоксии. В кн.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М., 1988: 66.
3. Лукьянова Л.Д., Елисеев Р.А., Макаренко Т.М., Матюшин А.И. Действие некоторых стероидных гормонов на транспорт кальция и окислительный метаболизм изолированных митохондрий. БЭБ 1994; 118 (12): 616-618.
4. Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Печенкина И.В., Мартынов А.Н. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Русский медицинский журнал 2003; 11(9): 1-10.
5. WHO. 2005; <http://www.serdechnik.com/>
6. World Health Statist. 1985; <http://www.healingwithnutrition.com>.
7. Luria M.H. Estrogen and coronary arterial disease in men. Int. J. Cardiol. 1989; 25: 159-166.
8. Wagner J., Clarkson T., Stecliar R. et al. Estrogen and progesterone therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. J. Clin. Invest. 1991; 88: 1995-2002.

## SUMMARY

### DIFFERENCE BETWEEN FREQUENCY OF ESTROGEN RECEPTORS DISTRIBUTION IN THE MALE AND FEMALE RATS MYOCARDIUM

Kakabadze M.

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

The large number of reference data is proving the positive influence of exogenous hormones on the management of climacteric and dishormonal cardiomyopathies.

However, the literary data concerning the influence of estrogens on the cardio-vascular system are quite controversial. For instance there is no certain opinion in the literature concerning influence of estrogens on the cardiovascular system of males, undergoing estrogen therapy due to prostate cancer.

There has to be a correlation between functional condition of the heart and estrogens, that is why we do consider actual to study the distribution of estrogen receptors into the myocardium and their role in the rats heart defense in case of pituitrine and adrenaline influence.

The experiments were carried out on the 40 white laboratory rats, both sexes, weighting 180-200 g. The radioactive moxestrol (spec. activity 87 c/mmol) has been administered intraperitoneally at 0, 25 mg/100g body weight to the experimental animals.

The tissue pieces have been taken from the different areas of the heart (auricles and ventricles). The autoradiography both of normal and preconditioned by pituitrine and adrenaline tissue semi thin specimens has been performed. The tissue analysis has shown that total number of estrogen sensitive cells into myocardium in all areas of heart of the rats is persistently increasing in case of preconditioning by pituitrine and adrenaline comparing with intact animals. Analyzing increased number of estrogen sensitive cells in male and female rats, we suppose that during the critical condition of heart significant quantity of endogenous estrogen cells in females are used in heart auricles, and in contrary less – in ventricles. As to male rats the more quantity of endogenous estrogen is used in ventricles and less in auricles. Taking in account all of above mentioned we can conclude that estrogens certainly play a protective role in the heart of females.

**Key words:** estrogen, estrogen receptors, exogen sensitive cells, heart, pituitrine, adrenaline.

## РЕЗЮМЕ

### РАЗЛИЧИЕ В ЧАСТОТЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭСТРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МИОКАРДЕ САМОК И САМЦОВ КРЫС

Какабадзе М.Ш.

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

Большое количество литературных данных свидетельствуют о положительном влиянии экзогенных половых гормонов при лечении климактерических и дисгормональных кардиомиопатий. Однако, существуют противоречивые сведения о влиянии женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему (ССС) мужчин, получающих эстрогены при раке предстательной железы.

Предполагаем, что между эстрогенами и функциональным состоянием сердца имеется определенная корреляция. Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определение эстроген-рецепторов в сердечной мышце, установление их значимости и участия в защите сердечно-сосудистой системы при воздействии питуитрином и адреналином в эксперименте.

С этой целью было проведено исследование на 40 белых беспородных крысах обоего пола, массой тела 180-200 грамм, из них 20 самок и 20 самцов. Экспериментальным животным интраабдоминально вводили радиоактивный мокестрол (спец. активность 87 c/mmol), по 0,25 мкг на 100 гр. веса тела. Кусочки ткани для изучения забирали из разных участков сердца (предсердия, ушки, желудочки). Была проведена автордиография полутонких срезов в норме и после воздействия на животных питуитрином и адреналином.

Как показали проведенные исследования, общее число эстрогенчувствительных клеток в миокарде во всех изученных участках сердца крыс обоего пола, по сравнению с интактными животными, возрастает при стимуляции сердца питуитрином и адреналином. Анализируя прирост количества эстрогенчувствительных клеток у самок и самцов, можно предположить что в случаях критического состояния сердца большее количество эндогенного эстрогена у самок израсходуется в ушках сердца, а меньшее – в желудочках. Что касается самцов, то большее количество эндогенного эстрогена расходуется в желудочках, а меньшее – в ушках. Исходя из вышеизложенного, предполагаем, что эстрогены выполняют защитную роль в ССС особой женского пола.



## ВЛИЯНИЕ ПАРАХЛОРФЕНИЛАЛАНИНА НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

Николаишвили М.И., Джариашвили Т.Н., Муселиани Т.В., Чачуа М.А., Джоджуа М.Н.

Научный центр радиобиологии и радиационной экологии АН Грузии, Тбилиси

Агрессивное поведение является одним из проявлений активности ЦНС. Агрессия - это мотивированное поведение определенного направления. Существуют различные формы агрессивного поведения: хищническая, межсамцовая, вызванная страхом, раздражительная, территориальная, материнская; самой эффективной является агрессия хищника [1,4,9]. Агрессия хищника экспериментально изучается на модели “крыса - убийца мышей”, которая заключается в том, что крыса, набрасываясь на подсаженную к ней мышью, перегрызает ей шейную часть позвоночника.

Изучение нейрохимических механизмов агрессивного поведения хищника показывает, что агрессивное поведение активируется введением холиномиметиков или стимуляцией центральных холинорецепторов [2,8,9]. Противоположное влияние отмечается при введении предшественника серотонина - 5-окситриптофана (5-ОТ), который блокирует агрессивность у крыс [5,6]. Роль серотонина в агрессивном поведении животных недостаточно изучена.

Целью исследования явилось определить характер влияния избирательного уменьшения серотонина в различных структурах головного мозга (обонятельные луковицы, миндалевидный комплекс, гиппокамп, гипоталамус) и воздействие этих изменений на характер агрессивного поведения крыс

**Материал и методы.** Агрессивность животного экспериментально можно вызывать понижением уровня серотонина в мозге - разрушением ядер шва среднего мозга, блокированием синтеза серотонина путем введения парахлорфениланина (ПХФА).

Опыты проведены на беспородных белых крысах -

самцах массой тела 180-200 гр. Животные содержались на обычном выварийном рационе без ограничения воды и пищи. Для подавления активности серотонинергической системы крысам интраперитонеально вводили ПХФА, ингибитор синтеза 5-ОТ в дозе 400 мг/кг. Содержание биогенных аминов (БА) в указанных выше структурах головного мозга определялось по методу тонкослойного разделения дансил-производных [3]. Результаты обрабатывали статистически и рассчитывали изменения количественного соотношения между аминами. Агрессивное поведение крыс изучалось на модели “крыса - убийца мышей” по известной методике [10,11].

**Результаты и их обсуждение.** Изучение влияния ПХФА на количественное распределение БА показало, что во всех изучаемых нами структурах головного мозга происходит статистически достоверное уменьшение серотонина. Как известно, для поддержания нормальной функциональной активности ЦНС имеет значение как общее количество БА, так и соотношение между ними [5-7]. Поэтому было решено после инъекции ПХФА рассчитывать также изменения количественного соотношения между двумя БА - норадреналином и серотонином.

Из таблицы, в которой приводятся данные изменения соотношения норадреналина и серотонина в структурах головного мозга, следует, что ПХФА в дозе 400 мг/кг спустя 18 часов после инъекции приводит к значительному снижению содержания 5-ОТ в обонятельных луковицах, что, в свою очередь, статистически достоверно увеличивает соотношение между норадреналином (НА) и 5-ОТ. Одновременно, в миндалевидном комплексе, гиппокампе и гипоталамусе, несмотря на тенденцию увеличения их соотношения, эти изменения оказались недостоверными.

Таблица. Влияние ПХФА на распределение биогенных аминов в структурах головного мозга (соотношение количества норадреналина с серотонином)

Этап наблюдения	18 часов			36 часов		54 часа		72 часа	
	К	Ин.	Ср.разница М±m	Ин.	Ср.разница М±m	Ин.	Ср.разница М±m	Ин.	Ср.разница М±m
Структура головного мозга									
Обонятельная луковица	0,624	0,705	0,081±0,026	0,887	+0,253±0,019 52%	0,675		0,642	
Миндалевидный комплекс	0,559	0,636		0,921	+0,362±0,023 65%	0,729	+0,170±0,025 30%	0,585	
Гиппокамп	0,564	0,632	—	0,859	+0,295±0,023 41%	0,727	+0,153±0,032 29%	0,690	+0,126±0,027
Гипоталамус	0,640	0,728	—	0,950	+0,310±0,029 48%	0,812	+0,172±0,027 27%	0,630	—

примечание: К - контроль; Ин. - инъекция

Особенно резкое уменьшение количества 5-ОТ и увеличение соотношения НА с 5-ОТ наблюдается во всех исследуемых структурах спустя 36 часов после инъекции ПХФА. В обонятельных луковицах соотношение НА с 5-ОТ увеличивается на 52,5%, в миндалевидном комплексе - на 64,7%, гиппокампе и гипоталамусе — на 41,3 и 48,4% соответственно. Спустя 54 часов после введения ПХФА увеличение соотношения НА с 5-ОТ менее выражено: в миндалевидном комплексе - на 30%, гиппокампе - на 29%, а в гипоталамусе — на 27%. В обонятельных луковицах изменения вовсе не наблюдались. Еще более ослаблен эффект ПХФА к 72-ум часам. В данном случае статистически достоверные изменения имели место только в гиппокампе. В другой серии опытов изучалось влияние дефицита 5-ОТ, вызванного ПХФА, на агрессивное поведение крыс. Как указывалось выше, крысу именовали “убийцей”, если в течение 10-и мин. она нападала на мышшь и перегрызала ей шейную часть позвоночника. Данные наших опытов показали, что спустя 18 часов после введения ПХФА крысы не проявляли агрессивных поведенческих актов в отношении подсаженной к ним мышши. Спустя 36 часов после инъекции они начинали проявлять некоторую агрессивность и до подсаживания жертвы: часто становились на задние лапы, принимали позу “боксер”, иногда набрасывались на экспериментатора. Одновременно наблюдались и вегетативные сдвиги в виде учащения дыхания, увеличения количества болюсов, уринации. Подсаженную мышшь они обнюхивали, затем начинали преследовать. Все заканчивалось броском, крыса умерщвляла мышшь, однако не поедала ее. После инъекции препарата шестнадцать (80%) крыс из двадцати превратились в “убийц”. Исследования, проводимые через 54 ч после инъекции ПХФА, показали ослабление агрессивности. Число “убийц” сократилось до двенадцати (60%), а спустя 72 часа все крысы вели себя как контрольные.

Таким образом, внутрибрюшинное введение ПХФА в дозе 400 мг/кг приводит к количественным сдвигам БА в разных структурах головного мозга крыс. Спустя 18 часов после инъекции препарата метаболизм БА указывает на преобладание в ЦНС процессов торможения и крысы не проявляют агрессивного поведения. Спустя 36 и 54 часов после инъекции препарата сдвиги в распределении БА приводят к увеличению соотношения НА к 5-ОТ. Эти изменения указывают на преобладание в ЦНС процессов возбуждения, и крысы становятся агрессивными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С., Николаишвили М.И., Мелитаури Н.Н. Влияние парахлорфенилаланина на распределение биогенных аминов и свободных аминокислот в структурах головного мозга. Известия АН ГССР (серия биологическая) 2001; 1-6: 202-207.

2. Надарейшвили К.Ш., Иорданишвили Г.С., Николаишвили М.И., Мелитаури Н.Н. Радиочувствительность и некоторые нейрхимические показатели агрессивных и неагрессивных крыс. Известия АН ГР (серия биологическая) 1991; 17 (4): 279-284.
3. Чилингаров А.О. Сообщения АН ГССР 1972; 65 (2): 464-467.
4. Klaus A., Miczek E. W., Fish J.F., de Bold Rosa M., de Almeida M. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and g-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology* 2002; 163: 434-458.
5. Ferrari P.F., Tomatzky M.W., Miczek K.A. Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17: 371-378.
6. Vallo M., Vaarmann A., Allikmets L. Apomorphine-induced aggressive behaviour in para-chlorophenylalanine-treated male rats: implications to brain [3H] Ketanserin Binding and Monoamine Content. *Pharmacology and Toxicology* 2001; 88: 147-151.
7. Ferrari A.P.F., Tomatzky M.W., Miczek K.A. Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17: 371-378.
8. van Erp A.M.M., Miczek K.A. Aggressive behavior, increased accumbal dopamine and decreased cortical serotonin in rats. *J. Neurosci.* 2000; 15: 9320-9325.
9. Luiten P.G., Koolhaas J.M., de Boer S., Koopmans S.J. The cortico-medial amygdala in the central nervous system organization of agonistic behavior. *Brain Res.* 1985; 332: 283-297.
10. Miczek K.A. A new test for aggression in rats without aversive stimulation: Differential effects of d-amphetamine and cocaine. *Psychopharmacology* 1979; 60: 253-259.
11. Ranaldi R., Pocock D., Zereik R., Wise R.A. Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous-d-amphetamineself-administration. *J. Neurosci.* 1999; 19: 4102-4109.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF PARA-CHLOROPHENYLANINE ON RAT'S AGGRESSIVE BEHAVIOR AND NEUROCHEMICAL CORRELATES

**Nikolaishvili M., Djariashvili T., Museliani T., Chachua M., Djodjua M.**

*Research Center for Radiobiology and Radiational Ecology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, Georgia*

Intraperitoneal injection of para-chlorophenylalanine (pCPA) (400 mg/kg) causes changes in the quantitative distribution of biogenic amines (BA), in olfactory bulbs, amygdaloid complex, hippocampus, and hypothalamus of the rats. Following 18 hours after injection of pCPA content of serotonin (5-HT) in olfactory bulbs drops and noradrenaline (NA) - 5-HT ratio increases. Abrupt decrease of 5-HT in all the studied structures and increase of NA - 5-HT ratio was also observed 36 hours after the pCPA injection. After 54 hours the drug effect decreased and by 72 hours the ratio was balanced. The biochemical changes taking place 36 hours after the intraperitoneal injection of pCPA in olfactory bulbs and hypothalamus probably cause concentration and ratio changes of BA, within the limits of which rats display their aggressive behavior and become “killers”.

**Key words:** rat, aggressive behavior, neurochemical correlates.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ПАРАХЛОРФЕНИЛАЛАНИНА НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

Николаишвили М.И., Джариашвили Т.Н., Муселиани Т.В., Чачуа М.А., Джоджуа М.Н.

Научный центр радиобиологии и радиационной экологии АН Грузии, Тбилиси

Агрессивность животного экспериментально можно вызывать понижением уровня серотонина в мозге - разрушением ядер шва среднего мозга, блокированием синтеза серотонина путем введения парахлорфениланина (ПХФА), повышением уровня аммиака или изменением распределения свободных аминокислот (СА) и биогенных аминов (БА), являющихся нейромедиаторами.

Показано, что внутрибрюшинное (в/б) введение ПХФА в дозе 400 мг/кг вызывает изменения количественного распределения БА и СА в обонятельных луковицах, миндалевидном комплексе, гиппокампе и гипоталамусе головного мозга крыс. Спустя 18 часов после инъекции ПХФА происходит снижение содержания 5-окситриптофана (5-ОТ) в обонятельных луковицах и статистически достоверно увеличивается соотношение норадреналина (НА) и 5-ОТ. Резкое уменьшение 5-ОТ во всех изученных структурах и увеличение соотношения НА с 5-ОТ наблюдается и спустя 36 часов после инъекции ПХФА. Спустя 54 часа эффект препарата ослабевает и к 72-ум часам нивелируется. Биохимические сдвиги, которые происходят в обонятельных луковицах и гипоталамусе спустя 36 часов после в/б введения ПХФА, вероятно, обуславливают изменения концентрации и соотношения БА, в пределах которых крысы проявляют свое агрессивное поведение и становятся "убийцами".

Рецензент: д.б.н., проф. Г.С. Гугушвили

---

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФЕНОЛОМ И ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОГО КИСЛОРОДА В КАЧЕСТВЕ АНТИДОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Меликадзе Е.Б.

Институт морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии

Из года в год ухудшается экологическое положение нашей планеты, обусловленное синтезом и выбросом в окружающую среду большого количества вредных для организма химических веществ. Лишь незначительная часть этих веществ проверяется на токсичность и негативное влияние на здоровье человека. По сей день не существует целенаправленной программы оценки влияния химических веществ на организм человека, особенно на его центральные регулирующие системы. Известно, что центральная нервная система (ЦНС) весьма чувствительна к воздействию токсических веществ окружающей среды. Таким веществом является фенол [1,2,6,10].

В окружающую среду фенол попадает из промышленных отходов. Он входит также в состав бензина, различных красок, каучука, его используют в косметике, в производстве лаков и ацетона. Фенол широко применяется в медицинской практике, входит в состав таких антисептических веществ и лекарственных средств, как трикрезол, резорцин, гидрохинон [3,7,9].

В чистом виде фенол бесцветное, кристаллическое

химическое вещество, при нагревании переходит в жидкое состояние, легко испаряется, хорошо растворяется в воде, спирте, эфире и бензоле. Известно, что фенол легко адсорбируется кожей и слизистой оболочкой пищеварительного тракта, раздражает слизистую оболочку, вызывает ожог кожи. В больших дозах фенол вызывает интоксикацию, что проявляется в соответствующих диспепсических явлениях: общей слабости, головокружении, тошноте, рвоте, а в тяжелых случаях даже может вызвать коллапс и расстройство дыхания [4,6,10].

Пары фенола, попадая в организм и циркулируя в крови, достигают главного регулирующего звена эндокринной системы – гипоталамуса, контролирующего гомеостаз и вырабатывающего биогенные амины - серотонин, дофамин и норадреналин [5,8]. Известно, что серотонин по принципу прямой отрицательной связи тормозит секрецию дофамина и норадреналина и, наоборот, усиленная секреция дофамина и норадреналина по принципу прямой отрицательной связи подавляет выработку серотонина в гипоталамусе [2,5].

Исходя из характера токсических эффектов фенола, индуцирующего дисбаланс в ЦНС, целью нашего исследования явилось изучение влияния фенола на содержание в ткани гипоталамуса биогенных аминов в эксперименте и апробация применения жидкого кислорода в качестве антиоксидантного антидота.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на 80-и белых, половозрелых крысах- самцах массой 200-250 гр, которые были разделены на 2 группы. Животные первой группы (40 крыс) ежедневно в течение 15-и дней подвергались ингаляционному воздействию паров фенола в специальной закрытой камере до того момента, пока животное не впадало в бессознательное состояние, ложась на бок. Длительность эксперимента составляла 55-65 минут. Животные II группы (40 крыс) также подвергались интоксикации по вышеописанной методике, однако, им после процедуры подкожно в область бедра инъецировали жидкий кислород (“Aquagen” International Tnc. Oxygen Supplement) в дозе 0,1 мл (разведение 1:20). Контрольную группу составили 10 животных, которые содержались в обычных условиях вивария. На 16-ый, 30-ый, 45-ый, 60-й день эксперимента животных обеих групп декапировали под общим наркозом, извлекали область гипоталамуса in toto и исследовали в нем содержание биогенных аминов. Содержание аминов в ткани определяли методом хроматографии высокого давления.

Цифровые данные обрабатывали с применением пакета статистических программ и t-критерия Стьюдента. Показатели в норме были приняты за 100%.

**Результаты и их обсуждение.** Данные экспериментов свидетельствуют, что в I группе подопытных животных на 16-й день эксперимента концентрация серотонина в гипоталамусе уменьшилась на 18% от исходного уровня (исх. ур.), на 30-й день - на 27% -ов, на 45-й день - на 22% от исх. ур., а на 60-й день уменьшение составило всего 14%. Во II группе экспериментальных животных, на фоне лечения жидким кислородом, концентрация серотонина на 16-й день уменьшилась на 17%, на 30-й день - всего на 3%, повторно снизилась на 45-й день на 17%, а на 60-й день увеличилась (99%) и приблизилась к исходному уровню (диаграмма 1).

Концентрация дофамина на 16-й день эксперимента в I группе увеличилась на 56% от исх. ур., на 30-й день - уменьшилась на 42% и сохранилась на том же уровне к 45-ому дню, а на 60-ый день отмечалось повторное увеличение на 36% от исх. ур. Во II группе экспериментальных животных, на фоне применения жидкого кислорода концентрация дофамина в ткани гипоталамуса на 16-й день повысилась на 55% от исх. ур., на 30-й день - на 31%, на 45-ый день его концентрация уменьшилась на 22%, а к 60-му дню низкая концентрация сохранилась и составила - 21% от исх. ур. (диаграмма 2).

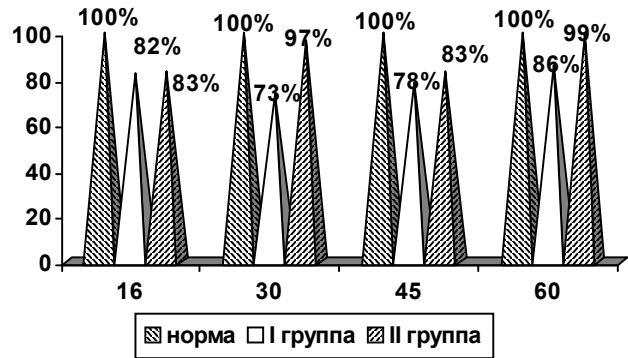


Диаграмма 1. Концентрация биогенного амина - серотонина в условиях интоксикации фенолом и его коррекция жидким кислородом (в %)

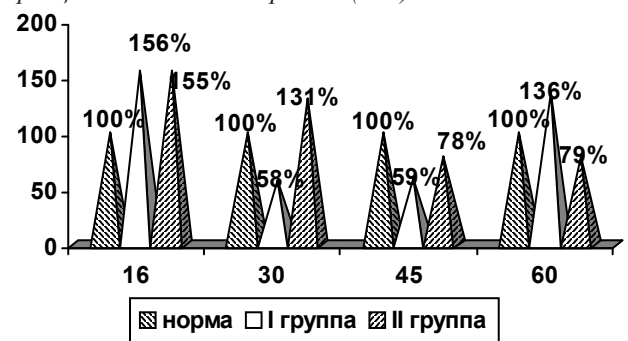


Диаграмма 2. Концентрация биогенного амина - дофамина в условиях интоксикации фенолом и его коррекция жидким кислородом (в %)

Концентрации норадреналина в ткани гипоталамуса на фоне интоксикации фенолом также оказались неоднородными. В первой группе на 16-ый день эксперимента показатель уменьшился на 18% от исх. ур., на 30-й день - на 27%, на 45-ый день - на 22% от исх. ур., на 60-ый день - на 14% от исх. ур. Во II группе экспериментальных животных, на фоне применения жидкого кислорода, концентрация норадреналина на 16-ый, 45-ый дни эксперимента снижалась на 17% от исх. ур., а 60-му дню показатель приблизился к норме (диаграмма 3), т.е. концентрация аналогична динамике серотонина.

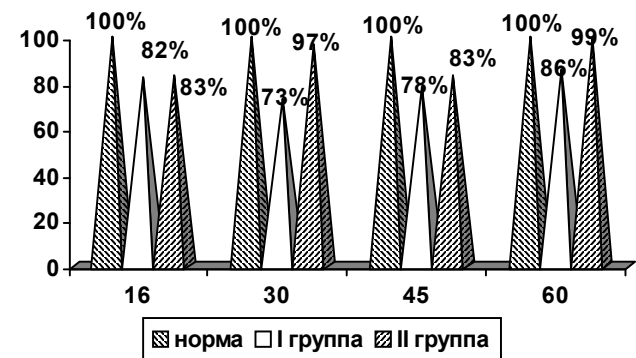


Диаграмма 3. Концентрация биогенного амина - норадреналина в условиях интоксикации фенолом и его коррекции жидким кислородом (в %)



На основе полученных данных можно заключить, что интоксикация парами фенола, очевидно, приводит к нарушению физиологических связей между биогенными аминами, продуцируемыми гипоталамусом. В частности, фенол, подавляя секрецию как серотонина, так и дофамина и норадреналина, нарушает прямые и обратные корреляции между биологически активными веществами, в то время как применение жидкого кислорода в качестве антиоксиданта оказывает положительное влияние и корректирует нарушения физиологических связей между изученными нами веществами. Следовательно, препараты, содержащие в качестве действующего начала активный кислород, оказывают превентивное воздействие на подкорковые структуры мозга при интоксикации парами фенола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., "Медицина"; 2000: 630.
2. Дениелс Г., Мартин Д. Нейроэндокринная регуляция; болезни передней доли гипофиза и гипоталамуса. Внутренние болезни. Под ред. Т.Р. Харрисона. М., "Медицина"; 1997: 19-66.
3. Лужников Е.А. Одноатомные фенолы. М., "Медицина"; 1970: 420-427.
4. Bardin M.D., Wayne C. Current therapy in endocrinology and metabolism. Fifth Edition. New York, 1994: 2300.
5. Benson T., Robert T., Chantal M., Renshal Ge., Gary R., Barry R., Matthew P. Modulation of Rat leydig cell steroidogenic function by Di (2ethylhexyl) phthalate. Biology of Reproduction 2001; 65: 1252-1759.
6. Christofell J.G., Rimoldi W. Effects of 8-prenylaringenin on the hypothalamo-pituitary-uterine axis in rats after 3-month treatment. Journal of Endocrinology 2006; 188: 397-405.
7. Deng M.X., Wu D.S., Chen X.G., Znan L.S., Xu P.Y. Experimental studies on male reproductive toxicity of bisphenol A in vitro and vivo. Zhonghua yo fong Y, Xue za zhi 2004; 38(6): 383-7.
8. Doleu D., Hanessens Y. Corebellar dysfunction in chronic toluene abuse: beneficial response to amantadine hydrochloride. J. Toxicol Clin. Toxicol. 2000; 38(1): 34-41.
9. Lopez A.T., Munoz R., Ferrer M. A., Calderon A. A. Changes in phenol content during strawberry callus culture. Physiol plant. 2001; 113(3): 315-322.
10. Friedle K.E., Moore R.Y., Marchitelly L.Y., Martinez-lopez L.E. Askew e.w. endocrine markers of semistarvation in healthy lean men in multistressor environment. Journal of Applied Physiology 2000; 5(88): 1820-1830.

## SUMMARY

### BIOGENIC AMINES DURING INTOXICATION WITH PHENOL AND CORRECTION WITH THE LIQUID OXYGEN IN THE EXPERIMENT

Melikadze E.

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

Among many toxic substances present in the nature, phenol represents one of those, which may be considered as the endo-

crinological deregulator. We were conducting experiment on 40 male rats every day influencing by inhalation of the vapor of the phenol, as they laid on the thigh, at the second stage after the inhalation we were making injections of the liquid oxygen under the skin to each rats for the purpose of treatment. After we produced the decapitation of the animals under general narcoses, we took the hypothalamus and investigated concentrations of biogenic amines - dopamine, noradrenalin and serotonin.

It was shown that in response to the inhalation of the phenol concentration of the biogenic amines has been abolished in comparison with the norm. The liquid oxygen gave the therapeutic effect.

**Key words:** phenol, biogenic amines, decapitation.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФЕНОЛОМ И ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОГО КИСЛОРОДА В КАЧЕСТВЕ АНТИДОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Меликадзе Е.Б.

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

Учитывая, что за последние двадцать лет загрязнение окружающей среды достигло критической отметки и носит глобальный характер, естественно, что отмечается ухудшение функционирования репродуктивной системы живого организма, особенно мужского пола. Известно, что мужская репродуктивная система весьма чувствительна к воздействию токсических веществ окружающей среды; одним из этих веществ является фенол - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH.

Целью нашего исследования является изучение влияния фенола на содержание в ткани гипоталамуса биогенных аминов в эксперименте и апробация применения жидкого кислорода в качестве антиоксидантного антидота.

На основе полученных данных можно заключить, что интоксикация парами фенола, очевидно, приводит к нарушению физиологических связей между биогенными аминами, продуцируемыми гипоталамусом. В частности, фенол, подавляя секрецию как серотонина, так и дофамина и норадреналина, нарушает прямые и обратные корреляции между биологически активными веществами, в то время как применение жидкого кислорода в качестве антиоксиданта оказывает положительное влияние и корректирует нарушения физиологических связей между изученными нами веществами. Следовательно, препараты, содержащие в качестве действующего начала активный кислород, оказывают превентивное воздействие на подкорковые структуры мозга при интоксикации парами фенола.

*Рецензенты: доктор биол. наук,  
проф. Ц.М. Сумбадзе;  
д.м.н., проф. Л.Е. Гогиашвили*



## ACTION OF ETHANOL LOW DOSES ON HEART RATE VARIABILITY FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN RABBITS

Khvedelidze M., Chitanava E., Nadareishvili D., Jiqia G., Gvasalia M.

*Research Centre of Radiobiology and Radiation Ecology, Tbilisi, Georgia*

A wide usage of heavy alcoholic beverages and, thereby, the whole series of subsequent complications (alcoholism as a social problem, alcoholic beverage consumption, and its age, sexual or race characteristics) reasonably suggest the necessity to study the mechanisms of ethanol actions on all levels of biological system organization as from molecular-cellular so to population dimensions as well. Recently published a series of epidemiologic and experimental studies have demonstrated either positive or negative actions of ethanol low doses as on the whole body system so on the different morpho-functional mechanisms of cardiovascular system. Some studies have identically showed a positive ethanol action [10,11,13] but during the labor activity even a low dose of alcohol have implied a negative actions on some pathological states such as specific types of cancer and viral hepatitis type C [5,15]. Until recently an active dispute has arisen as to whether ethanol-induced actions (directly caused from alcohol or ethanol metabolites such as acetaldehyde, acetate) take participation for such changes [8]. It has been found that gastric alcohol dehydrogenase induced the "first level" fermentation following ethanol intragastric administration. Fermentation of the produced acetaldehyde and remained ethanol proceeds in the liver with formation of acetate and acetaldehyde. [7] Actually, the ethanol blood peak concentration enables the analyzing not only ethanol but cumulative action of acetaldehyde, acetate and ethanol compounds. The comparative toxicokinetics was analyzed after intragastric and intravenous administrations of ethanol where under the intravenous administration its peak concentration was higher than 50% and faster in 2 times in comparison with intragastric injection [6]. There are some experiments on ethanol intravenous administration. Studies conducted on dogs, has demonstrated that intravenous injection changed the phase parameters of cardiac cycle that leads to myocardial depression [14]. Ethanol intravenous administrations produced the myocardium depression and increased the systolic volume under pharmacological prohibition of sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system; nevertheless, opposite action occurred under the condition of normal innervations [14,15,17]. Ethanol-induced cardiac depression in isolated cardiac myocytes is inhibited by the addition of noradrenaline [17]. It has been described that ethanol eliminated the cerebral spasm under the subarachnoid hemorrhage [12] and provoked a synergistic action on endothelium-dependent and - independent effects of vasodilators but a pressor effect was revealed at rest. [3] Ethanol administration increased the necessary defibrillation energy for suppression of provoked arrhythmia [9], but decreased the arrhythmic events, particularly the duration of atrial fibrillation in arrhythmic

mogenic animals [16]. At the cellular level, different doses of alcohol induce the sodium-potassium pump inhibition [17] and reduction of the myofilament and calcium interactions, the calcium ion influx due to the action on L-type calcium channel and the calcium ion flow from the sarcoplasmic reticulum as well.

There are some reports on low dose-induced general adaptive responses and analyses on revealed changes in cardio-hemodynamic system [4,14]. Although, there is no evidence related to detailed analysis on the internal structure of heart rate variability. Furthermore, the initial autonomic status of experimental animals was not considered during data interpretation that, to our opinion, was very important for objective analyzing of results [1,2].

The purpose of the present study was to detect the action of ethanol intravenous injection on heart rate frequency and HRV internal structure, with consideration of animals' initial autonomic status and probable differences between the obtained results of the given work and recent work on ethanol intragastric injection [1].

**Material and methods.** This study was conducted in autumn-summer period on 14 chinchilla male rabbits of 2,5-3,0 kg weight. The animals had originally been selected by their initial neurovegetative status [2]. Alcohol was purchased from "company". Following auricular vein administration of 33% ethanol/physiological solution at a dose of 0,5 g/kg to rats, heart rate variability was recorded at 5, 30, 60, 120, 180, and 1440 min, and, then continued for 4320 min after drug administration, accordingly.

Using spectral analysis of HRV we have obtained the such parameters as: total power spectral density (TP), integral spectral density of high (HF) (1,0-0,4 Hz), low (LF) (0,4-0,15 Hz), LF/HF, and very-low frequency (VLF) (0,15-0,04 Hz). Physiological interpretation of these parameters has been a subject of controversy and is being continuously studied. Moreover, we have calculated the normalized value of high (HF n.u) and low frequency (LF n.u.) parameters.

Analyzing the time domain (TD) parameters of HRV we determined: 1) pulse per minutes; 2) R-R intervals (ms); 3) standard deviation (STNN) ms; 4) amplitude of mode (Amo %); 5), range of deviation ( $\Delta X$ ) ms; and 6) tension index (TI).

Statistical analyze of the obtained data was realized with special processing programs of "MATLAB-6" and "STATISTIKA-6".

Table. Changes of time domain and frequency domain parameters of heart rate variability after ethanol injection (0,5 g/kg, IV) in rabbits"

	injection		after 30 min		after 60 min		after 120 min		after 180 min			
	BT	CT	BT	CT	BT	CT	BT	CT	BT	CT		
Heart rate p/min	223,7±7,6	268,5±0,6	200,1±11,9	283,4±1,5	194,8±4,7	295,6±2,1	198,5±4,0	301,2±1,7	198,5±5,3	297,6±1,7	186,5±3,9	284,2±2,0
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001
R-R ms	268,2±7,6	223,5±0,6	299,9±11,9	211,7±1,5	308,0±4,7	203,0±2,1	302,3±4,0	199,2±1,7	302,3±5,3	201,6±1,7	321,7±3,9	211,1±2,0
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001
SDNN ms	8,7±0,7	4,4±0,4	10,9±0,9	3,1±0,2	16,0±1,0	3,7±0,2	16,5±1,2	4,0±0,4	11,7±0,7	4,4±0,3	16,3±1,0	4,3±0,3
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001
AMo %	11,3±0,8	21,8±1,8	9,4±0,9	27,0±1,0	7,6±0,6	24,1±1,2	7,0±0,5	23,0±1,6	9,2±0,6	20,6±0,6	7,9±0,7	19,7±1,9
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001
ΔX ms	43,7±3,8	22,8±2,5	54,0±4,8	15,5±0,5	78,8±3,7	19,3±1,0	79,4±4,9	21,0±2,1	59,1±4,7	22,0±1,4	82,7±3,7	22,0±1,4
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001
TI	1,8±0,23	5,7±0,9	1,4±0,2	9,3±0,6	0,8±0,08	6,5±0,7	0,7±0,08	5,9±0,9	1,3±0,1	4,8±0,4	0,8±0,09	4,8±0,7
	P<0,001	pF<0,005	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001
TP mc <sup>2</sup>	147,0±21,7	44,8±8,9	168,2±26,2	22,4±2,4	410,9±46,2	34,0±4,8	458,2±66,9	43,9±8,0	229,1±25,9	50,0±6,4	431,3±43,3	42,7±4,7
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001
VLF mc <sup>2</sup>	48,0±7,6	10,9±3,5	42,7±7,2	4,5±0,5	84,6±1,5	8,2±1,5	98,2±15,8	10,9±2,7	43,9±7,6	7,9±0,9	95,6±20,3	7,9±1,8
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,005	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,05
LF mc <sup>2</sup>	25,7±3,0	26,9±2,8	22,0±3,3	41,0±3,7	18,5±2,1	41,0±5,9	14,6±1,7	28,9±2,8	24,2±2,5	16,3±4,3	21,4±2,5	35,0±5,5
	P>0,1	pF=0,35	P<0,001	pF<0,001	P<0,005	pF<0,05	P<0,001	pF<0,001	P>0,1	pF=0,19	P<0,05	pF<0,01
HF mc <sup>2</sup>	18,2±2,6	25,1±4,0	25,0±3,8	28,2±4,1	27,5±4,4	31,0±2,3	30,2±4,6	29,2±2,7	32,8±6,3	26,2±4,0	23,1±4,3	43,6±2,7
	P>0,05	pF<0,05	P>0,1	pF=0,37	P>0,1	pF=0,5	P>0,1	pF=0,56	P>0,1	pF<0,05	P<0,005	pF=0,19
LF/HF	1,4±0,2	1,1±0,1	0,9±0,1	1,5±0,2	0,7±0,1	1,3±0,2	0,5±0,1	1,0±0,1	0,7±0,1	0,6±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1
	P>0,1	pF=0,49	P<0,025	pF<0,05	P<0,025	P<0,05	P<0,005	pF<0,001	P>0,1	pF=0,58	P>0,1	pF=0,95
LF %	24,5±4,0	9,1±1,6	31,3±2,9	7,3±1,2	61,0±7,0	10,6±2,4	53,1±7,4	9,5±1,5	40,8±5,3	6,9±1,1	54,9±10,4	12,2±0,8
	P<0,005	pF<0,05	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,005	pF<0,001
HF %	16,8±1,9	8,5±0,7	36,2±6,5	5,0±0,2	96,1±14,2	8,0±1,1	112,2±12,6	9,6±1,4	65,6±11,2	11,0±1,9	75,5±13,3	15,2±1,7
	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,001	P<0,001	pF<0,005	P<0,001	pF<0,001
Manova	λ=0,015	pλ<0,001	λ=0,004	pλ<0,001	λ=0,001	pλ<0,001	λ=0,0015	pλ<0,001	λ=0,003	pλ<0,001	λ=0,003	pλ<0,001

**Results and their discussion.** The main frequency domain (FD) and time domain (TD) parameters are shown in the table. Where, the differences of all parameters (except LF/HF  $\text{ms}^2$ ), in both vagotonics and sympathicotronics, are distinguished by high statistical reliability according to Student's criteria (pt). The same picture was revealed from multiparameter analysis with Wilk's criteria, accordingly.

Therefore, this result has also highlighted the validity of assumption that the complex of TD and FD parameters of HRV should be used to classify animals (e.g. rabbits) according their initial vagosympathetic balance [2].

The pulse and R-R interval duration underwent significant changes after ethanol intravenous administration as in vagotonics so in sympathicotronics, accordingly. Hence, the pulse rate reduced in vagotonics but greatly increased at the high concentration of ethanol in sympathicotronics' blood (1 hour); R-R interval duration increased in vagotonics, and conversely decreased in sympathicotronics; the SDNN ms and  $\overline{dX}$  ms values increased and reached its peak value for 60 min after ethanol administration to vagotonics but to sympathicotronics there was observed the initial decreasing with following increasing tendencies; AMo % and TI was reduced in vagotonics but initially increased in sympathicotronics with consequent progressive decreasing period. The differences between TP were kept at all levels of HRV recording, with high statistical confidence that pointed on developed different changes in both groups of animals. The TPSD was shown to be increased in vagotonics in compare to sympathicotronics. The latter had an initial TP decreased with following slowly increased tendency then in vagotonics. An increase of LF  $\text{ms}^2$  was shown in sympathicotronics and vice versa in vagotonics that caused the increasing of differences of statistical confidence in both groups of animals ( $p > 0,1 \rightarrow p < 0,005$ ). This fact has pointed to the ANS activation of sympathetic branch in sympathicotronics.

Analysis of LF/HF parameters enables us to give a clear view of the existing changes at the range of LF and HF spectrum. A progressive reduction of quantitative values of this parameter was demonstrated following ethanol administration that indicated the prevalence of vagal modulation in vagotonics and increase of sympathetic activity in sympathicotronics. There was a higher increase of HF  $\text{ms}^2$  in vagotonics then in sympathicotronics. Normalized values of LF n.u and HF n.u parameters have simultaneously increased in vagotonics in contrast to sympathicotronics the parameters of which were firstly reduced and then increased in 30 minutes after injection. In vagotonics, during the peak blood concentration of ethanol there was observed a significant spectral increment (about 7-fold) at the HF spectrum range that is supposed to be an overall result of ethanol action on vagal bulbar center and local depressor effect on myocardium as well. Spectral parameter of VLF  $\text{ms}^2$  significantly increased in blood of vagoton-

ics and reached its maximal value at the ethanol peak concentration but sympathicotronics underwent a paradoxical decrease and low increase tendency. The majority of above mentioned TD and FD parameters reached their normalization in 4 hour with 69% rebound in vagotonics.

Obtained results are significantly differed from the results received in our center [1] that obviously highlighting a significant effect of toxicokinetic characteristics of ethanol and fermentation-induced metabolites (acetaldehyde and acetate) on HRV structure.

In vagotonics, the whole complex of regulatory mechanisms has been responded to the intravenous administration of ethanol. A comparative reduction of VLF  $\text{ms}^2$  and, consequently, increasing of considerable proportion of LF/HF spectral components indicated on rapidly shunting of regulatory activity from lower to high levels of regulatory mechanisms for realizing a "first class" undifferentiated response on stress induction. Sympathicotronics were unready to ethanol intravenous administration that resulted in reduction of every spectral component.

Analyze of LF/HF ( $1,1 \pm 0,1 \rightarrow 1,5 \pm 0,2$ ) and TI ( $5,7 \pm 0,9 \rightarrow 9,3 \pm 0,6$ ) parameters has shown the initial collapse of regulatory mechanisms that would be explained with ethanol-induced sympathetic activity and vasoconstriction, respectively. In vagotonics, the main TD and FD parameters significantly exceeded the initial values at 1440 min. It has been suggested the increased flow of neurohumoral and metabolic processes that were probably in correlation with reparation, synthesis and functional remodeling processes occurring in organism. In sympathicotronics, the low vagal modulation would be resulted from greater activity of sympathetic branch or from different electrophysiological characteristics of vagal bulbar center neurons. In vagotonics, the developed bradycardia would be conditioned with ethanol myocardial depressor characteristics, reduction of intracellular calcium level in cardiac myocytes and inhibition of sodium/potassium pump; nevertheless, it should be considered an existence of high vagal modulation, that, to our opinion, play an important role in increasing level of myocardial depression and HRV complexity.

In conclusion, according to the above mentioned analysis we have supposed that intravenous administration of ethanol caused a higher probability of heart electrophysiological instability [4] in sympathicotronics then in vagotonics. It is important to consider these differences for therapeutic application of ethanol to some acute poisoning (methyl alcohol, ethylene glycol).

## REFERENCES

1. Nadareishvili K.S., Meskhisvili I.I., Nadareishvili D.K. et al. Effects of low ethanol doses on heart rhythm in rabbits. Bulletin

- of Experimental Biology and Medicine 2004; 138 (9): 306-310.
2. Nadareishvili K.S., Meskhishvili I.I., Nadareishvili D.K. et al. Heart rate variability in chinchilla rabbits. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2002; 134 (12): 657-659.
  3. Ahmed T., Torbjorn O., Mark A. C. Direct effect of ethanol on human vascular function. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004; 286: H2468-H2473.
  4. Allyson J.B., Anne C.S., Todd G. et al. Initial ethanol exposure results in decreased heart rate variability in ethanol-naive rhesus monkeys. European Journal of Pharmacology 2001; 433: 169-172.
  5. Britton A., McPherson K. J., Mortality in England and Wales attributable to current alcohol consumption. Epidemiol. Community Health 2001; 55: 383-388.
  6. Daniel J.C., Michael G., David E. S. et al. A Comparison of the bioavailabilities of oral and intravenous ethanol in healthy male volunteers. Academic Emergency Medicine 1999; 6: 984-988.
  7. Devlin T.M. Textbook of Biochemistry with clinical correlations. 1997: 555-556.
  8. Eric S.W., Michael J.M., John C.B. Electrophysiological effects of ethanol, acetaldehyde, and acetate on cardiac tissues from dog and guinea pig. Circ. Res. 1980; 47: 473-478.
  9. Georgios I.P., Jeffrey K. Ineffective ICD therapy due to excessive alcohol and exercise. PACE 2002; 25: 1144-1145.
  10. Hidetaka H., Jerome L. F., Edward G. L., et al. Effect of light-to-moderate alcohol consumption on age-associated arterial stiffening. Am. J. Cardiol. 2005; 95: 1006-1010.
  11. Hui-Zhong Z., Joel S. K., Mary O G. Moderate alcohol consumption induces sustained cardiac protection by activating PKC- $\gamma$  and Akt. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002; 283: 165-174.
  12. Kevin J.B., Michael R.S. Effect of Intravenous Ethanol on Cerebral Vasospasm Produced by Subarachnoid Blood Stroke // Stroke 1979; 10: 535-537.
  13. Klaus B., Umed A.A., Carlos S.K. et al. Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1557-64.
  14. Lawrence D.H., James M.A. Acute effects of ethanol on left ventricular performance. Circulation 1974; 49: 124-128.
  15. Morris N., Catherine S.K., Angelia A.D. et al. A pilot study of a new chicken model of alcohol-induced cardiomyopathy alcohol. Clin. Exp. Res. 1999; 23 (10): 1668-1672.
  16. Nguyen T.N., Friedman H.S., Mokraoui A.M. Effects of alcohol on experimental atrial fibrillation. Alc.Clin. Exp. Res. 1987; 11: 474-476.
  17. Robert S.D., Makoto S., Maurizio C.C. et al. Ethanol acutely and reversibly suppresses excitation-contraction coupling in cardiac myocytes. Circulation Research. 1991; 68: 1660-1668.

## SUMMARY

### ACTION OF ETHANOL LOW DOSES ON HEART RATE VARIABILITY FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN RABBITS

**Khvedelidze M., Chitanava E., Nadareishvili D., Jiqia G., Gvasalia M.**

*Research Centre of Radiobiology and Radiation Ecology, Tbilisi, Georgia*

Effects of low ethanol doses on the vagosympathetic mechanisms of heart rate regulation were studied in rabbits. Analy-

sis of heart rate variability showed that single intravenous administration of 0.5 mg/kg ethanol caused a higher probability of heart electrophysiological instability in sympathicotronics in contrast to vagotonics. This was associated with activation of the whole complex of regulatory mechanisms. In vagotonics, perturbations in power spectrum indicated on rapidly shunting of regulatory activity from lower to high levels of regulatory mechanisms to realize a "first class" undifferentiated response on stress induction. Sympathicotronics were unready to ethanol intravenous administration that resulted in reduction of all spectral component. Intravenous administration of ethanol caused a higher probability of heart electrophysiological instability in sympathicotronics then in vagotonics.

It is important to consider these differences for therapeutic application of ethanol to some acute poisoning (methyl alcohol, ethylene glycol).

**Key words:** ethanol, heart rate variability, rabbit vagosympathetic balance.

## РЕЗЮМЕ

### ДЕЙСТВИЕ НИЗКИХ ДОЗ ЭТАНОЛА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА

**Хведелидзе М.А., Читанова Е.Г., Надареишвили Д.К., Джикия Г.М., Гвасалия М.Г.**

*Научно-исследовательский центр радиобиологии и радиационной экологии, Тбилиси,*

В Научно-исследовательском центре радиобиологии и радиационной экологии проведено исследование действия низких доз этанола на вагосимпатические механизмы регуляции сердечного ритма кроликов. Анализ вариабельности сердечного ритма показал, что разовое внутривенное введение этанола в дозе 0,5 мг/кг вызывает более высокую вероятность электрофизиологической неустойчивости у симпатикотоников, нежели у ваготоников, что взаимосвязано с активацией всего комплекса регуляторного механизма. Характер пертурбации спектральной мощности у ваготоников указывает на сдвиг регуляторной активности от низких до более высоких иерархий механизмов регуляции, участвующих в формировании первоклассной, недифференцированной реакции на "стресс-фактор". Симпатикотоники же не были подготовлены с точки зрения регуляторного ответа на введение этанола, что выразилось снижением всех спектральных компонентов.

Вышеизложенное позволяет предположить, что выявленные различия особенно значимы и, их необходимо учитывать при терапевтическом применении этанола в случаях некоторых острых отравлений (метиловый спирт, этиленгликоль).

*Рецензент: д.м.н., проф. К.Ш. Надареишвили*



## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА УНИМАГ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭХОГИСТЕРОСАЛЬПИНГОСКОПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Лутидзе<sup>1</sup> Р.Ш., Ткешелашвили<sup>2</sup> Б.Д., Сургуладзе<sup>3</sup> Б.В., Татишвили<sup>2</sup> Д.Г., Мамукашвили<sup>2</sup> Г.В.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр Давида Татишвили»;

<sup>3</sup>ООО «АТТ» - Магнитные жидкости в медицине и биологии

В диагностике заболеваний женских половых органов значимое место занимают методы визуализации патологически видоизмененных тканей, среди них – рентгено- и эхоконтрастные исследования - гистеросальпингоскопия/графия, которые широко применяются в диагностике трубного бесплодия и внутриматочной патологии. Среди исследователей и клиницистов нет единого мнения о диагностической эффективности и медико-биологической целесообразности как метода, так и контрастного вещества. С одной стороны, рентгеновские лучи с отрицательным влиянием на организм в целом и конкретно на ткань яичника, небезвредные йодсодержащие контрастные вещества, большая вероятность ложноотрицательного результата при спазме маточных труб, с другой - ультразвук, не имеющий отрицательного влияния на организм и яичники, практически безвредные контрастные вещества (физиологический раствор, эховист-200, левовист и др.), динамичность исследования, практически исключая ложноотрицательный результат.

Благодаря этим преимуществам, динамичная контрастная эхогистеросальпингоскопия пользуется все большим признанием среди радиологов и клиницистов.

Несмотря на ряд преимуществ, усовершенствование метода эхогистеросальпингоскопии происходит перманентно. Актуальными вопросами современности являются поиск новых, высокоэффективных и дешевых контрастных веществ, их клиническая апробация и внедрение в практику. В основном это касается гиперэхогенных контрастных средств, среди которых на сегодняшний день применяются эховист-200 и левовист, изготовление и применение которых происходит *Ex tempore*. Однако, рабочая суспензия пригодна в течение короткого промежутка времени и является весьма дорогостоящей.

Целью исследования явилось определение эффективности препарата унимаг для проведения динамической эхогистеросальпингоскопии и оценка его контрастных свойств в эксперименте.

Для достижения вышеуказанной цели нами поставлены следующие задачи: обосновать целесообразность применения препарата унимаг в качестве контрастного вещества при эхогистеросальпингоскопии; изучить

эхоконтрастность физиологического раствора при динамической эхогистеросальпингоскопии у половозрелых крольчих, а также эхоконтрастность препарата унимаг при динамической эхогистеросальпингоскопии у половозрелых крольчих с интактными рогами матки, перевязанными рогами матки, при различных разведениях раствора унимаг.

**Материал и методы.** В качестве альтернативного гиперэхогенного контрастного вещества выбор пал на отечественный оригинальный препарат унимаг, который является стойкой суспензией высокодисперсных частиц магнетита (регистрационный номер ДА 000142 от 08.04.2005 г.).

Целесообразность его применения в качестве контрастного вещества обосновывается следующими его свойствами: препарат обладает рентгеноконтрастным свойством, абсолютно безвреден для живого организма, характеризуется бактериоцидной и бактериостатической активностью, адсорбирует и блокирует метаболические и бактериальные токсины, быстро купирует воспаление и усиливает репаративные процессы. Препарат не токсичен, не характеризуется тератогенностью и эмбриотоксичностью, мутагенным и канцерогенным влиянием на организм. Он с успехом применяется во многих областях хирургии [1,11].

Эксперименты проводились на половозрелых крольчихах. I (контрольную) группу составили 5 крольчих, которым в интактные рога матки вводили физиологический раствор. II группу составили те же животные ( $n=5$ ), которым спустя 3 дня вводили в рога матки неразведенный раствор унимага. II<sup>A</sup> и II<sup>B</sup> группы составили животные ( $n_1=5$ ;  $n_2=5$ ) с перевязанными рогами матки, которым вводили раствор унимага с 10- и 20-кратными разведениями, соответственно. III группу составили 5 животных с предварительно перевязанными рогами матки, которым вводили двадцатикратно разведенный раствор унимага.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Siemens Sonoline Antares (Германия) с помощью линейного датчика с частотой 7,5 MHz.

*Описание эксперимента.* После иммобилизации подопытному животному давали эфирный масочный



наркоз, после чего в матку вставляли катетер Фоллея №6, с помощью которого в маточные рога вводили контрастные вещества ( $\approx 5-7$  мл). Параллельно производили УЗИ брюшной полости крольчих, а процесс исследования регистрировали на видеопленке. После УЗИ проводилось рентгенологическое исследование животного.

**Результаты и их обсуждение.** Во время введения физиологического раствора визуализация рогов матки с помощью УЗИ не удалась, по всей вероятности, ввиду узкого просвета и низкой эхоконтрастности самого раствора.

При введении неразведенного раствора унимага, стала возможной визуализация рогов матки с помощью УЗИ (рис. 1).



Рис. 1. Визуализация рогов матки с помощью УЗИ

У оперированных крольчих с перевязанными рогами с помощью УЗИ зафиксировался «ампутированный рог» (рис. 2).



Рис. 2. Фиксация «ампутированного рога» с помощью УЗИ

Во время одного из экспериментов произошло случайное введение унимага в мочевой пузырь. Визуальный эффект был впечатляющим (рис. 3).



Рис. 3. Введение унимага в мочевой пузырь

Независимо от степени разведения, эхоконтрастность унимага практически не менялась.

Рентгенография установила выраженную рентгеноконтрастность раствора унимага при исследовании рогов матки крольчих.

Таким образом, препарат унимаг имеет выраженную эхо- и рентгеноконтрастность в эксперименте на крольчихах, а при введении его в содержащие жидкость полостные органы (мочевой пузырь), эхоконтрастность резко увеличивается, что свидетельствует о высоком диагностическом потенциале вышеуказанного препарата при УЗИ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. სურგულაძე ბ.ვ., ტატიშვილი გ.გ., მუცლის ღრუს ინტრალპერაცეიული დამუშავება მაგნეტიტის სუსპენზიით გაგრძელებული პერიტონიტის შემთხვევაში. კონფ. მასალები: პერიტონიტის დროს მუცლის ღრუს დამუშავების ახალი მეთოდები და მასალები. თბ., 1991.
2. Желудова И.И. Рязанова В.В. Определение проходимости маточных труб под ультразвуковым контролем. Москва, Ультразвуковая диагн., 1996.
3. Папиташиვილი А.М., Гигинейшვილი М.И., Кахадзе В.Г. Способ диагностики проходимости маточных труб. Проблема репродукции 2000; 3: 36-44.
4. Рязанцев А.А. Эхографическая и лапароскопическая оценка проходимости маточных труб. III съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, тезисы докладов. М., 2001: 19.
5. Озерская И.А., Белоусов М.А., Быстрова И.Г. Возможности эхогистеросальпингоскопии в диагностике трубно-маточного и перитонеального факторов бесплодия. Проблемы репродукции 2005; 1: 70-77.
6. Darwish A.M. Youssef A.A. Screening sonogysterography in infertility. Gynecol obstet Invest 1999; 5: 43-47.
7. Tanawattanacharoen S., Suwajanakorn S. Uerpairojkit B. et al. Transvaginal hysterosalpingo – contrast sonography (HyCoSy) compared with chromolaparoscopy. J Obstet Gynaecol Res 2000; 26 (1): 71-75.

8. Nannini R., Chelo E., Branconi F. et al. Dynamic echogyster-  
oscopy: a new diagnostic technique in the study of female infert-  
ility. Acta Eur. Fertil. 2002; 12: 165-171.
9. Prefuma F., Serafini G., Martinoli C. et al. The sonographic  
evaluation of tubal patency with stimulated acoustic emission  
imaging. Ultrasound obstet Gynecol 2002; 20 (4): 386-389.
10. Alborzi S., Dehbashi S., Knodae R. Sonogysterosalpingo-  
graphic screening for infertile patients. Int J Dynaeocol Obstet.  
2003; 82 (1): 57-62.
11. Surguladze B., Tskitishvili T., Gribanov N., Medico – bio-  
logical characteristics of Magnetic Fluid. 5-th International con-  
ference “Scientific an Clinical Applications of Magnetic Cariers,  
Colection of theses, Lyon, France, May 20-22, 2004: 195.

## SUMMARY

### USAGE OF UNIMAG DURING DYNAMIC HYSTEROS- ALPINGO – CONTRAST SONOGRAPHY IN THE EXPER- IMENTAL STUDY

**Lutidze<sup>1</sup> R., Tkeshelashvili<sup>2</sup> B., Surguladze<sup>3</sup> B., Tatishvi-  
li<sup>2</sup> D., Mamukashvili<sup>2</sup> G.**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>«David Tatishvili Medical  
Center» Ltd.; <sup>3</sup>Magnetic fluid in the field of medicine and biology,  
“ATT” Ltd

The purpose of this experimental study was to investigate the  
contrasting ability of magnetic fluid, Unimag, during dynamic  
hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) performed in  
sexually mature female rabbits.

5 ml of diluted and undiluted solution Unimag was slowly in-  
jected into the intact and amputated uterine tubes as experimen-  
tal animals via a catheter.

Dynamic observation was achieved with the aid of ultrasound  
machine – Siemens Sonoline Antares. Observation revealed a  
well – defined contrasting ability of this magnetic fluid regard-  
less of its dilution.

X-ray was additionally performed in above mentioned animals,  
also proved the contrasting ability of Unimag.

Results of this experimental study, together with the recent ex-  
perience of Unimag usage in surgical practice, suggest that it is  
expedient to use this preparation during HyCoSy in women.

**Key words:** hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy),  
magnetic fluids, Unimag.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА УНИМАГ ПРИ ДИНАМИ- ЧЕСКОЙ ЭХОГИСТЕРОСАЛЬПИНГОСКОПИИ В ЭК- СПЕРИМЕНТЕ

**Лутидзе<sup>1</sup> Р.Ш., Ткешелашвили<sup>2</sup> Б.Д., Сургуладзе<sup>3</sup> Б.В.,  
Татишвили<sup>2</sup> Д.Г., Мамукашвили<sup>2</sup> Г.В.**

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет;  
<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр Давида Татишвили»; <sup>3</sup>ООО  
«АТТ» - Магнитные жидкости в медицине и биологии

Целью настоящего исследования явилось изучение эхоконт-  
растности лечебной магнитной жидкости унимаг (регистра-  
ционный номер ДА 000142 от 08.04.2005 г.). Исследованию  
подверглись 20 половозрелых крольчих. С помощью катете-  
ра Фоллея №6 разведенный (1:10; 1:20) и неразведенный  
растворы унимага медленно вводили в количестве 5 мл в  
интактные и перевязанные рога матки. С помощью аппарата  
УЗИ Siemens Sonoline Antares (линейный датчик частотой  
7,5 МГц) производилось динамическое наблюдение, вслед-  
ствие которого установлена четко выраженная эхоконтраст-  
ность данного раствора независимо от степени разведения.

Дополнительно проводилась рентгенография вышеуказан-  
ных животных, при которой также была установлена выра-  
женная рентгеноконтрастность препарата унимаг.

Полученные результаты эксперимента и имеющийся опыт  
по применению препарата унимаг в хирургической практи-  
ке предполагают возможность его использования при дина-  
мической эхогистеросальпингоскопии у женщин.

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

## SPECTRUM OF THYROID GLAND INJURY DURING GOITER (MORPHOFUNCTIONAL PARALLELS) IN VARIOUS REGIONS OF GEORGIA

Gogiashvili L., Giorgadze E., Nikobadze E., Chachibaya V., Tsagareli Z.

*Department of Experimental pathology, A. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia*

Thyroid gland pathology (NG) greatly depends on the environment. TG reacts subtly to natural and technogenic factors, therefore TG state is regarded as an “ecological unfavorable” state marker.

Recently due to climate global changes and antropogenic effects, the frequency of this organ various pathologies has increased, their clinical-morphologic spectrum has greatly changed [5,8,11]. The frequency of adenomatosis cases (precancerous TG) has increased; the latter develops against the multinodal goiter, nodal goiter recurrence and also autoimmune thyroiditis (Hashimoto goiter) with the simultaneous decrease in diffuse toxic goiter cases (DTG-Graves disease). This tendency is confirmed by the statistical data of the morbidity center in Georgia; in particular, the number of surgeries on TG has increased over three times since 2002 (from 574 in 2002 to 1782 in 2006).

The problem of malignant tumors occupies a special place in connection with the tendency of an increase in the number of patients during the last 20 years [5,7,8,10].

In Georgia the statistical approaches were used to single out the most unfavorable mountainous and coastal regions of Western Georgia, the most favorable regions of the Southern part of the country, that is linked with so-called “Chernobil echo” [1,3,4]. Not groundless Georgia is considered the region of endemic goiter spread [4].

Fundamental investigation on the problem of patho- and morphogenesis of TG diseases in the regions of Georgia, on the basis of modern approaches to the questions of classification and treatment, were not carried out; at the same time their exist unified methods [2,13] of studies coordinated with the Program of the European Association of Pathologists [6,9,12].

The goal of the study was the investigation of peculiarities of the morphologic reorganization of TG tissue in various kinds of goiter on the surgical material taking into consideration morphometry evidence (stereometry) histology and electron microscopy.

With the aim of unification of the study results, we faced several problems demanding an urgent solution: exact diagnosis of TG pathology, especially of malignant neoplasms with several pathologists.

A choice of the methods of examination a correct formation of the groups of observation and control with this aim in view we used a united protocol of investigation including sampling and treating of the material, its description and making conclusion.

Determination, whenever possible of the factors influencing the population's health (smoking, nutrition, alcohol drinking, professional activity, infectious agents, heredity predisposition) was performed.

The investigations were carried out at the Experimental pathology Department at Natishvili Institute of Morphology.

We have examined the surgical material from the patients operated in the endocrine pathology department within the period 2002-2006. Moreover, the foundation of the work included the results of the retrospective pathomorphologic analysis of TG patterns within the period 2001-2007 from the regions of Western (Ajara, Samegrelo, Imerety) and Eastern (Kakheti, Kartli) Georgia.

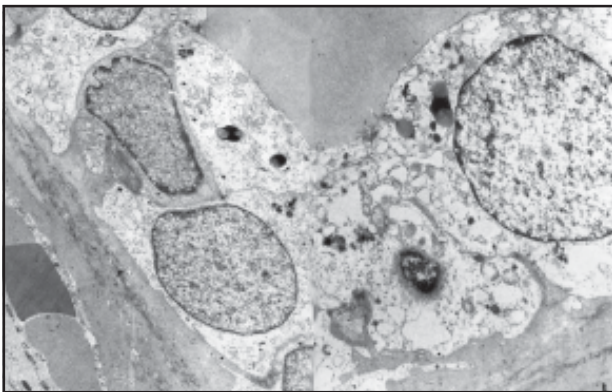
**Material and methods.** The material included 1248 cases, from them 63 (5,05%) males and 1185 (94,95%) females at the age of 15-70 years old. All cases were histologically verified according to Willson's classification accepted in January 2005 on the basis of the protocol AJCC/UICC (the sixth edition). The comparison group consisted of 15 TG samples from the persons who had as the result of accidents and not having in anamnesis any indications at thyroid pathology, 128 (34,29%) cases of diffuse toxic (DTG), 122 (9,77%) cases of multinodal toxic (MTG) and 667 (53,45%) - nodal euthyroid goiter (NEG), 31 (2,48%) cases of recurrent goiter. There were prepared serial histological sections dyed with hemotoxilin and eosin, picro-fuxin by van Gison. We determined the area of follicles and the average number of follicles, thyrocytes, their cytoplasm and nuclei as well as diameter of capillary lumens. The morphometric analysis was made on 50 tissue patterns from each TG pathology. The number of follicles was counted within 50 fields of vision, thyrocytes- in 100 follicles while nuclei- in 100 thyrocytes. In every case we measured 100 follicles, 100 follicular cells, their nuclei and cytoplasm. The area of follicles, thyrocytes, nuclei and capillaries was calculated after the formula  $S=a^2b\pi/6$  where  $\pi=3,14$ , a and b- a small and large diameter. We calculated the thyrocyte mitotic activity (MA) and the nuclei death



index (NDI) with 1500 dividing and degenerative nuclei (ocular-X7, objective -X90). The data were analyzed by the Statistics packages for Microsoft Windows, Statsoft version 5,0 (USA).

For electron microscopic examination the material was fixed in 2,5% solution of glutaraldehyde (pH-7,3-7,4) and in 2% buffer solution (pH-7,4)  $\text{OsO}_4$  during 2 hours. Dehydration was carried out in alcohol of increasing concentration and acetone followed by immersion into epon mixture; dyed by the method of double contrasting with 2% alcoholic solution of uranylacetate (Watson, 1958) and lead citrate (Reynolds, 1963); examinations and photographing under electron microscope Tesla-BS 500.

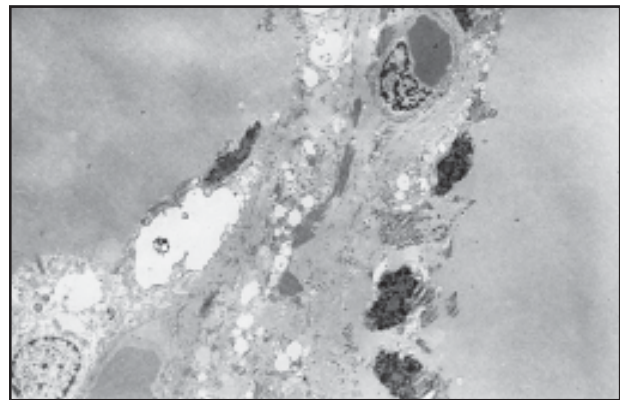
**Results and their discussion.** The majority of examined samples of diffuse toxic goiter (DTG) revealed ultrastructural changes in follicular epithelium indicating a functional activity of A-cells, i.e. an increase in synthetic, transport and energetic processes at the expense of hyperplasia proteinsynthesizing and lysosomal apparatus (an increase in number and size of primary lysosomes) (fig.1). DTG is mostly characterized by the signs of follicular epithelium stratification with dendritic inbulging and consequently obliteration of follicle lumens containing a slight amount of colloid. NDI (pyknosis and kariorrhesis) is higher than in the control group (0,9‰) but lower than in MTG. The mitotic activity (MA) is lower than in MTG and amounts to 0,4‰. On the whole the picture indicates predominance of catabolic reactions in glandular cells.



*Fig. 1. Diffuse toxic goiter specimen. Fibrous basal lamina of thyrocytes. Numerous secondary lysosomes and large cisterna of roof endoplasmic reticulum. Reconstruction. EM X6000*

Basal membrane of capillaries is thickened; there predominate clear-cut collagen fibrilles, endotheliocytes are edematous, fenestres in them are widened, plasmolemma has a smooth surface (fig.2). From one improvement of follicular epithelium trophic that characterises an organ with a high functional activity, from the other-fibrosis and thickened

basal membrane must hinder its permeability especially at the stage of hormone transport from a cell via basal membrane into blood.



*Fig. 2. Multinodular toxic goiter specimen. Sever fibrosis of thyrocytes basal lamina. EM X6000*

The examined patterns of multinodular toxic goiter (MTG) from various regions of Georgia, as well as those of DTG, reveal an increase in thyrocyte proliferative activity with formation of numerous folds and dendritic growth into follicle lumens against the background of basal membrane fibrosis and sclerosis (fig. 2), but secondary dystrophic signs, such as foci of necrosis and cystic transformation are seen more often. Diffuse lymphoidocellular infiltrations are often found, especially along thickened connective septa in multinodular toxic goiter. Contrary to diffuse toxic goiter, the analysed material reveals a higher nuclei death index (1,1‰) and a low MA index (0,2‰).

In multinodular toxic goiter the diameter of capillary lumen, the average area of thyrocyte, that cytoplasm and nuclei, the number of follicles and thyrocytes as well as MA is statistically significantly increased contrary to diffuse goiter.

In nodular euthyroid goiter (NEG) the TG parenchyma ultrastructural changes is more heterogenous; the number of follicles is less, but their sizes slightly differ from those in DTG (table).

The area of follicles, that of their lumens and of single thyrocytes increases against of the follicles number.

NEG glandular cells are characterized by a decrease in the contents of all cellular organelles (fig.3): mitochondria, RER elements, colloid vesicles. The nuclei death index (NDI) in nodular euthyroid goiter is maximum (1,3‰) compared to diffuse toxic and multinodular toxic goiter while mitotic activity was 0,0‰ that creates structural predispositions for a functional shift towards hyper- or hypothyrosis.

Table. Changes of morphometric features in diffuse toxic, multinodular toxic and nodular euthyroid goiter

Parameters	Control group	Diffuse toxic goiter		multinodular toxic goiter		nodular euthyroid goiter	
	M±m	M±m	p	M±m	p	M±m	p
Follicle area*	814±0,0	864±37 t=L3	>0,2	939±23 t=5,4	<0,001	1113±4,0 t=49,7	<0,001
Thyreocyte area*	3,17±0,26	8,65±0,8 t=6,5	<0,001	7,33±0,9 t=4,4	<0,001	5,4±0,36 t=5,0	<0,001
Cytoplasm area*	2,1±0,1	4,4±0,3 t=7,2	<0,001	4,39±3,7 t=5,9	<0,001	3,0±0,2 t=4,0	<0,001
Nuclear area*	2,02±0,1	4,27±0,4 t=5,4	<0,001	3,31±0,01 t=12,8	<0,001	2,85±0,01 t=8,2	<0,001
Capillary diameter **	45,53±0,37	9L2±0,03 t=123	<0,001	82,2±0,21 t=86	<0,001	55,9±0,34 t^20,6	<0,001
Follicle number	42,16±1,6	78,3±3,26 t=9,97	<0,001	44,2±1,5 t=0,9	>0,3	36,1±0,9 t=3,3	<0,001
Thyreocyte number	26,27±1,33	43,0±1,48 t=8,5	<0,001	36,3±14 1=5,2	<0,001	33,7±1,5 t=3,8	<0,001

\* - mkm<sup>2</sup>; \*\* - mkm

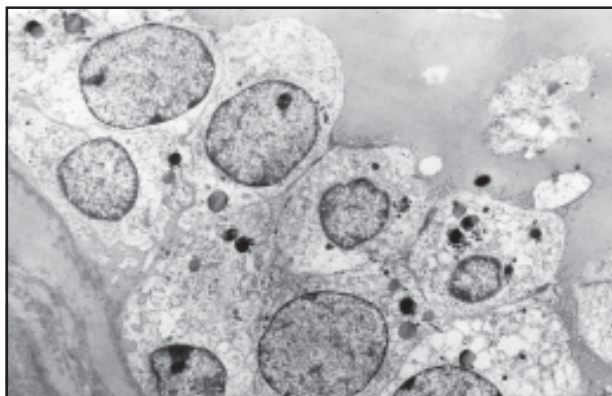


Fig. 3. Nodular goiter specimen. Stratification of follicular epithelial cells, swelling of cytoplasm, numerous primary and secondary lysosomes in cytoplasm. EM X6000

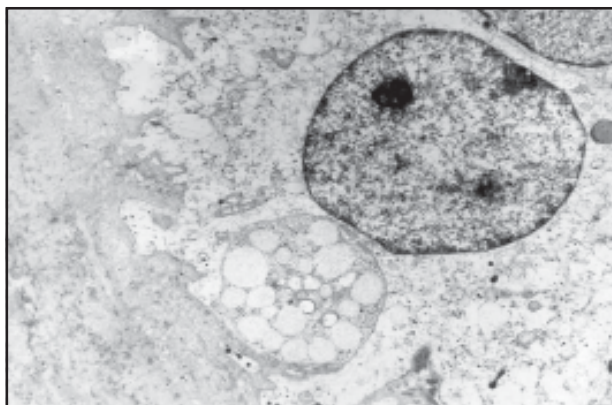
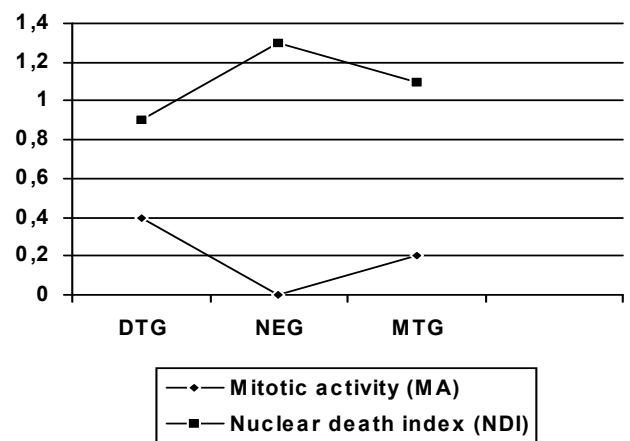


Fig. 4. Hurtle cell specimen. Enlargement of vesicular inclusion, swelling of mitochondria EM X6000



Graph. Data of MA and NDI various forms of goiter

According to our findings, one of the distinctive signs of NEG is a great frequency of secondary destructive changes in parenchyma: necrotic foci, calcification and a sharp increase in follicle sizes as well. In our material the average area of follicles achieves maximum just in NEG, due to colloid (table). The number of follicles is correspondingly decreased compared to the control group. It is noteworthy that the sizes of thyrocytes, cytoplasm and nuclei slightly exceeds those of the persons from the control group, but compared to the types of toxic goiter, they are lower.

Particularly great differences were revealed when comparing the data of MA and NDI obtained in diffuse toxic, multinodular toxic and nodular euthyroid goiters. In NEG the lowest MA is seen while NDI is higher (graph).



The number of Hurtle's cells grows in all three types of goiterous TG, According to our findings, this process is especially intensive in NEG - till 40% (fig. 4) that significantly exceeds the activity of these cells in other benign pathologies of TG.

An increase in the amount of Hurtle's cells can be regarded as the onset of cellular dysplasia in thyroid parenchyma.

The analysis of the surgical material of thyroid gland from various regions of Georgia shows some peculiarities of parenchyma structural transformation, that is: in the patterns from the regions of Western Georgia, these prevails nodular euthyroid goiter with dystrophic-destructive secondary changes in follicles and stroma, morphological signs of colloid stagnation and hypothyreosis.

In the patterns of the surgical material from the regions of Eastern Georgia, their prevail toxic types of goiter, in particular multinodular toxic form with a high mitotic activity of thyrocytes, intensive vascularization and signs of autoimmune disease.

## REFERENCES

1. Мамагешвили И.Г., Хазарадзе К.Р., Ломсадзе Н.Дж. и др. медико-географический анализ онкоэпидемиологических ситуаций. Сообщение 2. II международная конференция ученых-медиков стран Черноморского бассейна. Трабзон, Турция, 2000: 117-118.
2. Цагарели З.Г., Чачибая В.А., Свани Н.М. и др. верификация дооперационного диагноза у больных заболеваниями щитовидной железы. Материалы конференции Азербайджанского университета им. Н. Нериманова. Баку, 2000: 199.
3. Цицкишвили М.С., Карчава Г.В., Гонджилашвили Н.П. и др. Радиационные факторы и онкоэпидемиология Грузии. II международная конференция ученых-медиков стран Черноморского бассейна. Трабзон, Турция, 2000: 114-115.
4. Цицкишвили М.С., Диасамидзе Р.И., Катамадзе Н.М. и др. Радиоэкология Кавказа и эхо Чернобыля. II международная конференция ученых-медиков стран Черноморского бассейна. Трабзон, Турция, 2000: 112-113.
5. Хмельницкий О.К., Третьякова М.С., Киселев А.В. и др. Морфоэкологическая характеристика заболеваний щитовидной железы в различных регионах России и Белоруссии по данным операционного материала. Арх. Патологии 2000; 4: 19-27.
6. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика щитовидной железы. Спб.: SOTIS, 2002: 165-172.
7. Agini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. - The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano Survey. J. Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 84: 561-566.
8. Carle A., Laurberg P., Pedersen I.B. et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. European J. Endocr. 2006; 154: 21-28.
9. Chachibaia V., Gogiashvili L., Svani N. - Morphologic characteristics of thyroid gland in nodular euthyroidal goiter. Moambe of GSA 2002; 166 (3): 598-601.
10. Davies L., Welch H.G., Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 295 (18): 2164-2167.
11. Gianoukakis A.G., Jennings T.A., King C.S. et al. Hyaluronan accumulation in thyroid tissue: evidence for contributions from epithelial cells and fibroblasts. Endocrinology. 2006; 148: 54-62.
12. Hombach-Klonish S., Bialek J., Trojanovicz B. et al. - Relaxin enhances the oncogenic potential of human thyroid carcinoma cells. American J. Pathology 2006; 169 (8-2): 617-632.
13. Matsumoto F., Hiroaki F., Masaaki A. et al. A novel tumor marker, niban, is expressed in subsets of thyroid tumors and Hashimoto's thyroiditis. Human pathology, 2006; 37: 1592-1600.

## SUMMARY

### SPECTRUM OF THYROID GLAND INJURY DURING GOITER (MORPHOFUNCTIONAL PARALLELS) IN VARIOUS REGIONS OF GEORGIA

Gogiashvili L., Giorgadze E., Nikobadze E., Chachibaya V., Tsagareli Z.

*Department of Experimental pathology, A. Natishvili Institute of Morphology, Tbilisi, Georgia*

Investigation of the patho- and morphogenesis of TG diseases in the regions of Georgia, on the basis of modern approaches to the questions of classification and treatment, coordinated with the Program of the European Association of Pathologists were carried out.

We have examined the surgery material from the patients operated in Tbilisi within the period 2002-2006. The work included also the results of the retrospective pathomorphologic analysis of TG patterns within the period 2001-2007 from the regions of Western (Ajara, Samegrelo, Imerety) and Eastern (Kakheti, Kartli) Georgia. Material included 1248 cases, 63(5,05%) males and 1185 (94,95%) females at the age of 15-70 years old (128 (34,29%) cases of diffuse toxic (DTG), 122 (9,77%) cases of multinodal toxic (MTG) and 667 (53,45%) nodal euthyroid goiter (NEG), 31(2,48%) cases of recurrent goiter).

DTG is mostly characterized by the intensification of the synthetic, transport and energetic processes.

The examined patterns of MTG revealed the increase of thyrocyte proliferative activity and basal membrane fibrosis and sclerosis.

One of the distinctive signs of NEG is a great frequency of secondary destructive changes in parenchyma. It is noteworthy that the sizes of thyrocytes, cytoplasm and nuclei slightly exceeds those of the persons from the control group, but compared to the types of toxic goiter, they are lower.

The number of Hurtle's cells grows in all three types of goiter. The process is especially intensive in NEG - till 40% that significantly exceeds the activity of these cells in other benign pathologies of TG.

The analysis of the surgical material of thyroid gland from various regions of Georgia shows that in the patterns from the regions of Western Georgia, these prevails nodular euthyroid goiter with dystrophic-destructive secondary changes in follicles

and stroma, morphological signs of colloid stagnation and hypothyreosis. In the patterns of the surgical material from the regions of Eastern Georgia, their prevail toxic types of goiter, in particular multinodular toxic form with a high mitotic activity of thyrocytes, intensive vascularization and signs of autoimmune disease.

**Key words:** thyroid goiter, Black sea coast, Georgia, morphology.

## РЕЗЮМЕ

### СПЕКТР ПОРАЖЕНИЯ ЗОБНОИЗМЕНЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ) В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Гогнашвили Л.Е., Гноргадзе Е.Р., Никобадзе Е.Г., Чачибая В.А., Цагарели З.Г.

*Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Тбилиси*

Изучен пато- и морфогенез поражений щитовидной железы в регионах Грузии на основе классификации Европейской ассоциации патологов.

Исследован операционный материал, полученный в клинике эндокринных нарушений и эндовидеохирургии IV клинической больницы г. Тбилиси за 2002-2006 гг. Проведен ретроспективный анализ операционного материала за период 2001-2007гг. из регионов Западной и Восточной Грузии. Материал составил 1248 случаев, из них 63(5,05%) – мужчин и 1185 (94,95%) – женщин, возраст 15-70 лет. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) составил 128 случаев (34,29%), 122 (9,77%) – многоузловой токсический зоб (МТЗ) и 667 (53,45%) – узловой т.н. эутиреодный зоб (УЭЗ). В 31 (2,48%) случае отмечен рецидивный зоб.

Диффузный токсический зоб в большинстве наблюдений характеризовался структурным проявлением интенсивных процессов синтеза, транспорта и энергообеспечения в тиреоидной паренхиме, преимущественно, из прибрежных районов Грузии.

В анализируемых образцах МТЗ отмечалась высокая пролиферативная активность тиреоцитов с одновременным фиброзом и склерозом базальной мембраны фолликулов.

Одним из отличительных признаков УЭЗ является большая частота вторичных деструктивных изменений в паренхиме. Примечательно, что площадь тиреоцитов, их цитоплазмы и ядер значительно превосходит аналогичные показатели контрольной группы (лица, погибшие от несчастных случаев и не имеющие в анамнезе тиреоидной патологии), однако меньше, чем у лиц с токсичными вариантами зоба.

Количество клеток Хюртля увеличивалось во всех трех вариантах зоба, однако этот феномен максимально проявлялся при УЭЗ (в 40%), что значительно превосходит этот показатель при других доброкачественных поражениях щитовидной железы.

Сравнительный анализ хирургического материала из различных регионов Грузии указывает на большую частоту в Западной Грузии узлового зоба со вторичными деструктивными изменениями в фолликулах и строме, морфологическими признаками стаза коллоида и гипертиреоза. В материале из регионов Восточной Грузии преобладали токсические варианты зоба, особенно многоузловой токсический зоб с высокой митотической активностью, интенсивной васкуляризацией и признаками аутоиммунного поражения.

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

\* \* \*