

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 9 (174) Сентябрь 2009

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (174) 2009

**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*”. “MEDLINE”-sourced journal “**Georgian Medical News**” is available in Scopus – the largest abstract and citation database of research literature and quality web sources. 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*. Индексированный в системе “MEDLINE” журнал “**Georgian Medical News**” отражён в базе данных SCOPUS голландского издательства “Elsevier” - на данный момент самой крупной реферативной БД. Статьи из журнала реферированы в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

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

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

“**Georgian Medical News**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში “*Ulrich’s International Periodicals Directory*” და “*Medical and Health Care Serials in Print*”. “MEDLINE”-ის სისტემაში ინდექსირებული ჟურნალი “**Georgian Medical News**” ასახულია SCOPUS-ის მონაცემთა ბაზაში, რომელიც წარმოადგენს ჰოლანდიური გამომცემლობის “Elsevier”-ის სადღეისოდ ყველაზე მსხვილ რეფერატიულ მონაცემთა ბაზას. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატიულ 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

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе, Палико Кинтраиа,
Зураб Кеванишвили, 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),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

www.geomednews.org

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) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 39 47 82,

Fax: +995(32) 53 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com; 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

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Zurab Kevanishvili, 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 Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), David Elua (USA)

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91
995 (32) 22-54-18
995 (32) 39-47-82
Fax: 995 (32) 53-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

D. & N. COM., INC.
111 Great Neck Road
Suite # 208, Great Neck,
NY 11021, USA

Phone: (516) 487-9898
Fax: (516) 487-9889

WEBSITE

www.geomednews.org
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 шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

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 **в tiff формате**.

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. Корректур авторам не высылаются, 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 in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 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 in **tiff format**.

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.

ავტორთა საქურაღლებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ 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 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) 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. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. 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 ფხხილებში 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 გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Иванишвили Т.К., Шапатава К.В., Моисрапишвили М.Р. МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛЕВОСТОРОННИХ КОЛОСТОМ	7
Немсадзе Г.Ш., Урушадзе О.П., Тохадзе Л.Т., Ломидзе М.Н., Кипшидзе Н.Н. РОЛЬ И МЕСТО МНОГОСЛОЙНОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АППЕНДИЦИТА	10
Азизов Р.Ф., Агаева Н.А., Сулейманова Т.Г. БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР В ЭТИОЛОГИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА	13
Gogniashvili G., Japaridze Sh., Khujadze M. A COMBINED APPLICATION OF ACOUSTIC RHINOMETRY, RHINOESISTOMETRY AND FLOW SIMULATION OF THE NOSE MUCOSA BEFORE AND AFTER TURBINATE SURGERY: A MODEL STUDY	18
Gogniashvili G., Japaridze Sh., Khujadze M. INVESTIGATION OF THE NASAL CYCLE FUNCTION THROUGH ENDOSCOPY, RHINOESISTOMETRY, AND ACOUSTIC RHINOMETRY	22
Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА	25
Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И. ЭРГОБАТ И ДАЙВОНЕКС В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА	29
Beridze M., Gogokhia N., Buadze G., Khundadze I., Sanikidze T. HEADACHES AND CEREBRAL BLOOD FLOW DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC NASAL PATHOLOGY	32
Саттарова Н.Н., Агаев Ф.Ф. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ	36
Кадымова Э.А. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ БОЛЬШОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ	39
Мирзаханова Л.Р., Халилов Ш.Д., Алиева Х.А. ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	44
Selimoglu O., Ugurlucan M., Basaran M., Erdim F., Ogus T.N. IATROGENIC BRONCHOPLEURAL FISTULA OCCURRING DURING REDO CARDIAC SURGERY	48
Квезерели-Копадзе М.А., Квезерели-Копадзе А.Н., Мтварелидзе З.Г. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ	50
(ИТОГИ 20-ЛЕТНЕГО ОПЫТА)	
Manjavidze I., Beradze E., Wiesemann K. RESEARCH INVOLVING CHILDREN-INTERNATIONAL REGULATIONS AND GEORGIAN LEGISLATIONS	55
Жвания М.А. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	59

Makashvili M., Chichinadze K., Domianidze T. INTERHEMISPHERIC TRANSFER OF KINESTHETIC INFORMATION AND LINE BISECTION TASK PERFORMANCE IN PATIENT WITH CALLOSAL AGNESIS	62
Дашниани М.Г., Чхиквишвили Н.Ц., Нанейшвили Т.Л., Бурджанадзе М.А., Маглакелидзе Г.А. ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЭГОЦЕНТРИЧЕСКОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 24-60 МЕСЯЦЕВ	65
Хомасуридзе Х.П., Бекая Т.Г., Бекая Г.Л. ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАТКИ БЕРЕМЕННОЙ КРЫСЫ	73
Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Maglakelidze G., Naneishvili T. SPATIAL MEMORY FOLLOWING SELECTIVE CHOLINERGIC LESION OF THE NUCLEUS BASALIS MAGNOCELLULARIS	77
Lortkipanidze N., Chidjavadze E., Oniani N., Darchia N., Gvilia I. SLEEP-WAKING BEHAVIOR FOLLOWING A LESION IN THE MEDIAN PREOPTIC NUCLEUS IN THE RAT	81
Abdullayeva R., Ganiyev M., Asmetov V. EFFECTS OF DIUMANCAL AND DECURCINOL ON 5-HYDROXYTRYPTAMINE LEVEL IN RAT BRAIN	85
Giorgadze S., Gujabidze N., Tevzadze N., Rukhadze R APOPTOSIS AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEPATOCYTES OF WHITE RATS DURING AGING	88
Vadachkoria D., Gabunia L., Gambashidze K., Pkhaladze N., Kuridze N. ADDICTIVE POTENTIAL OF TIANEPTINE – THE THREATENING REALITY	92
Цагареишвили Н.Т., Бакуридзе А.Д., Джикия Т.Д., Курдиани Н.Г., Курцикидзе М.Ш. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ДИФФУЗИИ ТАБЛЕТОК ГЕНТИНА ЧЕРЕЗ ИСКУССТВЕННЫЙ ЛИПИДНЫЙ БАРЬЕР	95
Бабаев Э.Т., Абиев Г.А., Топчиева Ш.А., Чумбуридзе Т.Б., Немсицверидзе Н.Г. АТОМНО-АБСОРБЦИОННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ В ИЗУЧЕНИИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЯДА ГЮРЗЫ	98
Бакуридзе А.Д., Николаев С.М., Цурцумия И.Г., Берашвили Д.Т. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗУБНОЙ ПАСТЫ ИЗ RUBUS IDAEUS	100
Kirvalidze I., Jorbenadze T., Khetsuriani R. ETIOPATHOGENESIS OF CARDIOMYOPATHIES: A REVIEW	104
Парцахашвили Д.Д., Азмаипарашвили Э.Л., Чхаидзе З.А., Ходели Н.Г., Томадзе Г.Д. ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА ПРИ ГЕПАТЭКТОМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРОЛИКАХ	108
Pirtskhelani A., Gakhokidze R., Pirtskhelani N., Gakhokidze E. STUDY OF ANTIMUTAGENIC AND ANTICYTOTOXIC EFFECTS OF BIORAG IN CASE OF MUTATIONS INDUCED BY AMMONIUM NITRATE	112
Кязимов К.И. ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ ПУЛЬМОНИТОВ ПРИ РАДИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО	115

НАУКА

МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛЕВОСТОРОННИХ КОЛОСТОМ

Иванишвили Т.К., Шапатава К.В., Моисцрапишвили М.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет, программное направление «Проктология»,
Городской проктологический центр им. Р. Иашвили*

Во всем мире ежегодно выявляют около миллиона новых случаев колоректального рака (КРР) [1]. По данным Национального центра контроля и статистики заболеваний Грузии за 1967-2008 гг. стандартизированный коэффициент заболеваемости раком толстой кишки увеличился с 4,43‰ до 12,3‰. Причём, более 70% случаев больных поступают в стационары с осложнёнными и запущенными формами болезни (III-IV стадия). Причиной поздней госпитализации являются поздняя обращаемость - 45,8%, диагностические ошибки - 40,6%, бессимптомное течение болезни (в основном, на ранних стадиях болезни) - 13,6%.

Как известно, в большинстве случаев онкологические и другие новообразования локализуются именно в левой половине толстой кишки. Нередко, в таких случаях производится удаление пораженного участка с соблюдением онкологических принципов и формированием одно- или двустольной временных колостом при операциях типа Гартмана, расширенных резекциях левой половины ободочной кишки, что приводит к инвалидизации пациентов. Медицинская реабилитация таких больных является сложной задачей [5].

Формирование колостомы производится как при ургентных, так и при плановых вмешательствах. Последующая реконструкция с восстановлением естественного пассажа является важнейшим условием полной реабилитации пациентов.

Реконструктивно-восстановительные операции относятся к категории высшей степени сложности, подтверждением чему служит частота гнойно-септических осложнений - 25-60% и несостоятельности анастомозов - 3-25% [1,2]. Исходя из этого, весьма важным при оперативном лечении КРР является выполнение определённых хирургических манипуляций с целью уменьшения ожидаемых трудностей на восстановительном этапе и предупреждения возможных осложнений. Для этого мы после резекции поражённого участка кишки дистальный конец её фиксируем к париетальной брюшине латерального канала несколькими серо-серозными узловыми швами, что предупреждает опускание её культи в полость малого таза и облегчает её поиск в последующем.

Целью исследования являлись улучшение результатов хирургической реабилитации больных с временными левосторонними колостомами.

Материал и методы. В 2000-2008 гг. в колопроктологической клинике ТГМУ реконструктивно-восстановительные операции на левой половине ободочной кишки выполнены 87-и больным, перенесшим первичные резекции по поводу КРР. Мужчин было - 59 (67,8%), женщин - 28, (32,2%). При удалении основного очага опухоли первичный анастомоз не был сформирован ввиду кишечной непроходимости, значительного перифокального воспаления и инвазии опухоли за пределы кишечной трубки с риском местного рецидива.

Реконструктивно-восстановительная операция назначается в сроки от 3 до 5 месяцев после стабилизации общего состояния больного.

Подготовка к восстановительным операциям осуществлялась с соблюдением следующих принципов: обязательным условием операции является свободная проходимость толстой кишки ниже уровня стомы; коррекция сопутствующих заболеваний; тщательная подготовка отключённого отрезка толстой кишки, гидромассаж антисептиками; очистка толстой кишки полностью - кишечный лаваж, препаратом фортранс (пожилым больным с сопутствующими болезнями - препаратом дюфлак с дополнительной механической очисткой); проведение антибактериальной терапии кишечным препаратом рифаксимин (альфа нормикс, фирмы «Солвей Фарма») за 3 дня до операции, суточной пероральной дозой 400-800 мг, ректальной - 100 мг суспензии ежедневно.

Сочетанное пероральное и ректальное применение рифаксимины уменьшает транслокацию бактерий из кишечника и снижает риск развития послеоперационных осложнений [3].

Все операции проводились под комбинированным эндотрахеальным наркозом и эпидурально-сакральной анестезией.

Реконструктивно-восстановительная операция начинается с эллипсоидного иссечения окружающей стому

кожи и подкожной жировой клетчатки с дальнейшим ушиванием колостомы. Ушитую колостому, ограниченную марлевой повязкой с наложенными швами, выделают до брюшины, которую рассекают и погружают в брюшную полость.

После лапаротомии и полноценной ревизии органов брюшной полости производится мобилизация дистального участка отключенной толстой кишки. В некоторых случаях, идентификация культи, погруженной под тазовую брюшину, осуществляется введённым через прямую кишку колоноскопом. Проксимальная часть ободочной кишки мобилизуется и выделяется из сращений до селезёночного угла рассечением перитонеального листка, латеральнее кишки, далее рассекаются диафрагмально-толстокишечная и желудочно-толстокишечная связки с целью подготовки ободочной кишки к формированию анастомоза, к чему и приступаем после иссечения колостомы.

Во всех случаях был использован анастомоз по типу «конец в конец», вручную, двухрядным швом, с использованием атравматических игл VICRIL-PLUS (3/0-4/0). После рассечения и мобилизации перитонеального листка брюшины анастомоз помещается ретроперитонеально. Добавочным разрезом левой боковой стенки живота анастомоз проксимально и дистально прикрывается листками перитонеума длиной до 10-и см. С левой подвздошной области дренируется Дугласово пространство. Через анальный канал, выше анастомоза на 10-12 см, с целью декомпрессии проводится дренажная трубка диаметром не более 12 мм, которая фиксируется к промежности. В послеоперационном периоде через декомпрессионную трубку в просвет толстой кишки повторно вводится препарат альфа-нормикс в виде суспензии, 2 раза в день по 100 мг.

Послеоперационная анальгезия, в основном, осуществлялась введением препаратов бупивакаина или торнама через специальный катетер в перидуральное пространство. Стимуляцию кишечника начинали через 48-72 часов.

Результаты и их обсуждение. Из общего количества больных с сигмостомой для повторной операции обратились 62 пациента, у 25-и больных была десцендостома на разных участках нисходящей кишки. В 49-и случаях операция была выполнена непосредственно на участке сформированной стомы, в 38-и случаях резекция колостомированных участков и формирование коло-коло анастомоза произведено после мобилизации проксимальных участков ободочной кишки посредством пересечения ободочно-селезёночной и ободочно-печёночной связок.

12-и пациентам параллельно была выполнена пластика дефекта брюшной стенки для ликвидации вентральных

грыж, а 3-м больным - пластика апоневроза по поводу параколостомических грыж.

В группе оперированных больных после реконструктивно-восстановительных операций случаев летальности не отмечено.

Гладкое течение послеоперационного периода отмечено у 80-и больных. Осложнения развились у 7-и пациентов. Частичная несостоятельность анастомоза развилась у 2-х (2,2%) пациентов. У одного из них сформировался толстокишечный свищ без развития перитонита, у второго больного дефект анастомоза закрылся на 10-ые сутки. Нагноение раны произошло у 4-х (4,5%) пациентов. У одного больного развился илеофemorальный тромбоз, который был устранен консервативными методами.

Отдаленные результаты операции (до 5-и лет) прослежены у 75-и (86,2%) больных. Хорошие результаты достигнуты в 72-х (96%), удовлетворительные - в 3-х (4%) случаях.

После введения с 2007 г. в арсенал послеоперационной терапии препарата рифамикина внутрибрюшные осложнения не наблюдались.

В течение многих лет клиника оптимизирует вопросы предоперационной подготовки, хирургической тактики и послеоперационного ведения. Среди факторов риска реконструктивно-восстановительных операций следует отметить степень рубцово-спаечного процесса в малом тазу.

Ответственным моментом в нашей практике является максимальная мобилизация сшиваемых участков для предупреждения натяжения между ними.

Важное значение придается дренированию анастомоза и Дугласова пространства.

Условия декомпрессии (проведение зонда выше анастомоза) снижает риск несостоятельности швов анастомоза.

Усовершенствование методов предоперационной подготовки применением антибактериальной коррекции препаратом рифаксимин (альфа-нормикс), тщательное разделение спаек, достаточная мобилизация сшиваемых участков и мастерство хирурга создают условия для снижения числа послеоперационных осложнений при реконструктивно-восстановительных операциях у колостомированных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васютков В. и соавт. Хирургическая реабилитация больных с колостомами. Актуальные проблемы колопроктологии. Тез.

- Докл. 5-ой Всерос. Конф. Ростов на Дону: 2001; 113-114.
2. Ветшев П. и соавт. Профилактика, диагностика и лечение новообразований толстой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2005; 1 (XV): 86-91.
 3. Наумов Н. и соавт. Решение проблемы несостоятельности толстокишечных анастомозов при ручном шве. Актуальные проблемы колопроктологии Тез. Докл. 5-и Всерос. Конф. Ростов на Дону: 2001; 48-49.
 4. Ahlguist D. et al. Colorectal Cancer Screening by detection of altered human DNA in Stool. Gastroenterology 2000; 119: 1219-1227.
 5. Avisse C. et al. Evolution of indications for Hartmann's operation. Reflexions on a series of 160 cases. Ann. Chir. 1995; 49 (2): 143-148.

SUMMARY

OPTIMAL METHODS OF REABILITATION OF PATIENTS AFTER A LEFT-SIDE COLOSTOMY

Ivanishvili T., Shapatava K., Moistsrapishvili M.

Tbilisi State Medical University; R. Iashvili Proctologic Centre

Annually one million new cases of colorectal cancer (CRC) are detected worldwide. During 1967-2008 standardized rate of morbidity with large intestine cancer in Georgia has increased from 4.43%00 to 15.3%00. More than 70% of patients visit the hospitals with neglected forms of disease.

Issues of early diagnosis of CRC and reliable detection of pre-tumor villose neoplasms and polyps of large intestine still remain of current importance. Program of "risk groups" screening proved to be most effective measure for prevention of CRC and its complications. Purpose of the study: expediency of the rational methods of screening and improvement of outcomes of surgical rehabilitation of patients with temporary left colostomas. Material of the study consisted of 572 observations, grouped into three "risk groups", where the program uses the developed and improved algorithm applying the following tests: questioning, survey, test on occult bleeding, sigmoidoscopy, colonoscopy with endobioscopy, irrigography, ultrasound investigation, bacteriological investigation based on the data of computer tomography and nuclear-magnetic resonance.

In total 163 (28,4%) cases of different pathologies of large intestine have been detected. Among them 48 (8,4%) patients with pre-tumor processes and 10 (1,7%) patients with CRC have been detected. Screening of colonoscopy and test on occult bleeding proved high rate of detection

among "non-symptomatic" contingent. In clinic the stages for preparation and performing reconstructive surgery while eliminating left colostomas have been developed. Optimal terms of the surgery, pre-operative preparation of intestines, antibacterial correction with Riphaximin, perorally as well as rectally, modification of technical elements of the operation have been specified in the clinic. 87 reconstructive interventions on elimination of left colostomas have been performed. Outcomes: no lethal cases, festering – 4 patients, illeofemoral thrombosis – 1 patient, that didn't require additional surgical interventions. The study found that Alfa-Normiks (Riphaximin) reduces the frequency of complications in post-operative period.

Key words: colorectal cancer, screening, colonoscopy, reconstructive surgery of colostoma, alfa-normiks (riphaximin).

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛЕВОСТОРОННИХ КОЛОСТОМ

Иванишвили Т.К., Шапатава К.В., Моисцрапишвили М.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, программное направление «Проктология», Городской проктологический центр им. Р. Иашвили

Целью исследования явилось улучшение результатов хирургической реабилитации больных с временными левосторонними колостомами.

В клинике за последние годы разработаны этапы подготовки и воспроизведения реконструктивно-восстановительных операций при ликвидации левосторонних колостом. Установлены оптимальные сроки операции, дооперационные принципы: подготовка кишечника, антибактериальная коррекция рифаксимином, как перорально так и ректально, модификация технических элементов этапов операции. Произведено 87 реконструктивно-восстановительных вмешательств по ликвидации левосторонних колостом.

Результаты: случаев летальности не отмечено. Частичная несостоятельность анастомоза отмечена у 2-х, нагноение раны – у 4-х больных, илеофemorальный тромбоз у 1-го пациента, которые не потребовали дополнительных хирургических вмешательств. Препарат рифаксимин (альфа-нормикс) уменьшает частоту осложнений в послеоперационном периоде.

РОЛЬ И МЕСТО МНОГОСЛОЙНОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АППЕНДИЦИТА

Немсадзе Г.Ш., Урушадзе О.П., Тохадзе Л.Т., Ломидзе М.Н., Кипшидзе Н.Н.

Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе

На сегодняшний день среди хирургических патологий аппендицит является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое можно обнаружить во всех возрастных группах, однако, большая часть из них встречается в возрасте от 10 до 30 лет. У детей в возрасте до двух лет аппендицит встречается очень редко [1-8].

Диагностика аппендицита основана на клинико-лабораторных и инструментальных исследованиях. Учитывая диагностические возможности современной радиологической аппаратуры, следует отметить, что КТ-исследование является весьма значимым методом в предоперационной подготовке больных острым аппендицитом [2,3].

По данным ряда авторов [4], с помощью КТ-сканирования возможно максимально сократить число «негативных» аппендэктомий. В результате применения КТ-сканирования в Бостоне число «негативных» аппендэктомий сократилось на 20% [3,6,9]. Из литературных данных, известно, что, основываясь только на клинических и данных УЗИ, возможны диагностические ошибки. Исследования, проведенные на базе университета Сан-Франциско доказали, что чувствительность КТ в диагностике аппендицита составила 94%, специфичность - 95%, тогда как, чувствительность УЗИ была 86%, специфичность - 81% [2].

Целью данного исследования явилось определение роли и места спиральной компьютерной томографии в предоперационной диагностике острого аппендицита.

Материал и методы. Работа основана на результатах данных спиральной компьютерной томографии 60-и больных, которые с мая 2007 г. по май 2008 г. обратились в департамент радиологии и неотложной хирургии Центральной университетской клиники им. Н. Кипшидзе. По клиническим данным им был поставлен предварительный диагноз острого аппендицита.

Обследования проводились на многослойных (64 и 16) спиральных компьютерных томографах (LightSpeed VCT и BrightSpeed) и на аппарате ультразвука VIVID 7.

Согласно разработанного нами протокола 30 (50%) пациентам назначалось per/os контрастное вещество Ultravist 370 30мл («Шеринг», Германия) разведенное в 1 литре воды. Обследование проводилось спустя 90-120 минут после приема контрастного вещества, а остальные 30 (50%) пациентов были обследованы без

приема ими контрастного вещества. Проанализировав все имеющиеся данные УЗИ и КТ обследований, суммировали все положительные и отрицательные результаты. Из обследованных 60-и пациентов 49 (81,6%) были женщины и 11 (18,4%) мужчин. Возраст колебался в пределах от 18 до 43 лет. Больным провели лабораторное исследование крови.

В процессе работы для анализа клинико-лабораторных данных широко использовали шкалу Алварардо.

Симптомы: мигрирующая боль в правой подвздошной области - 1 балл; анорексия - 1 балл; тошнота и рвота - 1 балл.

Клиническая картина: болезненность в правой подвздошной области - 2 балла; признаки раздражения перитонеума - 1 балл; повышение температуры - 1 балл.

Лабораторные данные: лейкоцитоз - 2 балла; сдвиг формулы влево (сегментарный нейтрофилез) - 1 балл; всего 10 баллов.

Если сумма баллов равнялась 7-и или была больше, ставился диагноз острого аппендицита.

В случае, когда сумма баллов колебалась в пределах 5-6, обращались к КТ для установления диагноза.

Таким образом, в сомнительных случаях проводилось КТ обследование и решающая роль отводилась следующим критериям: поперечному размеру аппендикса (рис. 1) (повышение поперечного размера аппендикса более 6-и мм); состоянию прилежащей жировой ткани (рис. 2), наполнению аппендикса после приема per/os контрастного вещества (рис. 3).



Рис. 1. Повышение поперечного размера аппендикса более 6-и мм

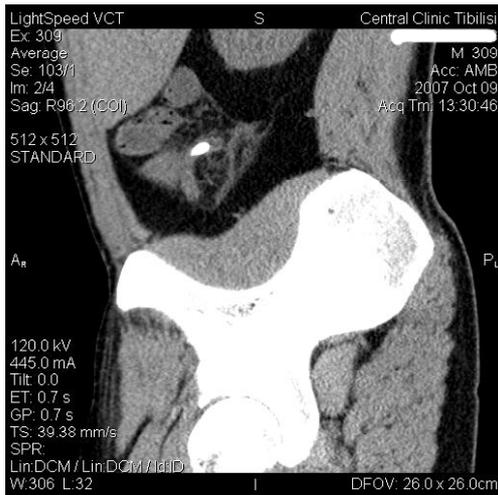


Рис. 2. Состояние жировой ткани, прилежащей к аппендиксу

Результаты и их обсуждение. В нашем случае КТ обследованию подверглись все 60 пациентов, которые по клинично-лабораторным данным подозревались на острый аппендицит, шкала Алвардо колебалась в пределах от 4 до 6 баллов. Из них в 41-ом (68,4%) случае диагноз острого аппендицита подтвердился КТ исследованием. В 5-и (8,3%) случаях верифицирование диагноза осложнилось ввиду малого размера сальника. Из этих 5-и пациентов 3-м (5%) дали контрастное вещество, а 2-м (3,3%) - нет.

В 11-и (18,3%) случаях диагноз аппендицита не подтвердился, в 3-х (5%) случаях диагноз был поставлен ошибочно. Из 41-го пациента с подтвержденным диагнозом острого аппендицита у 33-х выявилось удлинение поперечного размера аппендикса, инфильтративные изменения прилежащей жировой ткани, в просвете аппендикса контрастное вещество не обнаруживалось. У 12-и пациентов визуализировались каловые камни в аппендиксе (рис. 4).

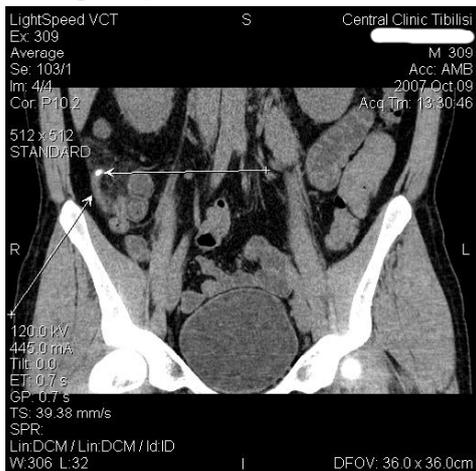


Рис. 4. Каловые камни в аппендиксе

У остальных 8-и пациентов диагноз острого аппендицита установили по увеличению поперечного размера



Рис. 3. Наполнение аппендикса после приема per/os контрастного вещества

аппендикса (рис. 5) и отсутствию в нем контрастного вещества (в червеобразном отростке контрастное вещество не выявилось, несмотря на его расположение в петлях тонкого и толстого кишечника) (рис. 6), отмечено малое количество прилежащей жировой ткани аппендикса.

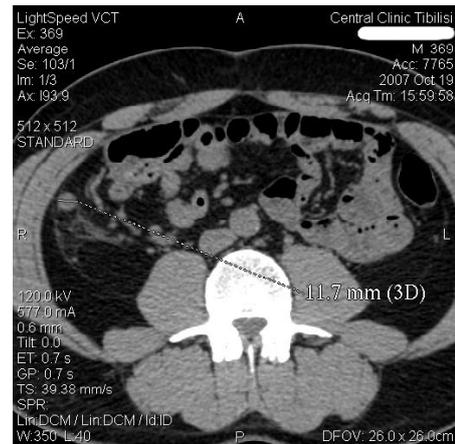


Рис. 5. Увеличение поперечного размера аппендикса



Рис. 6. Отсутствие контрастного вещества в аппендиксе

У 5-и пациентов (от 18 до 22 лет) уточнение диагноза осложнилось, так как, несмотря на прием *reg/os* контрастного вещества, аппендикс не визуализировался. Пациенты были астениками, жировая ткань брюшины практически не была видна, поэтому не представилось возможности выявить признаки воспаления и зафиксировать патологический процесс. Аналогичные трудности возникали и при обследовании детей. У 11-и пациентов, у которых КТ обследование не выявило острого аппендицита, были обнаружены различные патологические изменения в брюшной полости и ретроперитонеальном пространстве. Указанные 11 пациентов были женщины в возрасте от 21 до 36 лет. У одной из них выявлен абсцесс правой поясничной мышцы (диагноз подтвердился транскутаным дренированием под контролем КТ). У 10-и женщин обнаружили выпот жидкости различного количества в малом тазу, во впадине Дугласа, аппендикс полностью наполнился контрастным веществом, продольные размеры не превышали 5-6 мм, значительной инфильтрации прилежащей жировой ткани не отмечалось. Этим пациентам был поставлен диагноз апоплексии яичника; больных проконсультировал гинеколог и диагноз был подтвержден при операции. У одного больного в малом тазу и впадине Дугласа обнаружилось большое количество геморрагической жидкости; по данным компьютерной томографии выявились гиперденсивные участки в жидкости, что указывает на наличие свежей крови. Увеличение поперечного размера червеобразного отростка не зафиксировано и был поставлен предварительный диагноз - нарушение целостности кистозного образования правого яичника. Консультация гинеколога и ультразвуковое обследование подтвердили наличие жидкости в полости малого таза. Были произведены лапаротомия и кистэктомия.

В трех случаях был поставлен ошибочный диагноз: I - у мужчины 38-и лет отмечалась инфильтрация парааппендикулярной жировой ткани, незначительный выпот жидкости около аппендикса; в просвете кишки визуализировался каловый камень величиной в 0,6X1,1 см. Был поставлен диагноз аппендицита. Планировали аппендэктомию лапароскопическим методом, во время операции выявился кишечный иерсиниоз.

II - у пациента наблюдались инфильтративные изменения вдоль червеобразного отростка, аппендикс не обнаруживался, был поставлен диагноз аппендицита. Во время операции был выявлен большой парааппендикулярный инфильтрат. Аппендэктомию не выполнили, был установлен дренаж.

III - у пациентки в области правого яичника, дорзомедиально червеобразного отростка отмечалась нечетко ограниченная жидкостная область неомогенной плотности, аппендикс был частично заполнен контрастным веществом, поперечные размеры равнялись 10-11 мм на верхушке и 6-7 мм в области основания. Обнаруживалось инфильтрационное изменение в прилежащей

ткани. Был поставлен диагноз аппендицита. Однако, во время операции выявился большой периаппендикулярный абсцесс, который подвергли дренажу.

Спиральную компьютерную томографию следует считать методом выбора в диагностике острого аппендицита. С ее помощью лучше обнаруживается аппендикс, визуализируются прилежащие органы и структуры. Компьютерная томография позволяет дифференцировать патологии, схожие с клинической картиной острого аппендицита и, тем самым, избежать ошибки при диагнозе.

Чувствительность, специфичность и точность спиральной компьютерной томографии в диагностике данного заболевания составляет 93%, 92%, 93%, соответственно, что дает возможность в минимально короткие сроки безошибочно диагностировать заболевание, правильно выбрать тактику лечения и свести до минимума число негативных аппендэктомий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесова В.А., Ермолов А.С., Пахомова Г.В. Клиника, диагностика и лечение аппендикулярного инфильтрата. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2008; 12: 8-11.
2. Саданов В.С., Шмарина И.В. Мини инвазивные технологии в диагностике и оперативном лечении больных острым аппендицитом. Эндоскопическая хирургия 2008; 1: 6-10.
3. Antevil J, Rivera L, Langenberg B, et al. The influence of age and gender on the utility of computed tomography to diagnose acute appendicitis. *Am Surg.* 2004; 70: 850-853.
4. Brandt MM., Wahl WL. Liberal use of CT scanning helps to diagnose appendicitis in adults. *Am. Surg.* 2003; 69:727-731.
5. Chooi WK, Brown J.A., Zetler P., Wiseman S., Cooperberg P. Imaging of Acute Appendicitis and Its Impact on Negative Appendectomy and Perforation Rates: The StPaul's Experience *octobre 2007*; 58: (4): 222-224.
6. DeArmond GM, Dent DL, Myers JG, et al. Appendicitis: selective use of abdominal CT reduces negative appendectomy rate. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; 4:213-218.
7. Jones K, Pena AA, Dunn EL, et al. Are negative appendectomies still acceptable? *Am J Surg.* 2004; 188: 748-754.
8. Liang MK, Lo HG, Marks JL. Stump appendicitis: a comprehensive review of literature. *The American surgeon* 2006; 72 (2): 162-6.

SAMMARY

THE ROLE AND PLACE OF HELICAL CT FOR PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF ACUTE APPENDICITIS

Nemsadze G., Urushadze O., Tokhadze L., Lomidze M, Kipshidze N.

Acad. N. Kipshidze Central University Clinic

The goal of our study was to ascertain the role and place of helical CT for preoperative diagnosis of acute appendicitis.

Our study relied upon the results of helical CT scans of 60 patients, which were diagnosed probable acute appendicitis based upon clinical signs. Of these 60 patients 49 (81,6%) were female, 11 (18,4%) male. For all patients laboratory studies of blood were made, 31 patients were examined by ultrasonography. Among this group the diagnosis of acute appendicitis was verified by CT scan in 41 patients. In the case of 5 patients the scan was equivocal because of smaller amount of omentum; in this subgroup of 5 patients (5% overall) three were given radiocontrast dye, and two (3,3% overall) were not. In 11 (18,3%) cases the

diagnosis of acute appendicitis was not verified, and in three cases the diagnosis was incorrect. According to data of our study and intraoperative data analysis, sensitivity of this method approaches 93% and the specificity – 92%, and overall diagnostic accuracy 93%. Helical CT may be stated as diagnostic method of choice in the diagnosis of acute appendicitis. It is helpful in clinical decision making, and reducing the amount of false appendectomies.

Key words: acute appendicitis, helical CT scan, preoperative diagnosis.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ И МЕСТО МНОГОСЛОЙНОЙ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АППЕНДИЦИТА

Немсадзе Г.Ш., Урушадзе О.П., Тохадзе Л.Т., Ломидзе М.Н., Кипшидзе Н.Н.

Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе

Целью данного исследования явилось определение роли и места спиральной компьютерной томографии в предоперационной диагностике острого аппендицита.

Работа основана на анализе результатов спиральной компьютерной томографии 60-и больных, которым по клиническим данным был поставлен предварительный диагноз острого аппендицита.

Из обследованных 60-и пациентов 49 (81,6%) были женщины и 11(18,4%) мужчин. Проведено лабораторное исследование крови. Возраст больных колебался в пределах 18-48 лет. Из 60-и обследованных в 41-ом (68,4%) случае диагноз острого аппендицита подтвердился КТ исследованием; в 5-и (8,3%) случаях

верифицирование диагноза осложнилось ввиду малого количества сальника, из них 3-м (5%) дали контрастное вещество, 2-м (3,3%) - нет. В 11-и (18,3%) случаях диагноз аппендицита не подтвердился, в 3-х (5%) случаях диагноз был поставлен ошибочно. По данным проведенных нами исследований и анализа интраоперационных данных чувствительность этого метода составила 93%, специфичность - 92%, а точность - 93%.

При диагностике острого аппендицита спиральную компьютерную томографию следует считать методом выбора. С его помощью можно правильно выбрать тактику лечения и свести до минимума число негативных аппендэктомий.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР В ЭТИОЛОГИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Азизов Р.Ф., Агаева Н.А., Сулейманова Т.Г.

Университета Одлар Юрду, кафедра практической медицины, Баку; Азербайджанский медицинский университет, кафедра микробиологии и иммунологии, Баку, Азербайджан

Полость рта человека представляет собой уникальную экологическую систему для самых разнообразных микроорганизмов, формирующей автохтонную, постоянную микрофлору. Богатство пищевых ресурсов, постоянная влажность, оптимальные значения pH и температуры создают благоприятные условия для адгезии, колонизации и размножения различных микробных видов. Многие

условнопатогенные микроорганизмы из состава нормальной микрофлоры играют существенную роль в этиологии патогенеза заболеваний пародонта. Этиологическая роль микроорганизмов установлена и при различных формах гингивита и маргинального пародонтита [3,5,6,8].

Все воспалительные процессы в пародонте начинают-

ся с образования зубных бляшек, преимущественно субгингивальных [3,4,6]. Установлено, что они состоят из скопления бактерий в матриксе органических веществ, в основном, протеинов и полисахаридов, приносимых туда слюной и продуцируемых самими микроорганизмами. Процесс образования бляшек начинается с взаимодействия гликопротеинов слюны с поверхностью зуба, при этом кислые группы гликопротеинов соединяются с ионами кальция зубной эмали, а основные - взаимодействуют с фосфатами гидроксиапатитов. Таким образом, на поверхности зуба образуется пленка-пелликула [3,6,10].

Возникновение и интенсивность патологических процессов в пародонте напрямую зависит от качественного и количественного состава микрофлоры зубного налета и бляшек.

Супрагингивальный дентальный налет образуется на поверхности зуба над краем маргинальной десны. Первые микробные клетки, прежде всего факультативные анаэробы, оседают в углублениях на поверхности зуба. Размножаясь, они заполняют все углубления, а затем переходят на гладкую поверхность зуба. Их ярко выраженным свойством является способность образовывать интермикробную субстанцию. При первичной колонизации зуба факультативные анаэробы снижают окислительно-восстановительный потенциал, имеющий большое патогенетическое значение в развитии заболеваний пародонта [4,6].

Благоприятные условия для размножения анаэробных микроорганизмов создаются в глубине зубных бляшек. В поверхностных слоях бляшек микрофлора представлена, в основном, *Streptococcus mutans* и некоторыми актиномицетами. Из субгингивальных бляшек выделено до 400 видов различных микроорганизмов, относящихся к родам *Fusobacterium*, *Bacterioides*, *Actinomycetes*, *Peptococcus*, *Treponema* и др., однако лишь несколько из них связывают с этиологией маргинального пародонтита у взрослых [3,6,9].

В настоящее время деструктивные формы пародонтита рассматривают, преимущественно, как инфекционное заболевание, вызванное грамотрицательными бактериями. В литературе описан широкий спектр факторов патогенности этих микроорганизмов. Однако результаты довольно разноречивы [2,5,6,10].

Целью данного исследования явилось изучение количественного состава аэробной и анаэробной микрофлоры в смывной ротовой жидкости, а также в пародонтальных карманах у больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта.

Материал и методы. Нами обследованы 104 больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП) в возрасте от 56 до 65 лет (средний возраст составил 60 ± 25 лет), из них 50 мужчин, 54 женщины. Все обследованные лица в зависимости от состояния пародонта были подразделены на 4 основные группы.

I (контрольную) группу составили лица, практически со здоровым пародонтом ($n=31$). II группа включила 38 больных хроническим катаральным гингивитом (ХГ); в III группу были включены 32 больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) легкой степени тяжести; IV группа состояла из 34-х пациентов с ХГП средней тяжести. Постановку клинического диагноза осуществляли на основании жалоб пациентов, а также анамнестических, клинико-инструментальных и рентгенологических данных.

Микробиологическая диагностика основывалась на выделении и идентификации этиологического агента заболевания, преимущественно из слизи полости рта и парадонтальных карманов больных. Культивация патологических материалов проводилась на соответствующих (жидких и плотных) средах при температуре 37°C параллельно в аэробных и анаэробных условиях по общепринятым методам [8,12]. Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам определяли диск-диффузионным методом на агаре Müller – Hinton. При учете результатов чувствительности бактерий к изучением нами препаратам измеряли зоны торможения роста штаммов вокруг соответствующих дисков с антибиотиками. Для эритромицина считали высоко чувствительными (ВЧ) культуры при зоне задержки роста 22 мм, и более умеренно чувствительными (УЧ) - 18-21 мм, резистентными (Р) – 17 мм и менее. Для линкомицина ВЧ являлись штаммы при зоне задержки роста 24 мм и более, УЧ - 20-23 мм, устойчивыми – 19 мм. Ингиция роста микроорганизмов ципрофлоксацином при ВЧ к нему микробов составляли 21 мм, при УЧ - 16-20 мм, у резистентных культур – 15 мм и менее. Для контроля воспроизводимости и точности процедуры определения чувствительности к антибиотикам при каждой постановке теста параллельно использовали эталонные штаммы *E.coli* (ATCC 25922), *S.aureus* (ATCC 25923) и *P.aeruginosa* (ATCC 27853).

Результаты и их обсуждение. Первоначально у всех больных ХВЗП исследовано и проанализировано суммарное количество аэробных и анаэробных микроорганизмов слизистой оболочки ротовой полости и пародонтальных карманов (таблица 1).

Как следует из представленных в таблице данных, у всех обследованных нами больных отмечалось увеличение численности микроорганизмов в смывной

ротовой жидкости по сравнению с лицами без патологии пародонта. Так, количество аэробной микрофлоры в контрольной группе (I) составило $2,0 \pm 0,22 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, у больных ХГ оно увеличивалось до $3,6 \pm 0,54 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, а у пациентов III и IV групп (ХГП легкой и средней степени тяжести) – до $5,6 \pm 0,72 \cdot 10^6$ КОЕ/мл и $8,1 \pm 0,74 \cdot 10^6$ КОЕ/мл, соответственно. Численность анаэробной микрофлоры в смывной жидкости ротовой полости у лиц контрольной

группы составляла $2,5 \pm 0,24 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, у больных ХГ она увеличилась до $4,4 \pm 0,42 \cdot 10^6$ КОЕ/мл, при ХГП (IV группа) – до $3,5 \pm 0,95 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. Микробная обсемененность пародонтальных карманов также существенно возрастала с увеличением тяжести поражения, причем преимущественно за счет анаэробов: соотношение количества анаэробной флоры к аэробной при этом составляло 100-1000 раз.

Таблица 1. Микробная обсемененность слизистой оболочки ротовой полости и пародонтальных карманов у больных с ХВЗП

Исследуемый материал	Группы пациентов			
	I – контроль (n=31)	II – больные (n=38)	III – больные ХГП легкой степени тяжести (n=32)	IV – больные ХГП средней степени тяжести (n=34)
Смывная жидкость слизистой оболочки рта: количество аэробных бактерий (КОЕ/мл); количество анаэробных бактерий (КОЕ/мл)	$2,0 \pm 0,22 \cdot 10^4$	$3,6 \pm 0,54 \cdot 10^5$	$5,6 \pm 0,72 \cdot 10^6$	$8,1 \pm 0,74 \cdot 10^6$
	$2,5 \pm 0,2 \cdot 10^5$	$4,4 \pm 0,42 \cdot 10^6$	$8,2 \pm 0,55 \cdot 10^7$	$3,5 \pm 0,95 \cdot 10^8$
Пародонтальный карман: количество аэробных бактерий (КОЕ/мл); количество анаэробных бактерий (КОЕ/мл)	-	-	$5,0 \pm 0,47 \cdot 10^6$	$1,9 \pm 0,91 \cdot 10^7$
	-	-	$1,4 \pm 0,62 \cdot 10^9$	$5,7 \pm 0,55 \cdot 10^9$

Таблица 2. Частота выявления микроорганизмов в зубодесневой бороздке и пародонтальных карманах при ХВЗП

Выделенные микроорганизмы	Частота выявления микроорганизмов у больных ХВЗП, %			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Staphylococcus aureus	4/12,9	26/68,4	24/75,0	20/58,8
Streptococcus intermedius	-	18/47,3	17/53,1	20/58,8
Streptococcus pyogenes	-	5/13,1	5/15,6	7/20,6
Aktinomyces spp.	3/9,7	15/39,5	16/50,0	19/55,9
Aktinobacillus actinomycetum comitans	1/3,2	-	2/6,2	6/17,6
Fusobacterium nucleatum	-	7/18,4	10/31,2	11/32,3
Porphyromonas gingivalis	-	5/13,1	12/37,5	20/58,8
Prevotella intermedia	-	2/5,3	11/34,4	13/38,2
Bacteroides forsythas	-	-	-	1/2,9
Peptostreptococcus micros	-	8/21,0	9/28,1	10/29,4
Treponema denticola	-	½,6	3,94	4/11,8

Полученные данные дают основание полагать, что у пожилых лиц в развитии гингивита играют роль как аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, так и анаэробная микрофлора, тогда как при пародонте этиологическое значение в большей мере имеет облигатная анаэробная микрофлора.

Следует отметить, что при определении видовой характеристики микроорганизмов, изолированных из зубодесневой бороздки и пародонтальных карманов, нами был выявлен ряд патогенов – потенциальных возбудителей воспалительных заболеваний ротовой полости: *Staphylococcus aureus*, *Str. pyogenes*, *Strintermedius*, а также пародонтогенных возбудителей. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Среди кокковой микрофлоры наиболее часто обнаруживался *S. aureus*. В I (контрольной) группе он выявлен только у 4-х (12,9%) лиц. При ХВЗП у больных ХГ (II группа) этот патоген обнаруживался в 68,4% случаев, у больных ХГП легкой степени тяжести (III группа) – до 75%, при пародонтите средней степени тяжести – до 58,8% случаев.

Патогенные виды рода *Streptococcus* – *Strintermedius* и *Str. pyogenes* – в группе лиц со здоровым пародонтом не выявлялись, в то время как при гингивите (II группа) они выделялись у 47,4% и 13,2% обследованных, соответственно. Чаще всего эти микроорганизмы обнаруживались у больных пародонтитом. Так, частота высеваемости *Strintermedius* у больных III группы составила 52,6%, у пациентов IV группы он выделялся в 58,8% случаев. *Str. pyogenes* из ротовой полости при пародонтите высеивался от 15,6% в III группе до 20,6% в IV группе больных.

Представители семейства актиномицет обнаружены во всех группах обследованных. В контрольной группе они выявлялись в 9,7% случаев. У больных ХВЗП частота их выделения возрастала с утяжелением течения

заболевания. Если во II группе обследованных они обнаруживались у 39,5% пациентов, то в III и IV группах – уже в 50,0% и 55,9% случаев, соответственно.

Особую роль в развитии заболеваний пародонта отводят пародонтогенным микроорганизмам, имеющим сродство к краевому пародонту. Нами исследована частота высеваемости этих микроорганизмов из ротовой полости пожилых, больных ХВЗП. Всего было выделено 135 штаммов культур: *A. actinomycetum comitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *Peptostreptococcus micros*, *T. denticola* и др.

У пациентов I (контрольной) группы эти микроорганизмы обычно не определялись, и лишь в 1 случае выделился *A. actinomycetum comitans*, что мы расценили как носительство. Остальные 134 штамма культур пародонтопатогенов были выделены у больных ХВЗП. При этом частота встречаемости этих микроорганизмов закономерно увеличивалась при утяжелении клинической симптоматики заболевания. Если у больных ХГ (II группа) было выделено 23 штамма пародонтопатогенных микроорганизмов, то у больных III группы с пародонтитом легкой степени тяжести – 47 штаммов, а при среднем течении заболевания (IV группа) – уже 64 штамма культур пародонтопатогенов.

У больных гингивитом (II группа) наиболее часто – в 21,0% случаев – обнаруживался *F. nucleatum*. При пародонтите легкой степени (группа III) почти с одинаковой частотой выделялись *P.intermedia* (34,4%) и *P.gingivalis* (37,5%). При утяжелении течения заболевания (IV группа) среди пародонтопатогенов чаще всего (65,9% случаев) встречался *P. gingivalis*. Среди семейства бактероидов реже других (2,9%) выделялся *B.forsythaus*. *T.denticola* обнаруживалась несколько чаще: при гингивите – в 2,6% случаев, в III и IV группах – у 9,4% и 11,8% больных, соответственно. У многих больных имели место ассоциации пародонтопатогенных микроорганизмов (рис.)

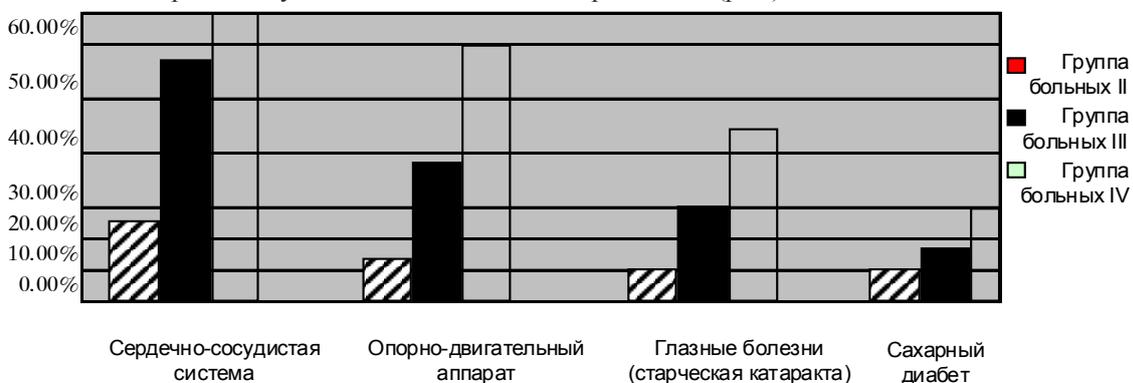


Рис. Частота выделения пародонтопатогенных возбудителей в ассоциациях при ХВЗП

Среди больных гингивитом (группа II) в 47,7% случаев пародонтопатогенные возбудители вообще не обнаружены, в 47,7% - выявлялось не более одного

пародонтопатогена и лишь у 3-х (7,9%) из 38-и пациентов встречалось по два вида таких микроорганизмов. При пародонтите легкой степени (III группа) количе-

ство ассоциаций пародонтопатогенов до 25,0%, у 6-и больных (18,7% случаев) имели место ассоциации из трех возбудителей. Наибольшая частота выявления ассоциаций пародонтопатогенных возбудителей отмечалась у пациентов IV группы со средним течением пародонтита: один вид микроорганизмов встречался только у 23,5% больных, в 32,3% случаев были выявлены одновременно два возбудителя, в 26,5% - три, у одного больного (2,9%) обнаруживалась ассоциация из четырех пародонтопатогенов. Таким образом, ассоциации пародонтопатогенных микроорганизмов чаще выявлялись при пародонтите, однако, остается недостаточно ясным вопрос об их влиянии на клинические особенности заболевания. На наш взгляд, одним из наиболее ёмких объективных критериев клинического состояния пародонта, отражающим основные показатели тяжести течения ХВЗП, является пародонтальный индекс (ПИ) по Russel [4,5].

Нами проанализированы корреляционные связи между количеством выделенных пародонтопатогенных возбудителей и величиной ПИ у обследованных групп больных.

У больных II группы существенной взаимосвязи ПИ с количеством выделенных пародонтопатогенных возбудителей не установлено ($r=0,30$). При легкой степени пародонтита (III группа) коэффициент корреляции r равнялся 0,52, у больных IV группы он определялся как 0,65, что свидетельствует о наличии прямой взаимосвязи средней степени между ПИ и количеством пародонтопатогенных возбудителей.

В последнее время все большее значение придается исследованию *in vitro* чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [1,2,5], что обусловлено появлением и распространением резистентности у ранее чувствительных к ним бактерий, а также с необходимостью знания эпидемиологической ситуации в случае необходимости эмпирической антимикробной терапии [2,8]. Мы определяли чувствительность выделенных микроорганизмов к ряду антимикробных препаратов, широко применяемых в стоматологии. Результаты исследования показали широкие колебания чувствительности патогенов к тестируемым препаратам и высокую частоту резистентных штаммов бактерий. Высокая чувствительность к метранидозолу выявлена у 75,5% штаммов *P.gingivalis*, у 67,5% *F.nucleatum*, у 69,2% *P.intermedia* у 70,4% *P.micros* выявлена высокая чувствительность к линкомицину. Среди факультативной анаэробной микрофлоры высокочувствительные штаммы *S.aureus* к ципрофлоксацину составляли 67,9%. В остальных случаях количество высоко чувствительных штаммов к различным препаратам составляло менее 60%; одновременно было отмечено увеличение числа бактерий с умеренной чувствительностью, (зоны задержки роста штамма 16-20 мм), а

также резистентных (зоны задержки роста 15 мм и менее) к препаратам. Так, резистентность *S.aureus* к испытанным антибиотикам колебалась в зависимости от вида препарата от 13,5% до 43,2%, *F. nucleatum* – от 35,7% до 53,6%, *P.micros* – от 3,7 до 51,9%. Полученные данные свидетельствуют о возрастающей тенденции увеличения циркуляции устойчивых штаммов микроорганизмов к антибиотикам у лиц пожилого возраста с ХВЗП, что, в свою очередь, диктует необходимость проведения перманентного мониторинга за антибиотикорезистентностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будаевская Т.В., Адапченко А.А., Сысин Г.П. Показатели чувствительности микроорганизмов к антисептикам при апикальном периодонтите. Стоматология, 1998, №3, стр. 23-25
2. Грудянов А. И. Заболевания пародонта и меры их профилактики. Лечащий врач. 2001, № 4, стр. 56-60
3. Дмитриева Л. А., Крайнова А. Г. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта. Пародонтология, № 1, 2001, стр. 8-13
4. Иванюшко Т.П. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите. Стоматология, 2000, №4, стр. 13-16.
5. Митронин А.В., Ванилова Т.П., Сарина, Ясникова Е.Я. Стоматологический статус и клиничко-лабораторные аспекты диагностики и течения пародонта у пациентов старших возрастных групп. Пародонтология 2007; 2 (43): 3-8.
6. Нургалиева Ш.М., Сыздыкова А.Б. Роль микробных ассоциаций в этиологии пародонтита. Сборник научных трудов Алма-Атинского ГМИ 1997; 22-30
7. Райкис Б.Н., Пожарская В.О. и соавт. Частная микробиология. Учебное пособие. М.: 2006; 373.
8. Соловьева А.М., Матело С.К. и соавт. Эпидемиологическое исследование распространенности пародонтопатогенной микрофлоры полости рта и населения России. Стоматология 2005; 5: 20-26.
9. Ушаков Р. В., Царев В.Н. Местное микробное лечение в стоматологии. МИА 2004; 134.
10. Dzink J. L., Tanner A. C. R., et al. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. J. Clin. Periodontol. 2005; 5 (12): 648-65.
11. Levinson W., Jawetz E. Medical microbiology and immunology. 8-th edition. 2005.

SUMMARY

BACTERIOLOGICAL FACTOR IN THE ETIOLOGY OF INFLAMMATORY PARODONTOSIS

Azizov R., Agaeva N., Suleimanova T.

Odlar Yurdu University, Department of Practical Medicine, Baku; Azerbaijan Medical University, Department of Microbiology and Immunology, Baku

The purpose of the study was to research the quantitative composition and sensibility to antibiotics of aerobic and anaerobic microorganisms in mouth cavity liquid and

parodontal pockets in elderly patients with chronic inflammatory diseases of parodont, namely in patients with chronic catarral gingivitis (38 patients), chronic generalized parodontitis (ChQP; 32 patients, easy form) and in patients with ChQP (34 patients) with relatively heavy form. It was established the increases of quantity microorganisms in mouth cavity liquid of patient all of groups in comparison with healthy group. First of all, it was depended mainly

from clinical severity of pathological processes. Simultaneously it was observed association of parodontopathogenic microorganisms in patients of all groups and high variability their association, both susceptibility and resistance to antibiotics, used in stomatological practice.

Key words: chronic gingivitis, chronic parodontitis, parodontopathogenic microorganisms.

РЕЗЮМЕ

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР В ЭТИОЛОГИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Азизов Р.Ф., Агаева Н.А., Сулейманова Т.Г.

Университета Одлар Юрду, кафедра практической медицины, Баку; Азербайджанский медицинский университет, кафедра микробиологии и иммунологии, Баку, Азербайджан

Представлены результаты изучения количественного состава и чувствительности к антибиотикам аэробной и анаэробной микрофлоры ротовой смывной жидкости, а также пародонтальных карманов у больных пожилого возраста с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта (ХВЗП), а именно хроническим катаральным гингивитом (ХГ, 38 больных), хроническим генерализированным пародонтитом (ХГП, 32 пациента) легкой степени и ХГП средней степени (34 больных). Показано увеличение численности микроорганизмов в ротовой смывной жидкости и пародонтальных карманах у

всех групп больных по сравнению с лицами без патологии пародонта. Выявлено существенное возрастание микробной обсемененности с увеличением тяжести поражения, причем преимущественно за счет анаэробов. Одновременно у многих больных пародонтитом имело место ассоциации пародонтопатогенных микроорганизмов, а также широкие колебания чувствительности выделенных пародонтопатогенных микроорганизмов к широкоприменяемым в практике стоматологии антимикробным препаратам и высокая частота встречаемости резистентных штаммов бактерий к тестируемым препаратам.

A COMBINED APPLICATION OF ACOUSTIC RHINOMETRY, RHINOESISTOMETRY AND FLOW SIMULATION OF THE NOSE MUCOSA BEFORE AND AFTER TURBINATE SURGERY: A MODEL STUDY

Gogniashvili G., Japaridze Sh., Khujadze M.

S. Khechinashvili Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia

To improve nasal respiration, surgery on the lateral nose wall is frequently done [1,4]. The aim of surgery on the inferior nasal concha is a decrease in nasal respiratory resistance. In the course of nasal sinus surgery, middle concha surgery is mainly done for better drainage [3]. Only little is known of the actual effects on nasal airflow behavior after these various operations. Previous flow dynamic investigations after concha surgery used visualization by one streamline only [5]. This simplified representation makes correct interpretation of the entire flow pattern difficult. Therefore, previous results had to be checked and

experiments had to be done on anatomical nose models by means of a sophisticated flow laboratory. Another problem is the functional diagnostics before surgery and the quality control of the functional results after surgery.

Rhinometry (RMM) measures the pressure-flow relationship. Similarly, rhinoesistometry (RRM) measures the pressures the pressure-flow relationship. Additionally, RRM calculates typical flow parameters (flow resistance, degree of turbulence, hydraulic diameter and drag coefficient). Acoustic rhinometry (AR) determines all cross-sectional

areas of the nose. With the two new functional diagnostic methods, RRM and AR, we hope for better insight into the connection between structure and function of the nose. Therefore, this work also intends to examine the extent to which RRM and AR are helpful in judging the nasal condition before surgery and the results after surgery.

Material and methods. The decongested nasal cavity of a healthy test person was filled with silicone under local anesthesia with Xylocaine spray 10%. From this negative cast, a positive acrylic half side nose model with lateral nose wall and septum was obtained. Conditions after turbinate surgery could be simulated through manipulations on the lateral wall of the model. For augmentation of the turbinates the same acrylic polymer from which the models were made was used.

The models were designated according to the configuration of the lateral nose wall: (1) normal nose; (2) normal nose after turbinectomy of the middle nasal concha; (3) normal nose after turbinectomy of the inferior nasal concha; (4) hyperplasia of the lateral nasal wall; (5) hyperplasia of the lateral nasal wall after turbinoplasty; (6) hyperplasia of the lateral nasal wall after turbinoplasty and reduction of the middle nasal concha.

In this case, “turbinoplasty” corresponds to an approximate 1-mm reduction of the detail and caudal side of the lower nasal concha. The “reduction of the middle nasal concha” corresponds to a reduction of the medial and caudal parts of the middle nasal concha of approximately 1 mm as well.

All models were measured with AR and RRM. Thereafter, flow behavior was observed by water injection in inhaling direction. Fluid flow velocity was measured and converted into airflow velocity using Reynold’s law. We observed all models with a calculated airflow step by step from 100 to 500 ml/s. This included quiet (up to 100 ml/s), average (up to 300 ml/s) and forced nasal breathing (more than 300 ml/s) as in a healthy individual. An advantage of using water is the about 13-fold decrease in flow velocity compared to air. Thus, flow behavior was easier to observe. Flow was visualized by tiny jets discharging differently colored ink. We marked a ventral, a central and a dorsal part of the inspiration stream. To mark the mainstream of the nose, the tiny jets were always localized in the middle between the lateral and middle walls.

RRM [7] is an objective measurement method. Analogous to RMM, it measures pressure difference and flow during respiration. Special software calculates additional parameters, such as (1) flow resistance depending on flow; (2) degree of turbulence depending on flow; (3) hydraulic diameter as a parameter of width; (4) drag coefficient λ describing the wall condition causing turbulence. For measurements we used the rhinorestometer *Resi 1* (Stimotron, Wendestein, Germany).

Results and their discussion. Findings by RRM.

Hydraulic Diameter. The measurement data are shown in figure 1.

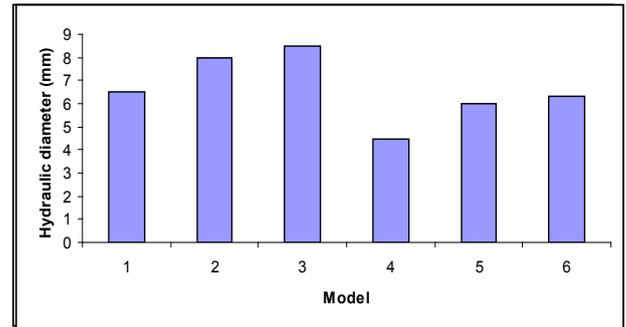


Fig. 1. Graphical outline of the hydraulic diameter. 1- Normal nose, 2 – normal nose after turbinectomy of the middle nasal concha, 3 – normal nose after turbinectomy of the inferior nasal concha, 4 – hyperplasia of the lateral nasal wall, 5 – hyperplasia of the lateral nasal wall after turbinoplasty, 6 – hyperplasia of the lateral nasal wall after turbinoplasty and reduction of the middle nasal concha

Flow Resistance at a Flow on 250 ml/s. The measurement data for the flow resistance at a flow of 250 ml/s are shown in figure 2.

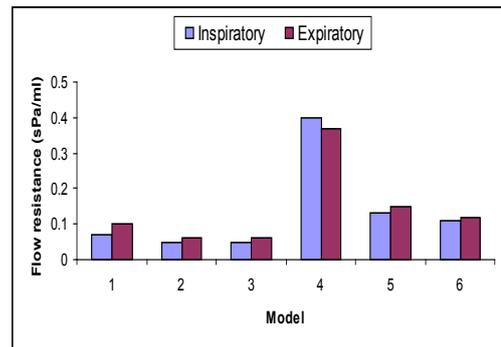


Fig. 2. Graphical outline of the flow resistance at 250 ml/s. For models 1-6, see legend to figure 2

Drag Coefficient (λ). The measurement data for the wall structure causing turbulence is shown in figure 3.

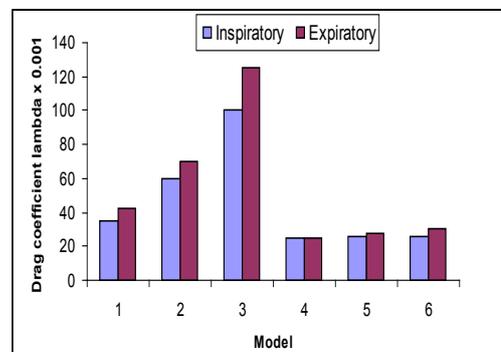


Fig. 3. Graphical outline of the drag coefficient λ as a rate of turbulence onset. For models, see legend to figure 2

Inset of Purely Turbulent Flow. The flow velocity data representing inset of purely turbulent flow is shown in figure 4.

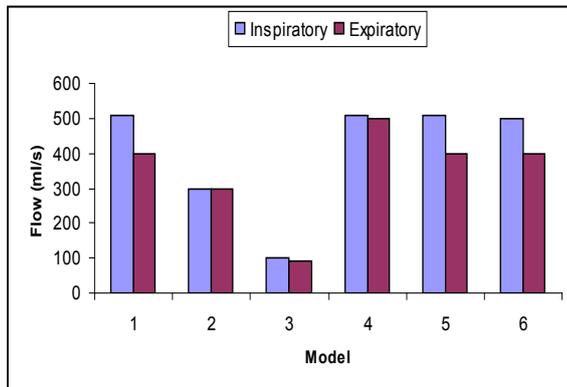


Fig. 4. Graphical outline of the flow velocity at inset of purely turbulent flow. For models 1-6, see legend to figure 2

Findings by AR

Diameter Areas of the I-Notch and C-Notch. The cross-sectional areas of the I-notch and the C-notch are shown in figure 5.

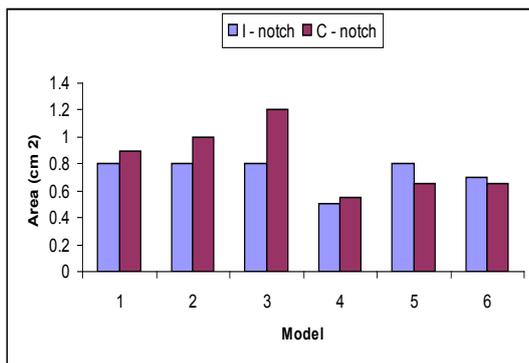


Fig. 5. Graphical outline of the minimal cross-sectional area. For models 1-6, see legend to figure 2

The respiratory function of the nose requires intensive contact between respiratory air and nasal mucosa. To allow nasal breathing, nasal respiratory resistance must be reduced to the physiological range. It is for that reason that surgery on the lateral nose wall is often done to reduce nasal resistance. Thus, effects related to this surgery can be simulated in a model [5]. Discrepancies between clinical findings and functional diagnostic results are often found in clinical routine. This concerns RMM or RRM [8] and AR as well. Errors in measurement and erroneous interpretation of measurement data can be reason for this.

After exact measuring and precise interpretation of findings, using RRM and AR, special features of the structure and function of the nose can be reproduced in the model. In a normal and physiological formed nose, the entire nasal cavity is ventilated. Both laminar and turbulent flow velocity up to approximately 400 ml/s. Complete resection of nasal conchae (the middle nasal concha in sinus surgery [3] or

the inferior nasal concha [2,9] is performed occasionally. Due to complete resection of nasal conchae, the main portion of respiratory air flows far too turbulently through the wide middle or lower sections. Additionally, the respiratory mucosa is missing and therefore, the breathing air cannot be sufficiently conditioned. It is the turbulent flow that might cause the clinical syndrome of the “dry nose.”

In our experience, RMM allows an objective assessment of nasal flow. However, nasal flow is not a sufficient value alone to estimate functional disorders of the nose. For instance, after too expensive resection on the turbinates, nasal flow often increases, but the respiratory function of such noses can be diminished. Therefore we prefer RRM for preoperative diagnostics and to evaluate the operative outcome.

RRM is a derivative of RMM, which allows distinguishing between the two causes for nasal obstruction: a decrease in nasal width and/or an increase in nasal turbulence. AR detects the dimension and the location of a narrowing. On that score, we recommend the combination of RRM and AR as a suitable tool for rhinological diagnostics.

Nasal concha resection (turbineotomy) reduces nasal resistance through cross-sectional area extension. The changes flow course may result in a loss of nasal respiratory function.

In case of hyperplasia of the lateral nasal wall, reduction of the inferior and if necessary of the middle nasal concha may be considered in situations where medical management has not been successful. In this manner, sufficient reduction of flow resistance can be obtained while physiological flow distribution is maintained. In this case, mucosa saving surgery procedures ought to be chosen. We recommend anterior turbino-plasty in combination with a submucosal traumatization of the entire erectile tissue.

The model experiment reveals a distinct correlation between the results of flow observation and the findings of RRM and AR.

The combination of RRM and AR allows a better insight into structure and function of the nose. Both methods complement one another in their diagnostic outcome.

REFERENCES

- Clement WA, White PS. Trends in turbinate surgery literature: A 35 yr. review. Clin Otolaryngol 2001; 26: 124-128.
- Fradis M, Golz A, Danino J, Gershinski M, Goldsher M, Gaitini L, Malatskey S, Armush W. Inferior turbineotomy vs. subucosal diathermy for inferior turbinate hyperthrophy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000; 109: 1040-1045.
- Giachhi RJ, Lebowitz RA, Jacobs JB. Middle turbinate resection: Issues and controversies. Am J Rhinol 2000; 14: 193-197.
- Hol MK, Huizing EH. Treatment of inferior turbinate pathol-

ogy: A review and critical evaluation of the different techniques. *Rhinology* 2000; 38: 157-166.

5. Mlynski G, Grutzenmacher S, Mlynski B, Roch B. Modelluntersuchungen zur Nasenmuschelchirurgie. *Laryngorhinootologie* 1993; 72: 614-617.

6. Mlynski G, Grutzenmacher S, Plontke S, Grutzenmacher W, Mlynski B, Lang C. A method for studying nasal air flow by means of fluid dynamics experiments. *Z Med Phys* 2000; 10: 207-214.

7. Mlynski G, Loew H. Die Rhinoresistometrie: Eine Weiterentwicklung der Rhinomanometrie. *Laryngorhinootologie* 1993; 72: 608-610.

8. Pinkpank A. Die Relation zwischen eigener Beurteilung der Nasenatmung zur Rhinoskopie und Rhinomanometrie. *HNO* 1986; 34: 194-197.

9. Talmon Y, Samet A, Gilbey P. Total inferior turbinectomy: Operative results and technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 1117-1119.

SUMMARY

A COMBINED APPLICATION OF ACOUSTIC RHINOMETRY, RHINOESISTOMETRY, AND FLOW SIMULATION OF THE NOSE MUCOSA BEFORE AND AFTER TURBINATE SURGERY: A MODEL STUDY

Gogniashvili G., Japaridze Sh., Khujadze M.

S. Khechinashvili Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia

The interpretation of rhinometric results seems difficult, particularly in young examiners. In order to follow rhinometric assessments precisely, the knowledge of the nose airflow mechanisms is necessary. In this direction, in a model study the consequences of nasal concha surgery on acoustic rhinometry and rhinoresistometry were systematically investigated.

Six nose models were examined through acoustic rhinometry and rhinoresistometry approaches. Each model reflected conditions happened after the nasal concha surgery. All models were also rinsed with the water while the flow outputs were visualized for the checking.

The normal nose was represented an even flow distribution over the entire nasal cavity. After the nasal concha resection, a deviant flow course and a significant grow in turbulence activity were seen. A flow resistance dropped in addition considerably. In the model with general lateral wall hyperplasia, a restriction of the inferior and even of the middle nasal concha led to the beneficial functional results.

The models demonstrated a positive correlation between the flow data and acoustic rhinometry and rhinoresistometry measures. Both methods complement each other in the diagnostic outcome of the nose functioning.

Key words: rhinoresistometry, acoustic rhinometry, nasal airflow, turbinate surgery.

РЕЗЮМЕ

СОЧЕТАНИЕ АКУСТИЧЕСКОЙ РИНОМЕТРИИ, РИНОРЕЗИСТОМЕТРИИ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТОКА ВОЗДУХА В НОСУ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ В НОСОВЫХ РАКОВИНАХ: ИЗУЧЕНИЕ МОДЕЛИ

Гогниашвили Г.О., Джапаридзе Ш.В., Худжадзе М.О.

Тбилисский государственный медицинский университет, Университетская клиника им. С. Хечинашвили, Грузия

Интерпретация ринометрических показаний кажется достаточно сложной особенно молодым экспертам. Для того, чтобы точно понять ринометрические оценки, необходимо знать поведение потоков воздуха в носу. Поэтому на модели мы исследовали влияние хирургических вмешательств в носовой раковине на акустическую ринометрию и ринорезистометрию.

Шесть моделей носа были изучены акустической ринометрией и ринорезистометрией, каждая из моделей со своей измененной боковой стенкой для выявления различных постоперационных состояний на носовой раковине. Кроме того, все модели были промыты водой, и поток был отчетливо выявлен для наблюдения.

Нормальная модель носа представляла поток, равномерно распределяющийся по всей носовой полости. Однако после резекции носовой раковины были замечены неблагоприятное направление потока и сильное повышение турбулентности. Кроме того, значительно уменьшилось сопротивление потока. В модели с обычной гиперплазией боковой стенки уменьшение нижней и даже средней носовой раковины выявили хорошие функциональные результаты. Тем самым модель выявила правильную корреляцию между результатом наблюдения над потоком и показаниями акустической ринометрии и ринорезистометрии. Оба метода в своем диагностическом результате дополняют друг друга.

INVESTIGATION OF THE NASAL CYCLE FUNCTION THROUGH ENDOSCOPY, RHINOESISTOMETRY, AND ACOUSTIC RHINOMETRY

Gogniashvili G., Japaridze Sh., Khujadze M.

S. Khechinashvili Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia

The nasal cycle has been known since Kayser in 1895 first reported the spontaneous, cyclic congestion and decongestion in the two nasal cavities [5]. The “working phase” of the nasal cycle is characterized by decongestion of the cavernous tissues of the nasal mucosa. During the “resting phase”, congestion is found.

Changes of flow and resistance during the nasal cycle have been investigated using rhinomanometry [1,2]. The different cross-sectional areas due to congestion and decongestion of the mucosa have been measured using acoustic rhinometry [4]. It is known, however, whether the nasal cycle effects airflow, especially in its regard to the degree of turbulence. A certain degree of turbulence guarantees sufficient contact of the streaming molecules with the mucosa and therefore is an important prerequisite for the respiratory function of the nose [2,3]. Using rhinoesistometry, we are able to measure the turbulence behavior in the nose.

The transition from laminar to turbulent flow occurs mainly in the anterior cavum, i.e., in the zone between nasal isthmus and the head of the middle turbinate, which acts as a diffuser. The occurrence of turbulence depends on the increase in cross-sectional area in this region and of the flow velocity [7,8]. With the help of acoustic rhinometry, it is possible to measure the increase in cross-sectional area in the anterior cavum as a cause for the onset of turbulence.

Material and methods. The nasal cycle in each nasal cavity of 10 healthy human subjects (5 female, 5 male) was investigated using endoscopic imaging, rhinoesistometry, and acoustic rhinometry. Three of 10 volunteers showed a small basal septal crest. Otherwise, the nasal cavities of all 10 subjects were normal.

The test battery was applied every 20 minutes over a period of 7 to 15 hours. The subjects remained in seated position over the entire experiment in a room with constant climatic conditions. Two light meals during the testing period were allowed.

Endoscopic photographs of the anterior cavum, including the head of the inferior turbinate, were taken and digitally stored on computer. Endoscopic images were obtained using a 30° lens optic with a diameter of 4 mm (KARL STORZ GmbH & Co., Tuttlingen, Germany). The images of different phases of the nasal cycle were always taken from the same endoscope position. This was achieved by using three landmarks that did not change due to the nasal cycle: inferiorly, the floor of the nasal isthmus; medially,

the inferior part of the septum; and laterally, the insertion of the head of the inferior turbinate. These landmarks were marked on the video monitor at the beginning of each measurement series. For each new endoscopic picture, the anatomic structures as seen through the endoscope were aligned with the respective markers on the monitor.

Results and their discussion. In 8 of the 10 volunteers investigated, a cyclic change of mucosal congestion observed by endoscopy as well as through rhinoesistometric and acoustic rhinometric measurements was found. The total length of the phases ranged from 1 hour to 10 hours and 20 minutes; the average length of the phases ranged from 1 hour and 40 minutes to 7 hours. Subjects 3 and 8 did not show cyclic behavior in any of the measurements, at least within the 7 hours (subject 3) or 10 hours (subject 8) of observation time.

Apart from phase duration, the results of endoscopic, rhinoesistometric, and acoustic rhinometric investigations on principle showed the same characteristics in the eight volunteers with cyclic changes. As an example, in the following, we present the time course of resistance, hydraulic diameter, friction coefficient λ , and the MCA of subject 4.

Figure 1A shows the change of nasal airflow resistance as measured by rhinoesistometry over a period of about 15 hours. During the first 5 hours, a low airflow resistance was found in the right nasal cavity that was in its working phase. The opposite, left side showed higher resistance values. After approximately 5 hours, the right side switched from low to high flow resistance, while resistance in the left side decreased. After an additional 8 hours, the initial state became present.

The hydraulic diameter (dh ; Fig 1B) as a measure of the functional nasal width of an irregularly shaped conduit, such as the nose, also showed periodic changes. The friction coefficient λ , which is the characteristic value for the wall configuration triggering turbulence, exhibited changes going along with the changes in resistance and hydraulic diameter (Fig. 1C). During the first 5 hours, higher values for λ were measured in the right side, where low resistance and a larger hydraulic diameter were found. In the contralateral side, showing high resistance values at the same time, λ was low. The switches in resistance (Fig. 1A) after approximately 5 and 13 hours were accompanied by corresponding changes for the friction coefficient λ (Fig. 1C).

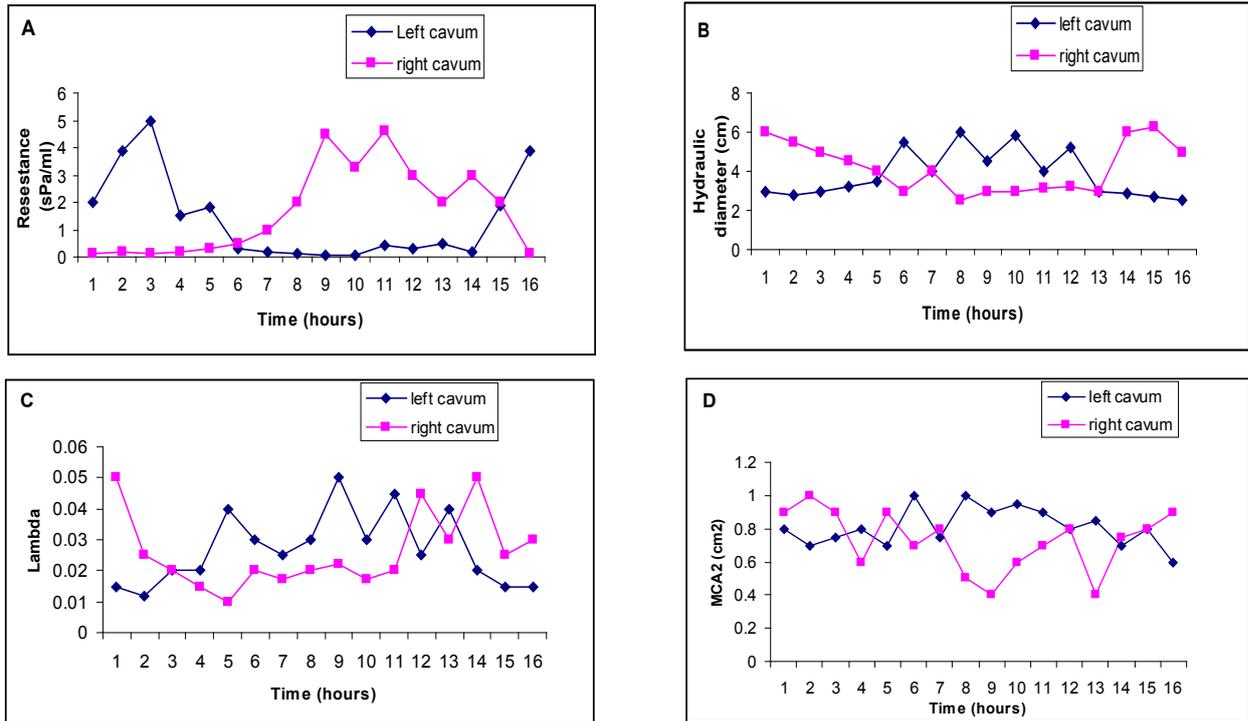


Figure 1. Cyclic changes of nasal airway resistance (A), hydraulic diameter (B), friction coefficient λ as an indicator for the wall configuration triggering turbulence (C), and MCA2 (D) during the nasal cycle

The changes in the minimal cross-sectional area at the level of the erectile tissues of the head of the inferior turbinate and the septal tuberculum (MCA 2; Fig. 1D) corresponded to the changes in resistance, hydraulic diameter, and friction coefficient λ (Fig. 1A-C).

Our endoscopic, rhinorestometric, and acoustic rhinometric investigations of the nasal cycle confirmed the cyclic change of the nasal airflow resistance and nasal width (MCA 2), which have been known from the literature [3,6-8] in 8 of the 10 subjects tested. The cyclic alterations of the nasal width were also found by the rhinorestometrically measured hydraulic diameter. According to Poiseuille's law, the hydraulic diameter is in a reciprocal relation to flow resistance. Therefore, larger hydraulic diameters are found during phases of low resistance and vice versa.

This study for the first time investigates the nasal cycle with a combination of rhinorestometry and acoustic rhinometry, allowing a more detailed view into the functional changes during the nasal cycle. The combination of the two methods not only enables the investigator to evaluate nasal width and airway resistance, but also allowed description of the degree of turbulent flow during the phases of the nasal cycle.

Another clue about the degree of turbulence is delivered by the friction coefficient λ , measured by rhinorestometry. It describes the wall configuration of the conduit with regard to the triggering of turbulence. The friction coefficient λ is

characteristic for each individual nose and differs during the phases of the nasal cycle (Fig. 1C). High values for λ are found during the working phase of the nasal cycle. They resemble a situation favoring the occurrence of turbulence. Low values for λ are characteristic for the congested, resting phase. A late onset of turbulence is found here (Fig. 1C).

The anterior cavum, which acts as a diffuser by its increase in cross-sectional area (Fig. 2) causes an increase in turbulent flow behaviors and a decrease in flow velocity. From a functional point of view, this makes sense in the following way: Both the occurrence of turbulence and the decrease in flow velocity guarantee that air particles get into sufficient contact with the mucosa for a temperature and moisture between air and mucosa forming a crucial prerequisite for adequate respiratory function of the nose.

During the nasal cycle, changes of friction coefficient λ go along quite well with the MCA 2. This leads to the presumption that the shape of the diffuser, i.e., the anterior cavum, exhibits a predominant influence on the characteristic friction coefficient λ . All the other wall configurations appear to be subordinated in regard to their role in creating turbulent flow.

The MCA 1 as a measured by acoustic rhinometry remained relatively constant in all 10 subjects throughout the entire measurement period. However, it cannot be expected that the MCA 1 is influenced by the nasal cycle. The nasal cycle is due to congestion and decongestion of endonasal

soft tissue. The MCA 1 resembles the isthmus region of the nose, which does not contain any tissues that have the ability to change their degree of congestion. The measurement proves a constant entrance opening of the diffuser during the nasal cycle.

For a broader, more epidemiological analysis, investigation of a larger number of subjects is necessary. Furthermore, experiments also have to aim at investigating the influence of abnormalities, e.g., septal deviation on the nasal airflow and turbulent behavior during the nasal cycle.

The changes of airway resistance and nasal width during the nasal cycle can be assessed with a combination of rhinoresistometry and acoustic rhinometry. These cyclic changes correlate well with morphological changes of the anterior cavum observed by endoscopy.

The degree of turbulent flow also follows periodic changes during the nasal cycle. During the working phase, the transition from laminar to turbulent flow occurs already at low flow velocities. The friction coefficient λ is high. In the resting phase, the opposite is found.

The increase of turbulence and a decrease of flow velocity during the working phase are caused by an increase in cross-sectional area in the anterior cavum due the decongestion of the mucosa of the head of the inferior turbinate and the septal tuberculum.

The geometric configuration of the anterior cavum and especially the degree of the increase in cross-sectional area within this diffuser, which is characteristic for each of the two phases of the nasal cycle, can be assessed using acoustic rhinometry.

Rhinoresistometry and acoustic rhinometry complement each other. The combination of the tow methods allows insight into the functional changes during the nasal cycle and into nasal physiology in general. We therefore advocate a combination of the two methods for functional diagnostics of the nasal airway.

REFERENCES

1. Arbour P, Kern EB. Paradoxical nasal obstruction. *Can J Otolaryngol* 1975; 4: 333-338.
2. Cole P. Nasal and oral airflow resistors. Site, function and assessment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 790-793.
3. Gilbert AN, Rosenwasser AM. Biological rhythmicity of nasal airway patency: a re-examination of the „84 nasal cycle“. *Acta Otolaryngol* 1987; 104: 180-186.
4. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Dedersen OF. Acoustic rhinometry: Evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989; 66: 295-303.
5. Kayser R. Die exacte Messung der Luftdurchgangigkeit der Nase. *Arch Laryngol* 1895; 3: 101-120.
6. Lane AP, Zweimann B, Lanza DC, Swift D, Doty R, Dhong

HJ, Kennedy DW. Acoustic rhinometry in the evaluation of nasal obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 811-818.

7. Lenders HG. Akustische Rhinometrie: Eine Analyse der Messmethoden und ihrer klinischen Anwendung. Habilitation, Ulm, 1992.

8. Naito K, Miyata S, Saito S, Sakurai k, Takeuchi K. Comparison of perceptual nasal obstruction with rhinometric and acoustic rhinometric assessment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 505-508.

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE NASAL CYCLE FUNCTION THROUGH ENDOSCOPY, RHINOESISTOMETRY, AND ACOUSTIC RHINOMETRY

Gogniashvili G., Japaridze Sh., Khujadze M.

S. Khechinashvili Clinic, State Medical University, Tbilisi, Georgia

The cyclic congestion and decongestion in both nasal cavities systematically accompany the nose respiratory function. The turbulent behavior of the nasal airflow seems to be a prerequisite of the adequate contact of inspired air particles with a nasal mucosa. The aim of the present study was to gain further information regarding the turbulent airflow behavior just during the nasal cycle dynamics.

The nasal cycles in 10 healthy human subjects were investigated applying endoscopic imaging, rhinoresistometry, and acoustic rhinometry methods. The nasal function has been estimated at the regular intervals of 20 minutes over a time period of 15 hours. The following parameters were calculated in each case: airflow resistance, hydraulic diameter, friction coefficient λ , transition from the laminar flow to the turbulent one, and minimal cross-sectional areas.

In addition to the previously known cyclic changes of the flow resistance and of the nasal width, periodic alterations in the turbulence function were noted. Under the resting phase, the laminar flow was usually demonstrated. Under the working phase, the turbulences arouse already at low flow velocities. The increases of turbulences that supplemented the working phase were caused by the enlargement of the cross-sectional area in the anterior nasal cavum. The latter followed to the decongestion of the mucosa of the head of the inferior turbinate as well as of the septal tuberculum.

Rhinoresistometry and acoustic rhinometry predominantly complement each other. Application of both methods provides therefore valuable information on the functional nasal cycle changes. A combination of these two methods is recommended thus for the proper evaluation of the nasal cavity behavior.

Key words: nasal cycle, turbulent behavior, acoustic rhinometry, rhinoresistometry, nasal airflow.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ НАЗАЛЬНОГО ЦИКЛА ПОСРЕДСТВОМ ЭНДОСКОПИИ, РИНОРЕЗИСТОМЕТРИИ И АКУСТИЧЕСКОЙ РИНОМЕТРИИ

Гогниашвили Г.О., Джапаридзе Ш.В., Худжадзе М.О.

Тбилисский государственный медицинский университет, Университетская клиника им. С. Хечинашвили, Грузия

Циклическая конгестия и прочищение обеих назальных полостей рассматриваются в связи с респираторной функцией носа. Поведение турбулентности назального потока воздуха является предпосылкой к адекватному контакту поглощенных частиц воздуха со слизистой оболочкой. Целью данного исследования являлось проникнуть вглубь процесса турбулентности полостей носа в период назального цикла.

Назальная полость 10-и здоровых людей обследовалась с применением эндоскопического отображения, ринорезистометрии и акустической ринометрии каждые 20 минут на протяжении 15-ти часов. Для

каждой полости носа были зафиксированы следующие параметры: резистентность к потоку воздуха, гидравлический диаметр, коэффициент трения λ как индикатор для конфигурации синхронизирующей турбулентности, переход от пластинчатого к турбулентному потоку, минимальные площади поперечного сечения.

Кроме известного циклического изменения резистентности потока и ширины носа, было замечено и периодическое изменение в поведении турбулентности. В фазе отдыха был обнаружен пластинчатый поток. В период рабочей фазы признаки турбулентности появились уже на низких скоростях потока. Повышение турбулентности в рабочей фазе вызвано увеличением площади поперечного сечения в передней полости вследствие снятия отека слизистой оболочки головки нижней носовой раковины и септального бугорка.

Ринорезистометрия и акустическая ринометрия дополняют друг друга. Сочетание этих двух методов позволяет проникнуть в суть функциональных изменений в период назального цикла и носовой физиологии в целом. Следовательно, авторы рекомендуют комбинацию двух методов для функциональной оценки носовых дыхательных путей.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

Современный уровень знаний определяет псориаз как системную болезнь, включающую комплекс взаимоотношений патогенетических звеньев [1-3,5]. Среди них большое значение придают иммунологическим нарушениям. По данным последних лет [10], основу патогенеза псориаза составляет миграция Т-лимфоцитов из крови в кожу, где происходит их активация и запускается каскадный выброс провоспалительных цитокинов. Как показали исследования, у больных псориазом обнаруживаются существенные нарушения клеточного звена иммунитета - снижение по сравнению со здоровыми как абсолютного, так и относительного количества Т-клеток [9]. Причем, нарастание выраженности клинических проявлений в виде увеличения площади поражения кожи сопровождается усилением дефицита иммунного ответа, вплоть до его угнетения при злокачественных клинических формах псориаза. Дефицит клеточного иммунитета подтвердили практически все исследователи. В 1970 г. были опубликованы

данные, подтверждающие способность рифампицина *in vivo* и *in vitro* подавлять как клеточный, так и гуморальный иммунитет на уровне Т-клеток [7,8]. Совсем недавно в литературе появились новые сообщения об иммуносупрессивном действии рифампицина. Согласно Mlambo et al. [8], высокие дозы рифампицина вызывают умеренную супрессию фактора некроза опухоли - альфа TNF-альфа, что позволяет судить об иммуномодулирующем эффекте препарата на врожденные иммунологические механизмы. Рифампицин способен влиять на продукцию цитокинов. Согласно Ziglam et al. [14], после обработки рифампицином, мононуклеарные клетки значительно снижают продукцию IL-1 и фактора некроза опухоли, в то время как продукция IL-6 и IL-0 увеличивается. Основная работа принадлежит Calleja et al., которые представили фундаментальное и убедительное объяснение иммуносупрессивного эффекта рифампицина [6,7,13]. Согласно их данным, рифампицин одновременно связывает и активирует челове-

ческие глюкокортикоидные рецепторы, которые регулируют активность множественных, в том числе интерлейкинкодирующих генов, что, в свою очередь, обеспечивает регуляцию иммунного ответа. История применения рифампицина в лечении псориаза берет начало с 1992 г., после того как было проведено множество исследований с положительным клиническим эффектом. Tsankov et al., пытаясь объяснить механизм действия рифампицина в лечении псориаза, высказали предположение, что терапевтический эффект рифампицина можно объяснить не только его антибактериальным действием, но и его иммуносупрессивными свойствами [12]. Характерной особенностью развития вульгарного псориаза является тесная взаимосвязь со стрессорными взаимодействиями. Так, по данным некоторых авторов [4], 25-70% больных вульгарным псориазом отмечают связь развития и обострения заболевания со стрессом, нервно-психическим напряжением. Таким образом, традиционное дерматологическое лечение вульгарного псориаза связано с трудностями и требует комплексного подхода, направленного на коррекцию как нервной, так и иммунной систем.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась оценка эффективности поэтапного применения препарата рифампицин и электроимпульсной терапии в лечении больных псориазом.

Материал и методы. Под наблюдением находились 25 пациентов с вульгарным псориазом - 13 женщин и 12 мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет, с давностью заболевания от 1 месяца до 25 лет, последнее обострение отмечено в периоде от 3 месяцев до 1 года. Пациенты, в зависимости от выявления стрептококковой инфекции, разделены на 2 группы. В группе больных со стрептококковой инфекцией титр антистрептококковых антител составил более 200 (клинически стрептококковая инфекция была представлена поражением зубов, уха, горла, носа, урогенитальной инфекцией, с положительным стрептококковым тестом вагинального и назального секрета). Пациенты не получали лечения почти 1 месяц до начала терапии рифампицином. Рифампицин назначался перорально в дозе 600 мг в день на протяжении 60-и дней. Топикальная терапия ограничивалась применением эмолянтов. Состояние пациентов оценивалось дважды в месяц. Использовали следующие методы исследования: клинический, включающий подробный сбор анамнестических данных, общесоматическое, клинико-неврологическое обследование, а также определение индекса тяжести течения заболевания Psoriasis Area and Severity Index (PASI). С помощью индекса BSA подсчитывали степень повреждения поверхности тела и оценивали тяжесть состояния. Так, например: в случае повреждения менее 2% всей кожной поверхности констатировалась легкая форма; при повреждении от 2 до 10% - поражение средней тяжести, при поражении более 10%

всего кожного покрова определялась тяжелая форма. Индекс PASI - исходная величина индекса охвата и тяжести псориаза - оценивается по уровню эритемы, инфильтрации и десквамации псориазических очагов - процентные показатели пораженных топографических очагов, оцениваемых на шкале с 0-72 (легкая форма - меньше 10, средней тяжести - от 10-20 и тяжелая форма - больше 20). Всем больным до, во время и после лечения выполняли общеклинические анализы крови, мочи и оценивали состояние клеточного иммунитета. С целью изучения состояния Т-системы иммунитета определяли количество Т-лимфоцитов, CD4+ и CD8+-клеток, иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов. Для проведения сеансов электроимпульсной терапии использовали аппарат лечебного электро-наркоза, который в настоящее время применяют для замены фармакологических препаратов седативного, транквилизирующего, анальгезирующего, гипосенсибилизирующего и адаптогенного действия. Лечение больных проводилось с сохранением обычного режима труда. Использовался уровень выходного напряжения до появления у пациентов ощутимого покалывания или тепла в местах наложения электродов. Общая длительность процедуры варьировала в пределах от 30 до 40 минут. Спустя 10 минут после начала процедуры при усилении или затихании ощущений параметры тока корректировались. Курс лечения состоял из 5-11 сеансов с частотой для первых 5-6-и процедур 2-3 раза в неделю. Степень выраженности субъективных проявлений, в среднем, оценивалась как умеренная. Эффективность лечения в группах оценивали по динамике индекса PASI. Клинической ремиссией считали полное разрешение очагов поражения или уменьшение величины индекса PASI не менее чем на 96% от исходного его уровня. Значительное улучшение констатировали в случаях уменьшения индекса на 76-95%, улучшение - при уменьшении индекса на 26-75%. За отсутствие эффекта принимали уменьшение индекса PASI менее чем на 26% от первоначальной его величины. Для статистической обработки результаты лечения выражали в баллах: 3 балла - клиническое выздоровление, 2 - значительное улучшение, 1 - улучшение, 0 - отсутствие эффекта. Интенсивность основных симптомов - эритемы, инфильтрации, шелушения определяли по балльной системе: 0 баллов - отсутствие симптома, 1 - легкое проявление, 2 - умеренное, 3 - тяжелое, 4 - очень тяжелое.

Статистический анализ проводили с применением пакета прикладных программ Statistika 99.

На основании данных тщательного клинического, инструментального и лабораторного исследования больных с вульгарным псориазом разделили на 2 группы: I группа больные с наличием или отсутствием в анамнезе стрептококковой инфекции - получала моно-

терпию препаратом рифампицин; больные II группы поэтапно получали препарат рифампицин и сеансы электроимпульсной терапии.

Результаты и их обсуждение. 19 (75%) пациентов с вульгарным псориазом относились к I типу (с ранним началом), ко второму типу (с поздним началом) – 6 (25%). Все больные страдали клинической разновидностью хронического бляшечного псориаза. Прогрессирующий период установлен у 20-и (80%), стационарный – у 2-х (10%). Больных псориазическим артритом, пустулезным псориазом и псориазической эритродермией в исследование не включали. У 19-и (76%) установлена зимняя форма псориаза у 4-х (14%) – летняя, у 2-х (10%) – смешанная.

Все пациенты предъявляли жалобы на различного рода субъективные ощущения, сопровождающие элементы сыпи. Зуд беспокоил 16 (65%) больных. Кроме того, отмечались сухость, чувство жжения и стягивания кожи. Факторами, способствующими, по мнению пациентов, возникновению и обострению псориаза являлись стрессовые ситуации и отрицательные эмоции – 21 (79%), различные инфекционные заболевания – 3 (11%). Сезонность и изменение метеоусловий – 1 (5%), отсутствие провоцирующих условий – 1 (5%). Из сопутствующих заболеваний у больных псориазом диагностированы заболевания желудочно-кишечного тракта у 7-и (30%), сердечно-сосудистой системы – у 6-и (25%), хронические инфекционные заболевания – у 5-и (20%), патология нервной системы – у 6-и (25%). В зависимости от площади поражения кожного покрова, больных псориазом распределяли следующим образом: площадь поражения 5-10% – 5%, с площадью поражения 10-20% – 25%, с площадью поражения более 20% – 70%. У 18-и (75%) пациентов установлены признаки астении: усталость или упадок сил, раздражительность, быстрая утомляемость, диссомнические проявления (трудности при засыпании, изменения в продолжительности и качестве сна). В ходе иммунологического обследования выявили повышенный уровень Т-лимфоцитов за счет фракции лимфоцитов – хелперов и, соответственно, иммунорегуляторного индекса, что в сочетании с повышенным содержанием циркулирующего иммунокомплекса свидетельствует о повышенной реактивности иммунной системы и развитии аутоиммунного процесса при вульгарном псориазе. При сравнении исходных клинических данных в обеих группах больных статистических различий в зависимости от пола, возраста, давности заболевания, продолжительности последнего рецидива, исходной величины индекса PASI не выявлено. Эффективность лечения в обеих группах больных, получавших препарат рифампицин, была одинаковой, что позволяет судить о том, что положительный терапевтический эффект рифампицина связан не с его антибактериальным, а иммуномодулирующим действием. При проведении

лечения рифампицином развитие аллергических реакций (кожные высыпания, эозинофилия) диспепсических явлений, дисфункции печени и поджелудочной железы не отмечались. У больных периодически исследовалась функция печени и проводился анализ крови (в связи с опасностью развития лейкопении). Положительный эффект наблюдали у всех пациентов. Клиническая ремиссия и значительное улучшение (уменьшение индекса PASI более чем на 75% от исходного значения) достигнуты в 91% случаев в I группе и 90% во II группе. Поэтапное лечение вульгарного псориаза с применением электроимпульсной терапии позволяет сократить сроки достижения нормализации клинических показателей на 7 дней и снизить частоту рецидивов в 2,5 раза в течение года. Монотерапия препаратом рифампицин позволяет сократить сроки достижения нормализации клинических показателей на 14 дней, однако не приводит к снижению частоты рецидивов заболевания в течение года.

Таким образом, к концу лечения наилучшие результаты получены именно в группе поэтапного лечения больных псориазом с применением транскраниальной электростимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазическая болезнь. Екатеринбург: 2002.
2. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз. Патогенез, клиника, лечение. Кишнев: 1991.
3. Самцов А.В., Барбинов В.В. Кожные и венерические болезни. СПб.: 2002.
4. Разнатовский К.И., Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. СПб.: 2001; 468-472.
5. Сухарев А.В., Назаров Р.Н., Юрчик М.И., Патрушев А.В., Вульгарный псориаз: особенности патогенеза и терапии. Рос. журн. кож. и вен. бол. 2009; 2: 23-27.
6. Calleja C., Pascucci J.M., Mani J.C., Maurel P., Vilarem M.J. The antibiotic rifampicin is a nonsteroidal ligand and activator of the human glucocorticoid receptor. *Nat Med.* 1998; 4: 92-96.
7. Kzandjie J., Kamarashev J., Hinkov G., Tsankov N. Rifampicin und psoriasis. *Akt. Dermatol* 1997; 23: 78-81.
8. Mlambo G., Sigola L.B. Rifampicin and dexamethasone have similar effects on macrophage phagocytosis of zymosan, but differ in their effects on nitrite and TNF-alpha production. *Int. Immunopharmacol* 2003; 3:513-522.
9. Nilsson B.S. Rifampicin an immunosuppressant? *Lancet* 1971; 2:374.
10. Paunescu E. In vivo and in vitro suppression of humoral and cellular response by rifampicin. *Nature* 1970; 229: 1188-1189.
11. Tsankov N., Angelova I. Rifampicin in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21:50-55.
12. Tsankov N., Krasteva M. On rifampin treatment of psoriasis. *J Am. Acad Dermatol.* 1993; 29: 1057.
13. Tsankov N., Grozdev I, Kazandjieva J. Old drug - new indication. Rifampicin in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2006; 17: 18-23.
14. Ziglam H.M., Daniels I., Finch R.G. Immunomodulating activity of rifampicin. *J Chemother* 2004;16; 357-361.

SUMMARY

THE ANTI-TUBERCULAR DRUGS IN THE TREATMENT OF PSORIASIS

Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili N.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology-Venereology

Psoriasis - systemic disease, including complex of interdependent pathogenetic links, which attach great importance to immunological disorders. According to recent years, the basis of the pathogenesis of psoriasis is the migration of T-lymphocytes from the blood into the skin, where they activate and start a cascade release of proinflammatory cytokines. The aim of the study was the assessment of therapeutic effectiveness of the phased application of Rifampicin and electropulse therapy in the treatment of patients with psoriasis.

Under observation were 25 patients with vulgar psoriasis (13 women and 12 men aged from 18 to 65 years, with duration of illness from 1 month to 25 years). Rifampicin was prescribed to a daily dose of 600 mg for 60 days. Topical therapy was limited by the use of emollients. During the sessions of electropulse therapy the apparatus of electronarcosis has been used. The state of the patients assessed 2 times a month. The effectiveness of treatment in patients receiving Rifampicin was the same regardless of the presence or absence of concomitant bacterial infection, which suggests that the positive therapeutic results of rifampicin is related not to its antibacterial, but to immunomodulatory effects.

As a conclusion we can say that, the application of electropulse therapy and Rifampicin phase-treatment in patients with psoriasis reduces the period of the normalization of clinical indices for 7 days, as well as 2,5 times reduces the frequency of relapses in the year.

Key words: psoriasis, rifampicin, electropulse therapy.

РЕЗЮМЕ

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Н.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

Псориаз – системная болезнь, включающая комплекс взаимообусловленных патогенетических звеньев, среди которых большое значение придают иммунологическим нарушениям. По данным последних лет, основу патогенеза псориаза составляет миграция Т-лимфоцитов из крови в кожу, где происходит их активация и запускается каскадный выброс провоспалительных цитокинов.

Целью исследования явилась оценка терапевтической эффективности поэтапного применения препарата рифампицин и электроимпульсной терапии в лечении больных псориазом.

Под наблюдением находилось 25 больных вульгарным псориазом (13 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет с давностью заболевания от 1 месяца до 25 лет. Рифампицин назначался в суточной дозе 600 мг на протяжении 60-и дней. Топикальная терапия ограничивалась использованием эмолянтов. При проведении сеансов электроимпульсной терапии использовался аппарат лечебного электронаркоза. Состояние пациентов оценивалось 2 раза в месяц. Эффективность лечения в группе больных, получающих рифампицин, была одинаковой независимо от наличия или отсутствия сопутствующей бактериальной инфекции, что позволяет судить о том, что положительный терапевтический эффект рифампицина связан не с его антибактериальным, а иммуномодулирующим действием. Как показали результаты наблюдения применение поэтапного лечения больных псориазом с использованием электроимпульсной терапии и рифампицина позволяет сократить сроки достижения нормализации клинических показателей и снизить частоту рецидивов в 2,5 раза в течение года.

ЭРГОБАТ И ДАЙВОНЕКС В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

Псориаз – распространенный хронический дерматоз мультифакторной природы с долей генетического - 60-70% и средового - 30-40% компонентов [8]. В настоящее время не существует общепринятой концепции патогенеза псориаза, которая объясняет разнообразие клинических проявлений данного заболевания. Имеются данные множества исследований, свидетельствующих о значительных изменениях функционального состояния нервной, эндокринной систем, иммунологической реактивности и других органов и систем в развитии заболевания [5]. Хорошо известен также факт нарушения фосфорнокальциевого обмена у больных псориазом [1,2]. Одной из причин гипокальциемии является снижение абсорбции кальция в тонком отделе кишечника в результате мальабсорбции, обусловленной дерматогенной энтеропатией [1]. Сочетание гипокальциемии и гипофосфатемии свидетельствует об относительной недостаточности витамина D. Установлено увеличение транспорта кальция в пораженную кожу больных псориазом в результате повышенной экспрессии кальциотриола в кератиноцитах, обеспечивающего приток кальция в цитоплазму [1,5]. Исходя из патоморфологических нарушений, лежащих в основе патогенеза псориаза, в клинической практике важное значение придается средствам, направленным на подавление пролиферации кератиноцитов, иммунных факторов воспаления в коже и менее значительное - нормализации дифференцировки кератиноцитов. В этой связи особое внимание привлекают препараты, оказывающие влияние не только на гиперпролиферацию, но и на дифференциацию эпидермальных кератиноцитов с учетом тех патогенетических механизмов, которые играют основную роль в индукции и поддержании этих процессов. Таким средством является синтетический аналог активной формы витамина D₃ - кальцитриол. За последние десятилетия значительно продвинулись исследования таких свойств кальцитриола, как способность регулировать рост и дифференциацию различных клеток, которые имеют специфические витамин D рецепторы на своей поверхности [6,9,10,12]. Эти рецепторы обнаружены в клетках печени, почек, остеокластах, кератиноцитах, фибробластах и Т-лимфоцитах дермы. Из данных литературы известно, что кальций является дифференцирующим агентом для кератиноцитов [2]. *In vivo* в эпидермисе имеется градиент кальция; в базальном и шиповатом слоях кальций располагается, в основном, внутриклеточно и в небольших количествах, в то время как в зернистом слое кальций накапливается в больших количествах во внеклеточном матриксе [1]. Утрата градиента кальция приводит к увеличению пролиферации и нарушению дифференциации клеточных

слоев [5]. Исходя из того, что кожа является органом, в котором происходит синтез витамина D₃, она также является органом-мишенью для лечения активными метаболитами витамина D. Клиническое использование кальцитриола оказалось затруднительным ввиду риска развития осложнения – гиперкальциемии. В исследовательской лаборатории в Дании был синтезирован активный метаболит витамина D₃ – кальцитриол, который по механизму действия не отличается от кальцитриола, однако, не оказывает существенного влияния на кальциевый обмен в организме. Многочисленными исследованиями установлено, что кальцитриол оказывает нормализующее воздействие на основные патогенетические механизмы псориаза. Механизмы влияния на дифференциацию кератиноцитов проявляются в нормализации экспрессии инволюкрина, филагрина (маркеров ороговевающих мембран). Иммуномодулирующее действие кальцитриола проявляется в подавлении транскрипции гена некоторых цитокинов, таких как интерлейкин-2,6,8 [5,8], что приводит к снижению пролиферации митогенстимулированных Т-клеток и подавлению клеточного иммунитета.

Целью исследования явилась оценка терапевтической эффективности препаратов эргобат и кальцитриол (дайвонекс) в лечении больных псориазом.

Материал и методы. Под наблюдением находились 25 больных псориазом (11 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 16 до 76 лет с давностью заболевания от 2 месяцев до 36 лет. У всех пациентов отмечались сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, мочевыводящих путей и органов дыхания. При постановке диагноза псориаза пользовались общепринятой классификацией [3]. Группы наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, дебюту заболевания, его давности, клиническим формам и величине PASI. Для исследования отбирались пациенты с площадью поражения не более 25% поверхности тела. У всех обследуемых пациентов была отмечена прогрессирующая стадия псориаза. Больных со стационарной и регрессирующей стадией в исследование не включали. Клиническая картина характеризовалась появлением новых мелких узелковых высыпаний ярко-красного цвета с тенденцией к периферическому росту. Периферический рост и слияние отдельных папул приводили к образованию бляшек различных размеров, достигающих 5-8-и см в диаметре. Бляшки имели ровные или фестончатые очертания, умеренно инфильтрированные, покрытые мелкими серебристо-белыми чешуйками. Периферическая часть бляшек

была свободна от чешуек. Псориагическая триада и изоморфная реакция Кебнера были положительными. У 15-и пациентов псориагический процесс на коже сопровождался зудом и сухостью, из них 5 пациентов жаловались на сильный зуд. Всем наблюдаемым пациентам проведено предварительное обследование, включающее сбор анамнеза, общий клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови. Витамин D₂ (эргокальциферол – эргобат) отечественный препарат, который регулируя обмен фосфора и кальция, способствует уплотнению клеточных мембран, положительно влияет на регенеративные процессы в эпидермисе, способствуя отложению в коже дегидрохолестерина. Пациенты испытываемой группы получали препарат отечественного производства - эргокальциферол из расчета 2000 МЕ на 1 кг массы тела, что, в среднем, составляет 80000-160000 МЕ в сутки в течение 20-и дней. При хорошей переносимости спустя 7-10 дней прием препарата повторяли и продолжали 2-3 месяца до исчезновения клинических проявлений псориаза. Затем прием препарата продолжался в течение года с месячным перерывом после каждого месяца лечения. Витамин эргокальциферол не назначался при активных формах туберкулеза легких, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, заболеваний печени и почек, органических заболеваниях сердца и сосудов. Наружно при прогрессирующей стадии кожного процесса использовалась 2% салициловая мазь. При кожном зуде дополнительно назначали фенкарал по 25 мг 3 раза в день в течение 7-и дней. Ежедневно определяли уровень общего кальция, неорганического фосфора сыворотки крови, активность аланин- и аспартатаминотрансфераз. В контрольной группе наружно больным назначали мазь дайвонекс, содержащую 50 мкг/г кальципотриола. Благодаря ингредиентам, введенным в состав основы мази, чрезкожная абсорбция кальципотриола составляет менее 1% дозы, наносимой на кожу. Мазь наносили два раза в день, тонким слоем на пораженные участки. Максимальная суточная доза не превышала 15-и г, недельная доза – 100 г. За период лечения было проведено 4 контрольных обследования с оценкой кожного статуса. Из группы обследованных исключались пациенты с наследственными заболеваниями, эндокринной патологией, с заболеваниями обмена веществ. Результаты лечения оценивались с учетом динамики клинических проявлений: индекса PASI, выраженности эритемы, инфильтрации, шелушения, величины площади поражения.

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Клиническую эффективность лечения в обеих группах больных оценивали следующим образом: клиническое выздоровление - полный регресс высыпаний, значительное улучшение

- положительная динамика кожного процесса (наличие остаточных явлений в виде незначительной гиперемии, инфильтрации, отсутствия зуда), улучшение - незначительная динамика кожного процесса (наличие высыпаний, имеющих явную тенденцию к регрессу, значительное уменьшение зуда). Начало регресса высыпаний отмечалось спустя 5-7 дней от начала терапии в обеих группах больных; уменьшились шелушение и воспалительные явления, высыпания уплощались. Полный регресс высыпаний наблюдался спустя 4-6 недель после применения мази. В группе больных, получавших препарат эргобат, побочные явления - диспептические симптомы, полиурия, гипертермия, диарея, кальциноз внутренних органов не наблюдались. В группе больных, в которой в процессе лечения, наряду с местной мазевой терапией препаратом дайвонекс, применялся эргобат было достигнуто достоверное улучшение состояния кожного процесса спустя 28 дней после лечения. Индекс PASI существенно снижался в соответствии с динамикой клинических признаков дерматоза. Разность PASI в испытываемой группе до и после лечения составил $7,5 \pm 0,4$, в группе контроля - $5,1 \pm 0,3$. Выраженность эритемы, инфильтрации, шелушения в испытываемой группе на 28-ой день лечения была значительно меньше, чем в контрольной группе. Улучшение в результате лечения отмечалось во всех группах. Активный регресс псориагических высыпаний и переход в стационарную стадию начинался, в среднем, на $2,1 \pm 0,1$ дня раньше в группе больных, принимавших эргобат. Содержание общего кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови больных, принимавших эргобат, к концу лечения достигало нормы. Тенденции к повышению уровня общего кальция в сыворотке крови в контрольной группе нами не наблюдалось. Уровень неорганического фосфора находился на нижней границе нормы. В результате лечения у 20-и (80%) больных испытываемой группы отмечено клиническое выздоровление, у 3-х (12%) - значительное улучшение и у 2-х (8%) – улучшение. Последующее наблюдение пациентов обеих групп в течение года выявило длительность периода ремиссии от 3 до 8 месяцев, при этом у пациентов II группы она, в среднем, составляла $6,4 \pm 1,0$ мес. Увеличение периода ремиссии у пациентов II группы, по всей вероятности, обусловлено стабилизирующим псориагический процесс эффектом последовательного применения препаратов эргобат и дайвонекс. Поэтапное назначение препарата дайвонекс для наружной терапии псориаза с последующим применением эргобата необходимо для достижения длительного эффективного контроля за псориагическим процессом. Отмечена высокая комплаентность и отсутствие побочных эффектов препарата дайвонекс, а также отсутствие отрицательной динамики показателей общего анализа крови, мочи, биохимических показателей с нормализацией концентрации кальция и фосфора в крови на фоне применения препарата эргобат.

Таким образом, наши клинические наблюдения позволяют охарактеризовать современный препарат наружной терапии дайвонекс как клинически высокоэффективное, безопасное средство лечения больных с различными клиническими формами псориаза и рекомендовать последовательную схему назначения препаратов дайвонекс и эргобат с целью стабилизации псориазического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батпеннова Г.Р. Коррекция гипокальцемии и гипопосфатемии у детей пубертатного возраста, больных псориазом. Вестн. Дерматол. и венерол. 2003; 5: 31-34.
2. Гончаренко М.С., Кандакова А.К., Рощая О.М. Состояние кальциевого гомеостаза крови у больных псориазом в период усиленного эпидермопоза. Вопр мед. хим. 1988; 3: 42-45.
3. Довжанский С.И. Псориаз. Саратов: СГУ; 1976; 283.
4. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазическая болезнь. Екатеринбург: 2002; 193.
5. Суханова Н.М. Иммуноморфологические маркеры нарушения дифференцировки и пролиферации клеток в коже больных псориазом. Вестн. Дерматол. 2003; 3: 30.
6. Филимонкова Н.Н., Кашеева Я.В., Чуверова К.А. Клинический эффект последовательного назначения препаратов дайвобет и дайвонекс в комплексной терапии больных псориазом. Вестн. дерматол и венерол. 2006; 6: 18-20.
7. Ashcroft DM., Po AL., Williams HC. et al. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. Br. Med. J. 2000; 320; 963-967.
8. Barna M., Bos J.D., Kapsenberg M., Snijdwini F.G. Effect of calcipotriol on the production of the T-cell –derived cytokines in psoriasis Br. J.Dermatol. 1997; 136 (4): 536-541.
9. Bourke JF, Mumford R, Whittaker P et al. The effects of topical calcipotriol on systemic calcium homeostasis in patients with chronic plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997; 37: 929-934.
10. Hindsen M., Traulsen J. Calcipotriol ointment under occlusion gives a fast onset of action. JEADV 2006; 764-765.
11. Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 2003; 361:1197-1204.
12. Ito T., Furkuchi O., Nakagawa H. Switch from combination therapy of topical active vitamin D₃ and steroid to mono therapy of topical active vitamin D₃ in plaque-type psoriasis. Abstracts of the 2nd International Congress on psoriasis 21 -24 June 2007. Paris, France: 58.
13. Van de Kerckh PC., Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2003; 16: 69-83.

SUMMARY

ERGOBAT AND DAIVONEX IN COMPLEX THERAPY OF PSORIASIS

Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.

Department of Dermatology-Venereology, Tbilisi State Medical University

According to data received in recent years, abnormality of phosphorous-calcium metabolism is revealed in patients with psoriasis. The combination of hypocalcemia and hypo-

phosphatemia is considered as an indication of the relative deficiency of vitamin D. The aim of this study was the assessment of therapeutic efficacy of domestic drugs Ergobat and Daivonex in the treatment of patients with psoriasis. Under observation were 25 patients with psoriasis. Patients with lesion area less than 25% of body surface have been selected for study. Progressive stage of Dermatoses has been revealed in all patients. They were divided into 2 groups. Both groups were comparable by sex, age, onset of the disease, its duration and clinical forms and the value of PASI. The application of Daivonex ointment was included in the therapy of both groups of patients. After 28 days of therapy the reliable improvement in the skin processes was achieved in the group of patients, in which along with local application of Daivonex ointment the treatment with Ergobat was used. Active regressing of psoriatic rash and jump into the stationary phase began at 2,1±0,1 days earlier than in the group of patients taking just Ergobat. The contents of total calcium and inorganic phosphorus in the blood serum by the end of treatment reached the normal level in the patients taking Ergobat, such a trend in the control group we have not observed. Thus, our clinical observations allow recommending the prescription of a consistent scheme of Daivonex and Ergobat treatment in order to stabilize the psoriatic process.

Key words: psoriasis, treatment with Ergobat, Daivonex.

РЕЗЮМЕ

ЭРГОБАТ И ДАЙВОНЕКС В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии

По данным последних лет у больных псориазом установлены нарушения фосфорнокальциевого обмена. Сочетание гипокальцемии и гипопосфатемии свидетельствует об относительной недостаточности витамина D.

Целью исследования явилась оценка терапевтической эффективности препаратов эргобат и дайвонекс в лечении больных псориазом.

Под наблюдением находились 25 больных псориазом. Для исследования отбирались пациенты с площадью поражения не более 25% поверхности тела. У всех обследуемых пациентов была отмечена прогрессирующая стадия дерматоза. Наблюдаемые больные были разделены на 2 группы. Группы наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту начала заболевания, его давности, клиническим формам и величине PASI. Топикальная терапия в обеих группах больных пред-

усматривала применение мази дайвонекс. В группе больных, в которой в процессе лечения, наряду с местной мазевой терапией препаратом дайвонекс, применялся эргобат было достигнуто достоверное улучшение состояния кожного процесса спустя 28 дней от начала терапии. Активный регресс псориазических высыпаний и переход в стационарную стадию начинался на $2,1 \pm 0,1$ дня раньше в группе больных, принимавших эргобат. Содержание общего каль-

ция и неорганического фосфора в сыворотке крови больных, принимавших эргобат, к концу лечения достигало нормы; подобной тенденции в контрольной группе не наблюдалось.

Таким образом, наши клинические наблюдения позволяют рекомендовать последовательную схему назначения препаратов дайвонекс и эргобат с целью стабилизации псориазического процесса.

HEADACHES AND CEREBRAL BLOOD FLOW DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC NASAL PATHOLOGY

Beridze M., Gogokhia N., Buadze G., Khundadze I., Sanikidze T.

S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Patients with chronic nasal and nasopharyngeal pathology often complain of headaches of unclear nature that sometimes take extremely severe character and interfere with life quality. Until now, it remains to be clarified whether the headaches associated with chronic nasal and nasopharyngeal problem can be considered as accompanying pathology or it can result from underlying disease. On the other hand the long-lasting nasal and nasopharyngeal pathology may frequently cause the respiration problems that can result in chronic hypoxia and blood gas and acid balance alterations resulting in hypercapnia and in related cerebral blood flow (CBF) changes [1]. Metabolic disturbances leading to the increase of blood paCO_2 generally result in dilatation of large and small pial arteries. Various animal studies suggest that NO is involved in the chemoregulation of cerebral vascular tone without affecting the mechanoregulation. However, it selectively affects only the CO_2 -dependent chemoregulatory mechanism and the CO_2 -NO axis supposed to be the cardinal pathway for CBF regulation in humans [2]. Present study purposed to investigate the cerebral blood flow (CBF) and blood content of Nitric Oxide (NO) in patients with non-surgical chronic nasal pathology, who suffer the headaches.

Material and methods. Eighty five patients with non-surgical chronic nasal pathology (allergic and vasomotor rhinitis) with accompanying headaches aged from 18 to 75 years, 49 male and 36 female were investigated in 2003-2007 at ENT and Neurological departments of the Tbilisi State Medical University Clinic. Control consisted of 30 age-matched healthy individuals. Exclusion criteria

comprised the severe somatic pathology and cancer, brain tumors, blood hypertension, hydrocephalia, hemicranias and cluster headaches. Special attention was paid to the longevity and severity of chronic nasal pathology, effectiveness of treatment and blood hemoglobin content. Patients were researched retrospectively for cerebrovascular risk factors including inflammatory and autoimmune diseases, vasculitides, systemic diseases, atherosclerosis, smoking and alcohol consumption, psychological and social stress. Patients were divided in two age groups: 1st group of 58 patients (18 to 55 years), and 2nd group of 27 patients (>55 years). Neurological assessment was conducted for establishing the character, frequency and clinical course of accompanying headaches. The clinical course of headaches was estimated by means of locally composed questionnaire assessing the severity, frequency, longevity of pain, in which the intensity of cephalic pain ranges from 1 to 10 balls. Patients continuously were treated by general and local antiallergic medications. CBF was studied applying the transcranial Doppler Imaging (DWL Multi-Dop T with pulse-wave transducer 2- MHz) in patients and control. The CBF velocity of large intracranial arteries (anterior cerebral artery, middle cerebral artery, basilar artery) has been evaluated in all patients and in Controls [3]. For special laboratory investigations, 2 ml blood was taken from patients and from controls. The blood was immediately frozen in liquid nitrogen for electron paramagnetic resonance (EPR) study. Free blood NO and NO complexes with hemic and non-hemic iron were measured by EPR spin labeling (radiospectrophotometer ESR-231 (X-band), with a modulation frequency of 50 KHZ and a TM-110 cavity). Diethyl-

dithiocarbamic acid (DETC) (Sigma) was used as an NO trap. Blood samples were incubated with $\text{Fe}^{2+}(\text{DETC})_2$ stock solution. The formed 0,8mM $\text{Fe}^{2+}(\text{DETC})_2$ colloid solution was yellow-brown in color and was used immediately after preparation. EPR specters of $\text{NO-Fe}^{2+}(\text{DETC})_2$ complexes were defined at the temperature of liquid nitrogen on a microwave power of 20 mVt [4]. The intensity of EPR signals of free NO and NO complexes were measured in arbitrary units (millimeters on milliliter of blood matter).

Statistical evaluation of obtained data was performed using the computer software SPSS-11.0. Means were calculated by t-paired test. One-way ANOVA analysis was applied to compare the means. Correlations were established by Pearson. Mean predicted probabilities were defined by multiple linear regression analysis.

Results and their discussion. In most of patients with chronic nasal pathology the headache was recurrent and sometimes continuous. Intensity, longevity and character of headaches are given (Table 1). The mean blood flow velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery, basilar artery was significantly increased in both age groups of patients against control ($p < 0.05$) (Table 2). Pulsation

index (PI) in both age groups of patients with accompanied headaches found to be decreased as compared to control. PI in patients of 1st group (0.2 ± 0.12 versus 0.6 ± 0.12 ; $p < 0.05$) and PI in 2nd group (0.2 ± 0.12 versus 0.8 ± 0.12 $p < 0.05$). Intensity of blood free spin-labeled EPR NO signals found to be non-significantly increased in both groups of patients against control and no differences were found between 1st and 2nd groups of patients ($p < 0.5$). Strong EPR signals of NO complexes with haemic (HbNO) and nonhaemic (FeSNO) iron appeared in both groups that were measured in arbitrary units (signal intensity in millimeters was accounted on milliliter of blood matter), while such signals were not registered in Controls (Table 3). Significant differences were not found between clinical groups in regard with HbNO and FeSNO complexes ($p < 0.5$). The blood mean levels of haemoglobin found to be decreased in clinical groups against control ($p < 0.05$). Multivariate linear regression analysis found the significance for the longevity of chronic nasal pathology, Pulsation Index (PI) and blood hemoglobin contents for Intensity of headaches, when all researched factors entered into the model ($p < 0.05$) (Figure). Negative correlation was found between the pulsation Index and Intensity of headaches ($r = -0.37$; $p < 0.01$)

Table 1. Comparison of the intensity, longevity and daily duration of headaches in patients with chronic nasal pathology between different age groups and control

Groups	Age	Longevity of nasal pathology	Intensity of headaches	Duration of headaches (daily hours)
1 st group	37±18.6	4.8±1.2	4.4±1.2	3.2±0.8
2 nd group	62±6.4	4.4±2.3	3.2±0.6	2.5±0.3
Control	44±18.8	-	-	-

Numbers describe means (SD)

Table 2. Comparison of cerebral blood flow velocity in different age groups of patients with chronic nasal pathology accompanied by headaches

CBF velocity (mm/sec) before treatment						
Age groups of patients	Control	Middle cerebral artery	Control	Anterior cerebral artery	Control	Basilar artery
18-55 years	61±9.0	78±1.2*	50±11.0	63±0.6*	41±10.0	52±0.7*
>55 years	45±12.0	60±0.4*	39±11.0	51±0.3*	35±10.0	46±0.9*

Numbers describe means (SD); * $p < 0.05$

Table 3. Comparison of EPR signal intensity of blood free radicals (NO, HbNO, FeSNO) and blood hemoglobin levels between groups and control in patients with chronic nasal pathology with accompanying headaches

Groups	NO (mm/ml)	HbNO (mm/ml)	FeSNO (mm/ml)	Blood hemoglobin (g/L)
1st (18-55 years)	30.3±4.8	14.8±3.1	18.8±5.2	122±4.4
2nd (>55 years)	28.8±6.1	16.4±4.3	16.7±6.3	124±4.3
Control	2.67±0.21**	0	0	131±4.6*

Numbers describe means (SD); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

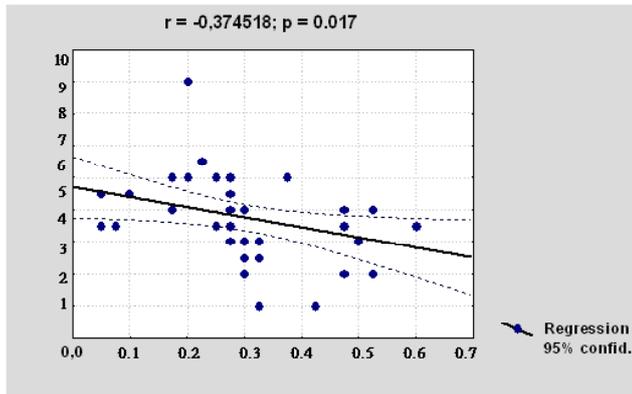


Fig. Relation between Pulsation Index (PI) and intensity of headaches in patients with chronic nasal pathology (multiple linear regression analysis)

Negative correlation was found between Blood pulsation Index and Intensity of headaches ($r = -0.37$; $p < 0.01$)

Cerebral blood flow (CBF) is dynamically regulated, primarily in response to changes in perfusion pressure, metabolic activity of the brain, humoral factors, and autonomic neural activity. Changes in the concentrations of blood metabolites may lead to the changes in regional CBF. Chronic nasal and nasopharyngeal pathology often induce the problems of respiration that ultimately may result in blood hypercapnia. Increase of $p\text{CO}_2$ in blood is immediately reflected by blood vessel receptors and central regulating mechanisms manage to improve the gas balance and pH through lungs by hyperventilation [5]. In case of chronic nasal or nasopharyngeal pathology proper hyperventilation can't be realized due to difficulties in breathing. As a result, metabolic changes develop in blood that can result in compensatory dilatation of small pial arteries. Endothelium-dependent mechanisms function as the primary mediating factor of vascular tone, and they are now considered as a facet of the myogenic hypothesis of autoregulation. Synthesis of the endothelium-derived relaxing factor, either nitric oxide (EDRF/NO) or a related molecule derived from the amino acid L-arginine, appears to affect vascular tone in response to the application of specific agonists. Stimulation of soluble guanylate cyclase by EDRF/NO elevates the level of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in vascular smooth muscle and results in vascular relaxation [6-7]. This L-arginine/NO/cGMP pathway is considered to be crucial in the control of vascular tone and is increasingly accepted as the dominant mediator of the autoregulatory response. In present research the appearance of NO complexes with hemic (HbNO) and non-hemic irons (FeSNO) in clinical groups is supposed to be due to high expression of endothelial nitric oxide in hypoxic conditions [8] that is evidenced by tendency of NO elevation in patients with chronic nasal pathology with accompanying headaches.

As known, NO is characterized by high affinity to deoxy

forms of hemoglobin. Formation of firm complexes of HbNO in blood can inhibit the vasodilatation effects of nitric oxide, while the Iron transporting function of hemoglobin can decrease as well, thus leading to the aggravation of hypoxia [9]. Appearance of strong blood FeSNO EPR signals in both clinical groups indicates to the binding of NO with FeS centers of mitochondrial respiratory chain proteins and to the suppression of mitochondrial electron transportation [10]. As known, the physiological concentrations of NO inhibit the cytochrome C oxidase in a reversible manner in competition with oxygen. The high NO contents compete with oxygen in active centres of cytochrome C oxidase that is resulted in suppression of cell energy metabolism [11]. Blood metabolic changes can stimulate the CBF auto-regulation mechanisms, when brain macro- and microcirculation can be optimized by pronounced vasodilatation, developing in arterioles and in capillary network [12].

In present study the dopplerographic investigations revealed the high blood flow velocity in large intracerebral arteries and significantly decreased pulsation index due to diminished resistance of vascular wall tone. Such changes in CBF indicate to the increased blood supply by large cerebral arteries, and to the vasodilatation in arterioles and capillaries. In conditions of insufficient vasoregulative compensation the blood flow volume in large intracerebral arteries can increase, and blood passage to the venous system is complicated. Overloading of venous system may result in intensive cranial pains.

The weak point of the present research is that the mean blood values of $p\text{CO}_2$ were not measured in patients and the direct relationship between these values and blood NO contents were not established. This is very important if consider that CO_2 -dependent mechanism that is realized through NO plays important role in vascular tone chemoregulation.

Thus, the main message of this study is that chronic, non-surgical nasal pathology may become the real cause of headaches and the proper diagnostics and treatment of underlying pathology can lead to the improvement of painful condition.

REFERENCES

1. Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, et al. Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans. *Hypertension* 2000; 36: 383-388.
2. Lavi S, Egbarya R., Lavi R, Jacob G, Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans Chemoregulation versus Mechanoregulation, *Circulation* 2003; 107:1901.
3. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982; 57: 769-774.
4. Fink B, Diakov, Fink N: EPR techniques for detection of nitric

oxide in vivo as an index of endothelial dysfunction. Pharmacological reports 2006; 58: 8-15.

5. Lee HW, Caldwell JE, Dodson B, et al. The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. Anesthesiology. 1997; 87: 553-558.

6. Komjati K, Greenberg JH, Reivich M, et al. Interactions between the endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide system and the endogenous opiate system in the modulation of cerebral and spinal vascular CO₂ responsiveness. J Cereb Blood Flow Metab. 2001; 21: 937-944.

7. Vajkoczy P, Hubner U, Horn P, et al. Intrathecal sodium nitroprusside improves cerebral blood flow and oxygenation in refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans. Stroke. 2000; 31: 1195-1197.

8. White RP, Hindley C, Bloomfield PM, et al. The effect of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on basal CBF and vasoneuronal coupling in man: a PET study. J Cereb Blood Flow Metab. 1999; 19: 673-678.

9. Puscas I, Coltau M, Domuta G, et al. Carbonic anhydrase I inhibition by nitric oxide: implications for mediation of the hypercapnia-induced vasodilator response. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000; 27: 95-99.

10. Bari F, Errico RA, Louis TM, et al. Interaction between ATP-sensitive K⁺ channels and nitric oxide on pial arterioles in piglets. J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16: 1158-1164.

11. Kunz A, Park L, Abe T, Gallo EF, Anrather J, Zhou P, Iadecola C: Neurovascular protection by ischemic tolerance: Role of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species. J. Neurosci. 2007; 27(27): 7083 - 7093.

12. Ignarro LJ. Signal transduction mechanisms involving nitric oxide. Biochem. Pharmacol. 1991; 41:485-490.

SUMMARY

HEADACHES AND CEREBRAL BLOOD FLOW DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC NASAL PATHOLOGY

Beridze M., Gogokhia N., Buadze G., Khundadze I., Sanikidze T.

S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Study aimed at research of cerebral blood flow and blood NO contents in patients with chronic non-surgical nasal pathology with accompanying headaches. Eighty five patients with non-surgical chronic nasal pathology with accompanying headaches were investigated. Patients were divided in two age categories: 1st group of 58 patients (18 to 55 years), and 2nd group of 27 patients (>55 years). Control consisted of 30 age-matched healthy individuals. CBF was studied by means of Transcranial Doppler Imaging in patients and control. Free blood NO and NO-complexes were measured by Electron Paramagnet Resonance (EPR) method. Statistics performed by SPSS-11.0. In both age categories of patients the mean blood velocity in middle cerebral artery, anterior cerebral artery, basilar artery of patients was significantly increased against control ($p < 0.05$).

Pulsation index (PI) found to be decreased compared to control. The blood free NO signals were non-significantly increased against control. The intensive EPR signals of HbNO and FeSNO were revealed in patients and no signals were detected in control. No differences were revealed between clinical groups regarding the blood EPR signals of NO and NO-complexes ($p < 0.5$). Negative correlation was found between the PI and intensity of headaches ($r = -0.37$; $p < 0.01$). Multivariate linear regression analysis found the significance of longevity of chronic nasal pathology, Pulsation Index and blood hemoglobin contents for Intensity of headaches ($p < 0.05$). It is concluded that CBF disturbances in chronic nasal pathology may result in intensive headaches.

Key words: headaches, hypercapnia, cerebral blood flow, Nitric oxide.

РЕЗЮМЕ

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НОСА

Беридзе М.З., Гогохия Н.А., Буадзе Г.Д., Хундадзе И.И., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Университетская клиника им. С. Хечинашвили, Грузия

Целью исследования явилось изучение церебрального кровообращения и содержания окиси азота в крови у пациентов с хронической патологией носа с сопутствующими головными болями. Исследовали 85 больных хронической патологией носа не подлежащей хирургическому вмешательству с сопутствующими головными болями. Пациентов разделили на две возрастные группы: I группу составили 58 пациентов (18-55 лет), II группу составили 27 пациентов (>55 лет). Контроль составили 30 здоровых волонтеров соответствующего возраста. Церебральное кровообращение изучали транскраниальной доплерографией у больных I, II и контрольной групп. Свободный NO крови и NO-комплексы изучали методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР).

Для статистической обработки данных использовали компьютерный пакет SPSS-11.0.

В обеих возрастных группах средняя скорость кровотока в средней мозговой, передней мозговой и базилярной артериях была значительно повышена по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Пульсовой индекс (PI) был понижен против контроля. ЭПР сигналы свободного NO крови были незначительно повышены по сравнению с контролем. Интенсивные

ЭПР сигналы HbNO и FeSNO были обнаружены у пациентов и отсутствовали в контрольной группе. Различия не отмечались между клиническими группами в отношении ЭПР сигналов свободного NO и NO-комплексов ($p < 0,5$). Негативная корреляция была установлена между PI и интенсивностью головной боли ($r = -0,37$; $p < 0,01$). Мультивариантная

линейная регрессия обнаружила значение продолжительности хронической патологии носа, пульсового индекса и содержания гемоглобина в крови для интенсивности головной боли ($p < 0,05$). Нарушение церебрального кровообращения при хронической патологии носа может стать причиной интенсивной головной боли.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Саттарова Н.Н., Агаев Ф.Ф.

НИИ легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики, Баку

Изменения клинико-анатомической характеристики многих заболеваний под влиянием социальных, экологических и лечебно-профилактических факторов и особенности новых его проявлений относятся к истинному индуцированному патоморфозу, который наблюдается и при туберкулезе, особенно при туберкулезе периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) [3,5]. В прошлом туберкулез периферических лимфатических узлов почти в 70% случаев протекал как хронический первичный туберкулезный процесс; 9,8% относятся к генерализованному процессу [1]. Длительное хроническое заболевание способствует появлению стойкой туберкулезной интоксикации, высокой чувствительности к туберкулину, множества свищевых изменений со скрофулодермами, значительной гипохромной анемии, амилоидоза внутренних органов [2,7]. В настоящее время, несмотря на значительное снижение заболеваемости туберкулезом периферических лимфатических узлов, его случаи в структуре внелегочного туберкулеза достигают 18-49% [4,9]. Клинические проявления ТПЛУ весьма многообразны и в литературе остаются недостаточно освещенными. Всестороннее изучение патоморфоза этой локализации заболевания является весьма актуальным, так как имеет научно-практическое

значение в решении диагностических и лечебных вопросов на качественно новом уровне [6,8].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения и патоморфоза туберкулеза периферических лимфатических узлов при современном эпидемиологическом уровне.

Материал и методы. Изучение особенностей клинического течения туберкулеза периферических лимфатических узлов проводили на примере больных, обратившихся в отделение внелегочного туберкулеза НИИ легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики с 2007 по 2008 гг. Анализ полученных результатов основан на результатах объективного осмотра, общеклинического, лабораторного, рентгенологического, иммунологического обследования этих больных, а также изучении их туберкулиновой чувствительности и патоморфологического, цитологического, бактериологического исследований пункционного или биопсионного материала.

Наблюдались 54 больных туберкулезом периферических лимфатических узлов, из них 31 (57,4%) – мужчины и 23 (42,6%) женщины. Возраст больных варьировал в пределах от 1 до 72 лет.

Таблица 1 Распределение больных ТПЛУ в зависимости от возраста

Возраст Больные	до 20-и лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61 и выше	Всего
мужчины n=31	10 (18,6%)	9 (16,6 %)	4 (7,4%)	5 (9,25%)	1 (1,85%)	2 (2,7%)	31 (57%)
женщины n=23	9 (16,6%)	4 (7,4%)	7 (12,9%)	3 (5,55%)	–	–	23 (43%)
всего n=54	19 (35,2%)	13 (24%)	11 (20,3%)	8 (14,8%)	1 (1,85%)	2 (2,7%)	54 (100%)

Возрастное соотношение пациентов показано в таблице 1, согласно которой из общего числа больных большинство (40,3%) составили лица молодого возраста от 21 до 40 лет – 24 пациента. Из таблицы явствует также, что большая доля больных приходится на возраст до 20-и лет – это дети и подростки - 19 (35,2%) лиц. Лица среднего возраста, т.е. от 41 до 50 составили 8 (14,8%) больных. Случаи с пациентами старше 50-и лет были единичные – 3 (8,85%).

Из числа наблюдаемых 54-х больных 7 (12,9%) ранее болели туберкулезом других органов. У 5-и (9,25%) больных в детстве был вираж туберкулиновых проб. Контакт с больными туберкулезом органов дыхания был у 11(20,3%) больных. Рентгенологически кальцинатаы в корнях легких отмечались у 6-и (11,1%) больных.

По данным нашего исследования у подавляющего

большинства больных – 38-и (72,6%) был диагностирован туберкулез шейных лимфатических узлов, в 47-и (87,5%) случаях обнаружено поражение лимфатических узлов в пределах одной группы, а в 11-и (12,5%) – в пределах двух групп.

В таблице 2 представлены симптомы у больных туберкулезом периферических лимфатических узлов. Данные указывают, что ТПЛУ протекал со скудной симптоматикой.

Острое начало наблюдалось лишь в 2-х (3,7%) случаях и проявлялось потерей аппетита, похуданием, высокой температурой. В остальных 7-и (12,9%) случаях было подострое или малосимптомное течение - 13 (24%). Все больные при первичном обращении к врачу жаловались на увеличение пораженных лимфатических узлов. Клинические признаки, характеризующие активность туберкулезного процесса, были выражены в разной степени.

Таблица 2. Жалобы больных ТПЛУ в начале заболевания

Характер жалоб	Число больных	
	абс.	%
Увеличение периферических лимфатических узлов	54	100
Слабость, потливость, субфебрильная температура	7	12,9
Потеря аппетита, похудание, температура выше 38 С	2	3,7
Наличие свища	3	5,5
Местные боли: незначительные	8	14,8
сильные	2	3,7

Наиболее характерными признаками туберкулеза периферических лимфатических узлов являются местные его проявления.

Таблица 3. Местные проявления туберкулеза периферических лимфатических узлов

Местные проявления	Количество выявлений	
	абс.	%
Болезненность при пальпации:		
да	38	70,3
нет	16	29,7
Свищи	3	5,5
Увеличение лимфоузлов:		
до 20 мм	26	48,1
больше 20 мм	24	44,4
	4	7,5
Консистенция лимфоузлов:		
мягкоэластичная	17	31,4
плотная	30	55,5
флюктуация	7	12,9
Наличие периаденита:		
есть	48	88,8
нет	6	11,2
Изменения кожных покровов:		
Инфильтрация, отек	5	9,2
Вторичная скрофулодерма	1	1,8
Келоидные рубцы	2	3,7

Как видно из таблицы 3 из местных проявлений у подавляющего большинства больных был выявлен периаденит - 48 случаев, что составляет 88,8%. В меньшем количестве наблюдались изменения кожных покровов, из них только в 1 (1,8%) случае была выявлена вторичная скрофулодерма, в 2-х (3,7%) - келоидные рубцы и инфильтрация - в 5-и (9,2%) случаях.

При пальпации пораженных лимфатических узлов болезненность проявлялась у большинства больных - 70,3%. Консистенция лимфоузлов в 30-и (55,5%) случаях оказалась плотной, что почти в 2 раза превысило количество больных с наличием мягкоэластичных лимфоузлов - 17 (31,4%) случаев, последнее почти в 2 раза превышало количество больных с флюктуацией, которая при объективном обследовании была выявлена у 7-и (12,9%) больных.

Размеры пораженных лимфоузлов определялись с помощью ультразвукового исследования. Обследования показали, что больные с увеличенными лимфоузлами величиной как до, так и более 20-и мм обнаруживались почти в равном количестве, 26-и (48,1%) и 24 (44,4%), соответственно.

Наименьшую долю обследуемых составили больные с конгломератами - 4 (7,5%) случая.

Результаты и их обсуждение. Клиническое обследование больных выявило, что для ТПЛУ наиболее характерны отсутствие симптомов интоксикации, локализованный характер процесса, поражение шейных, подмышечных, подчелюстных и лимфатических узлов с увеличением их размера и явления периаденита.

На основании цитологических или гистологических исследований патологического материала полученного посредством пункционной или оперативной биопсии пораженных лимфатических узлов и с учетом клинических проявлений болезни нами установлены следующие формы туберкулеза периферических лимфатических узлов:

казеозная форма - 8 (16,6%) больных; ВК(+) - у 2-х; абсцедирующая форма - 11 (18,6%) больных; ВК(-); инфильтративная форма - 35(64,8%) больных; ВК(-) - у всех больных.

Следует подчеркнуть, что у больных туберкулезом периферических лимфатических узлов в большинстве случаев диагностировалась инфильтративная форма - 35 (64,8%), что подтверждает своевременность проводимой диагностики ТПЛУ. По морфологическим признакам поздняя диагностика (абсцедирующая форма) имела место лишь у 11-и (18,6%) больных.

Таким образом, в современных социально-

экономических условиях применение профилактических и лечебных мероприятий привело к значительным изменениям клинико-морфологических проявлений ТПЛУ. При этом характерно нераспространенное течение заболевания, без выраженных признаков туберкулезной интоксикации. Морфологическим субстратом туберкулеза периферических лимфатических узлов, в основном, являлся казеоз с наличием или отсутствием ВК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметов А.А Вопросы диагностики и лечения туберкулеза на современном этапе. Алматы: 1983; 19-23.
2. Баринов БС., Прохорович Н.А., Рогозов Л.И. Особенности клиники и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. СПб.: ВМА; 1999; 299-300.
3. Баринов БС., Прохорович Н.А., Рогозов Л.И. Дифференциальная диагностика и лечение туберкулезного лимфаденита. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. СПб.: ВМА; 1995: 326.
4. Васильев А.В., Гарбуз А.Е., Тиходеев С.А. и др. Активное выявление больных внегочным туберкулезом в учреждениях общей лечебной сети: Мет. рекоменд. СПб.: 1995; 25.
5. Гаджиев Г.С., Исмаилов Г.М., Мусаева А.А. и др. Ошибки позднего выявления туберкулеза органов дыхания у подростков лечившихся в соматическом стационаре. Сборник тезисов II съезда фтизиатров и пульмонологов Азербайджана. Баку: 2004; 58.
6. Савина Т.А. Лимфаденопатии различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфатических узлов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб.: 1997; 25.
7. Семенченко П.В., Ариэль Б.М., Баринов В.С. Патоморфологические особенности туберкулеза периферических лимфатических узлов. Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внегочного туберкулеза: Науч. труды Всерос. науч.-практ. конф. СПб.: 2006; 231-233.
8. Щерба Б.В., Беллендир Э.Н., Надежников Т.А. Патогенез, ранняя диагностика и лечение туберкулеза периферических лимфатических узлов. Пробл. туб. 1993; 2: 39.
9. de Beenhouwer H., Lhiang Z., Jannes G. Eet a. Tuberc. Lung Dis. 1995; 76: 425-430.

SUMMARY

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF PERIPHERAL LYMPH NODE TUBERCULOSIS

Sattarova N., Agaev F.

Scientific Research Institute of Lung Disease of the Azerbaijan Ministry of Public Health, Baku

Under social, ecological and medical-preventive factors there are changes in the clinical and morphological behavior of peripheral lymph nodes tuberculosis observed. The analysis based on the result of the general clinical inspection, objective examination and cytomorphological investigations. Also, it is significant non-disseminated

disease course without evident signs of tuberculous intoxication. The morphological substrate of the peripheral lymph nodes tuberculosis is caseation with or without

Koch's bacillus.

Key words: peripheral lymph nodes tuberculosis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Саггарова Н.Н., Агаев Ф.Ф.

НИИ легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики, Баку

Под влиянием социальных, экологических и лечебно-профилактических факторов происходят изменения клинико-анатомической характеристики туберкулеза периферических лимфатических узлов (ТПЛУ). Анализ проведенных исследований основан на результатах объективного осмотра, обще-клинического обследования

и цитоморфологического исследования пункционного или биопсионного материала. При этом характерно локальное течение заболевания, без выраженных признаков туберкулезной интоксикации. Морфологическим субстратом ТПЛУ, в основном, является казеоз с наличием или отсутствием ВК.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ БОЛЬШОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ

Кадымова Э.А.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

При талассемиях отмечается поражение множества органов (селезенка, печень, сердце, эндокринные железы и др.) и систем организма, в том числе и системы иммунитета. Однако сведения об иммунологических изменениях при талассемиях представленные различными авторами неоднозначны, а порой и противоречивы. Лечение талассемии, по сей день, остается сложной проблемой. Патогенетического лечения не существует, так как современная медицина не располагает средствами, способными изменить генетический код в физиологическом направлении. Важное место в лечении талассемии занимает хирургическое удаление селезенки – спленэктомия [1-5].

Целью исследования явилось установление иммунного статуса больных большой бета-талассемией после спленэктомии.

Материал и методы. Нами изучались особенности иммунного статуса у 118-и больных бета-талассемией (70 мужчин, 48 женщин) до удаления селезенки, на 2-й, 7-й, 15-й, 30-ый дни и ежегодно в течение 8-и

лет после операции. Возрастные колебания больных находились между 3-14 лет. Для оценки иммунного статуса использованы следующие параметры гуморального и клеточного иммунитета: фагоцитарный показатель, фагоцитарный индекс, индекс завершенности фагоцитоза, спонтанная подвижность лейкоцитов, количество Т-лимфоцитов (Е-РОК, E_{ТФР}-РОК, E_{ТФч}-РОК), В-лимфоцитов (ЕАС-РОК), незрелых клеток (ЕМ-РОК, О-РОК), реакция бласттрансформации лейкоцитов, уровень сывороточных иммуноглобулинов.

Иммунологический статус больных изучался на основании определения Т-, В- и О-лимфоцитов, хелперной и супрессорной субпопуляций Т-лимфоцитов, реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в ответ на введение фитогемагглютина (ФГА), фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов и спонтанной подвижности этих клеток, основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM).

Определение Т-лимфоцитов, проводили методом спон-

танного розеткообразования с эритроцитами барана (E-РОК) по Jondal et.al [18]. Определение теofilлин-резистентной ($E_{\text{тфр}}$ -РОК) и теofilлинчувствительной ($E_{\text{тфч}}$ -РОК) субпопуляций лимфоцитов проводили по Shore et al [24]. Хелперно-супрессорное отношение (иммуннорегуляторный индекс) выражали как соотношение теofilлинрезистентной и теofilлин чувствительной субпопуляции лимфоцитов. Определение В-лимфоцитов проводили в реакции комплементарного розеткообразования по методу Bianco et.al [11]. Определение наименее зрелых В-лимфоцитов проводили в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши (EM-РОК) по методу Pandolfi F. et.al. [21]. Определение сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) проводили методом радиальной иммунодиффузии по Manchini et.al [20]. Определение спонтанной миграционной активности лейкоцитов проводили по Соколовой Т.Ф. и Редькину Ю.В. [9]. Поглощительную активность нейтрофилов периферической крови определяли по методу Райта в модификации Егоровой А.П. и Лебединского В.А. [7]. Переваривающую активность нейтрофилов определяли по Фроловой М.А. с соавт., вычисляя индекс завершенности фагоцитоза.

Результаты и их обсуждение. У больных большой бета-талассемией до операции наблюдались низкие по сравнению с нормой показатели функциональной активности сегментоядерных нейтрофилов: фагоцитарный показатель $58,8 \pm 0,9\%$, фагоцитарный индекс $5,6 \pm 0,1\%$, индекс завершенности фагоцитоза $1,1 \pm 0,02$ и спонтанная подвижность лейкоцитов $2,0 \pm 0,02\%$. При исследовании показателей в динамике в течение одного месяца после спленэктомии выявлено, что они постепенно снижались и к 30-му дню фагоцитарный показатель составил $50,0 \pm 0,7\%$, что существенно ниже исходных данных ($p < 0,001$), фагоцитарный индекс $5,1 \pm 0,1$ ($p < 0,01$), индекс завершенности фагоцитоза $-0,8 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), а спонтанная подвижность лейкоцитов $1,8 \pm 0,01$ ($p < 0,001$).

Перечисленные параметры исследованы у больных большой бета-талассемией также и в отдаленные сроки после спленэктомии. Уже к 1-му году после операции отмечено повышение показателей до исходного уровня, который сохранялся до конца наблюдения. Показатели функциональной активности сегментоядерных нейтрофилов в течение всего периода наблюдения колебались незначительно.

Таблица 1. Иммунологические показатели лимфоцитов у больных большой бета-талассемией до и после спленэктомии

Показатель	До операции	Дни после операции			
		2-й	7-й	15-й	30-й
E-РОК(%)	$50,6 \pm 0,4$	$50,9 \pm 0,5$	$49,8 \pm 0,4$	$48,1 \pm 0,4^{xxx}$	$47,7 \pm 0,5^{xxx}$
	38-62	38-63	37-61	37-59	35-60
Etфр- РОК (%)	$30,1 \pm 0,4$	$30,8 \pm 0,4$	$28,7 \pm 0,3^x$	$27,9 \pm 0,3^{xxx}$	$27,2 \pm 0,3^{xxx}$
	21-39	21-41	19-38	19-37	18-36
Etфч-РОК(%)	$20,5 \pm 0,4$	$20,1 \pm 0,4$	$21,1 \pm 0,4$	$20,2 \pm 0,4$	$20,5 \pm 0,4$
	10-31	9-31	11-31	10-30	10-31
ИРИ ($E_{\text{тфр}}-E_{\text{тфч}}$)	$1,5 \pm 0,02$	$1,5 \pm 0,01$	$1,4 \pm 0,01^{xxx}$	$1,4 \pm 0,01^{xxx}$	$1,3 \pm 0,01^{xxx}$
	1,0-2,0	1,1-1,9	1,0-1,8	1,0-1,8	1,0-1,6
EAC-РОК (%)	$24,4 \pm 0,4$	$24,7 \pm 0,4$	$25,2 \pm 0,5$	$25,7 \pm 0,5$	$26,1 \pm 0,5^{xx}$
	13-36	12-37	11-39	12-39	13-39
EM-РОК (%)	$11,1 \pm 0,2$	$11,2 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,2^x$	$12,0 \pm 0,2^{xx}$	$12,2 \pm 0,2^{xxx}$
	6-16	6-16	5-18	6-18	5-19
O-РОК (%)	$25,0 \pm 0,4$	$24,4 \pm 0,4$	$25,0 \pm 0,4$	$26,2 \pm 0,5$	$26,2 \pm 0,5$
	14-36	13-35	14-36	13-39	13-39
РБТЛ	$50,1 \pm 0,4$	$50,2 \pm 0,4$	$48,3 \pm 0,4^{xx}$	$47,7 \pm 0,4^{xxx}$	$47,2 \pm 0,4^{xxx}$
	39-61	38-62	37-60	36-59	36-58

примечание: в числителе - $M \pm m$; предел колебаний: * - $p < 0,005$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

При исследовании исходных иммунологических показателей у больных большой бета-талассемией (таблица 1), установлено по сравнению с нормальными показателями снижение E-РОК до $50,6 \pm 0,4\%$, $E_{\text{тфр}}$ -РОК – $30,1 \pm 0,4\%$, $E_{\text{тфч}}$ -РОК – $20,5 \pm 0,4\%$, ИРИ – 1,5, повышенные EAC-РОК – $24,4 \pm 0,4\%$, O-РОК – $25,0 \pm 0,4\%$, РБТЛ – $50,1 \pm 0,4\%$. При исследовании показателей в динамике в течение одного месяца выявлено статистически достоверное их понижение уже на 7-й день после операции. К

30-му дню число E-РОК составило $47,7 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$), $E_{\text{тфр}}$ -РОК – $27,2 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$), ИРИ – 1,3 ($p < 0,001$), EAC-РОК – $26,1 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$), EM-РОК – $12,2 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$), РБЛТ – $47,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$). Содержание $E_{\text{тфч}}$ и O-РОК существенно не изменялось ($p < 0,05$).

Перечисленные параметры исследованы у больных большой бета – талассемией также и в отдаленные сроки после спленэктомии (таблица 2).

Таблица 2. Иммунологические показатели лимфоцитов у больных большой бета-талассемией в отдаленные сроки после спленэктомии

Показатель	Годы после спленэктомии							
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й
E-РОК(%)	$50,9 \pm 0,5$	$51,2 \pm 0,5$	$51,7 \pm 0,6$	$51,9 \pm 0,5$	$52,0 \pm 0,6$	$52,1 \pm 0,7$	$52,2 \pm 0,9$	$52,2 \pm 1,0$
	37-63	37-65	38-65	38-62	37±65	38-65	35-65	36-66
Eтфр-РОК(%)	$29,9 \pm 0,4$	$30,1 \pm 0,4$	$30,7 \pm 0,5$	$30,7 \pm 0,5$	$31,1 \pm 0,5$	$31,7 \pm 0,5$	$31,7 \pm 0,8$	$31,9 \pm 0,8$
	19-41	20-42	20-43	20-42	21-43	19-40	18-43	18-41
Eтфч-РОК(%)	$20,0 \pm 0,4$	$20,3 \pm 0,4$	$20,5 \pm 0,4$	$20,6 \pm 0,4$	$20,8 \pm 0,4$	$21,0 \pm 0,6$	$19,2 \pm 0,6$	$21,9 \pm 0,8$
	9-31	10-30	10-30	10-29	9-28	10-34	10-28	11-33
ИРИEтфр/ Eтфч	$1,5 \pm 0,02$	$1,5 \pm 0,01$	$1,5 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,02$	$1,5 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,02$
	1,0-2,0	1,1-1,9	1,0-2,2	1,0-2,2	1,0-2,4	1,0-1,8	1,0-2,2	1,0 -1,6
EAC-РОК (%)	$24,0 \pm 0,4$	$24,1 \pm 0,5$	$24,9 \pm 0,6$	$25,2 \pm 0,6$	$25,7 \pm 0,6$	$25,6 \pm 0,7$	$25,0 \pm 0,8$	$25,3 \pm 1,0$
	12-36	12-38	12-40	12-39	11-38	12-38	13-39	13-41
EM -РОК(%)	$11,1 \pm 0,3$	$11,3 \pm 0,2$	$11,4 \pm 0,3$	$11,7 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,2$	$11,9 \pm 0,2$	$12,3 \pm 0,3$	$12,7 \pm 0,5$
	5-9	5-17	5-17	6-16	6-15	5-15	5-17	5-18
O-РОК(%)	$26,1 \pm 0,5$	$24,7 \pm 0,4$	$23,4 \pm 0,4$	$23,9 \pm 0,4$	$22,3 \pm 0,5$	$22,3 \pm 0,5$	$22,8 \pm 0,6$	$22,5 \pm 0,6$
	13-39	14-33	13-31	14-34	14-35	13-33	14-34	13-31
РБТЛ(%)	$49,6 \pm 0,4$	$50,0 \pm 0,5$	$50,2 \pm 0,6$	$51,0 \pm 0,7$	$51,1 \pm 0,7$	$51,2 \pm 0,7$	$51,7 \pm 0,8$	$51,6 \pm 1,0$
	37-61	38-64	38-66	37-67	37-68	38-64	37-64	36,64
Количество больных	118	116	92	84	80	69	51	40

В течение всего периода наблюдения изучаемые параметры иммунитета практически не изменялись.

Нами были изучены уровни сывороточных иммуноглобулинов (таблица 3).

У больных до операции отмечено повышение имму-

ноглобулинов всех классов по сравнению с нормой. При исследовании показателей в динамике у больных в течение одного месяца выявлено статистически достоверное увеличение IgA и IgG. К 30-му дню после спленэктомии уровень IgA был $2,5 \pm 0,07$, ($p < 0,01$), IgG – $17,1 \pm 0,4$, ($p < 0,001$), отмечалось также достоверное снижение уровня IgM $1,5 \pm 0,07$, ($p < 0,05$).

Таблица 3. Показатели сывороточных иммуноглобулинов у больных большой бета-талассемией до и после спленэктомии

Показатель	Иммуноглобулины	До спленэктомии	Дни после операции			
			1-й	2-й	3-й	4-й
Большая бета-талассемия	Ig	2,2±0,06	2,3±0,06	2,3±0,06	2,4±0,006*	2,5±0,007**
		0,5-3,9	0,6-4,0	0,6-4,0	0,7-4,1	0,7-4,3
	IgG	15,4±0,5	15,5±0,5	16,9±0,5***	16,8±0,5***	17,1±0,4***
		3,1-27,7	3,0-28,0	3,2-28,6	3,3-28,3	3,4-26,8
	IgM	1,9±0,06	1,8±0,006	1,7±0,06*	2,6±0,07**	1,5±0,07***
		0,4-3,4	0,4-3,6	0,5-3,7	0,4-4,0	0,4-4,2

примечание: в числителе - M±m; предел колебаний: * – p<0,005; ** – p<0,01; *** - p <0,001

Изучение уровня Ig у больных талассемией в отдаленные сроки после спленэктомии показало что, в течение 8-ми лет наблюдения Ig практически не изменялись,

а установленные в динамике некоторые колебания этого показателя, были статистически недостоверны (p>0,05), (таблица 4).

Таблица 4. Уровень сывороточных иммуноглобулинов у больных большой бета-талассемией в отдаленные сроки после спленэктомии

Показатель	Иммуноглобулины	Годы после операции							
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й
Большая бета-талассемия	IgA	2,3 ±0,07	2,2 ±0,06	2,3 ±0,07	2,4 ±0,08	2,2 ±0,07	2,3 ±0,09	2,2 ±0,11	2,1 ±0,12
		0,5-4,1	0,5-3,9	0,6-4,0	0,7-4,1	0,6-3,8	0,6-4,0	0,5-3,9	0,5-3,7
	IgG	15,8 ±0,5	15,6 ±0,5	15,3 ±0,5	15,9 ±0,6	15,1 ±0,5	14,3 ±0,6	15,3 ±0,7	15,6 ±0,9
		3,2-28,4	3,3-27,9	3,4-27,2	3,5-28,3	3,4-26,8	3,6-26,2	3,3-26,8	3,5-27,7
	IgM	1,9 ±0,06	1,8 ±0,05	1,8 ±0,06	1,8 ±0,06	1,8 ±0,06	1,8 ±0,07	1,8 ±0,09	1,7 ±0,09
		0,4-3,4	0,4-3,2	0,4-3,2	0,5-3,3	0,4-3,2	0,05-3,3	0,4-3,2	0,4-3,0
Количество больных		118	116	92	84	80	62	51	40

Таким образом, проведенные исследования показали, что спленэктомия оказывает угнетающее влияние на иммунный статус больных большой бета-талассемией. Однако измененные показатели иммунитета восстанавливаются и доходят до предспленэктомического уровня к концу первого года после операции.

Изменения в субпопуляциях лимфоцитов при талассемии после спленэктомии Mandelanaki – Lambrou et. al. [6] считают результатом хирургического и анестезийного стресса, возникающего в результате хирургического удаления селезенки. По данным указанных авторов изменения в лимфоцитах обнаруживаются на 2-ой день и исчезают к 30-му дню после операции.

Наши исследования не подтвердили такого раннего возникновения изменений и по нашим данным эти изменения достигали предоперационного уровня только к концу 1-го года.

Не умаляя значения указанного фактора, нам представляется, что основная причина дальнейшей диспропорции между содержанием отдельных фракций лимфоцитов и их функциональной активностью является следствием нарушения кооперации между лимфоидными клетками, выполняющими различные функции. После спленэктомии, вследствие удаления большой массы ретикулоэндотелиальных клеток, увеличивается антигенная стимуляция, что приводит к нарушениям в системе тканевого иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахундова А.М. Отдаленные результаты спленэктомии при талассемии. Проб. Гематол. 1966; 12:37-39.
2. Абдуллаев Г.М., Эфендиев З.И., Газиев Д.Г и др. спленэктомия в комплексном лечении больных талассемией. Гематол и трансфузиол. 1988; 9: 13-16.
3. Абдуллаев Г.М. Эфендиев З.И., Кадымова Э.А. и др. спленэктомия в комплексном лечении больных талассемией и серповидноклеточной анемии. Методические рекомендации. Баку: 1989; 16.
4. Кадымова Э.А. Влияния спленэктомии на некоторые гематологические показатели при различных формах талассемии. Азмеджурнал 1996; 12:44-46.
5. Modell B. Total management in thalassemia major. Arch. Dis. Child 1977; 52: 489-500.
6. Mandalenaki – Lambrou K, Vrachou E, Calogerapoulou C. et. al. Immunological profile after splenectomy in children with – thalassaemia major .Acta Haematol. 1987; 24: 137-142.
7. Егорова А.П, Лебединский В.А. Значение фагоцитарной реакции в определении инвазивности гемолитического стрептококка. Журнал микробиологии 1949; 5: 8-10.
8. Козинец Г.И., Файнштейн Ф.Э., Альперович В.В. и др. Бластная трансформация лимфоцитов крови человека в культурах, стимулированных β -талассемии фитогемагглютинином. Методические рекомендации. М.: 1977; 17.
9. Соколова Т.Ф., Редькин Ю.В. Изучение спонтанной миграционной активности лейкоцитов под агаровым покрытием. Лаб.дело 1983;1: 31-33.
10. Хаитов Р.М. Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина; 2000: 432.
11. Bianco C., Patrick R., Nussenzweig V. A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen – antibody complement complexes. 1. Separation and characterisation. J. Exp. Med. 1970; 132: 702-720.
12. Borgna-Pignatti C., Rugolotto S., De Stefano P., Zhao H., Cappellini M. D., Del Vecchio G.C., Romeo M.A., Forni G.L., Gamberini M.R., Ghilardi R., Piga A., Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004; 89 (10): 1187-93.
13. Chan Y.L., Li C.K., Chik K.W., Law M.Y., Howard R. Liver volume in thalassemia major: relationship with body weight, serum ferritin, and liver function. Pediatr Radiol. 2005; 35(2):165-8.
14. Constantooulakis D., Trichopoulos D., Augoustaki O. et al. Serum immunoglobulin concentration before and after splenectomy in patients with homozygous β -thalassemia. J. Clin. Path. 1978; 31: 546-548.
15. Erer B. Bone marrow transplantation in thalassemia. Proc., 2nd Internat. Thalass. Samm., Kyremia: 2002; 213-217.
16. Gardina P., Grady R. Chelation therapy in beta – thalassemia: an optimistic update. Semin. Hematol. 2001; 38 (4): 300-366.
17. Goussetis E., Peristeri J., Kitra V. Combined umbilical cord blood and bone marrow transplantation in the treatment of beta – thalassemia major. Pediatr. Hematol, Oncol. 2000; 17 (4): 307-314.
18. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T – and B – lymphocytes. 1. A large population of lymphocytes forming non – immune rosettes with sheep red blood cells. J. Exp. Med. 1972; 136: 207-215.
19. Lukarelli G., Andreani M., Agelucci E. The cure of the thalassemia with bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001; 1: 11-13.
20. Manchini G., Carbonare A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunoch., 1965; 2: 235-237.
21. Pandolfi F., Paganelli R. et al. Rosette formation with mouse erythrocytes by lymphocytes from normal donors and patients with various diseases. Z. Immunitaetsforsch Immunobiol. 1979; 155: 348-386.
22. Piga A., Donato G., Monasterelo S. et. al. Combinrd deferiprone desferrioxmine iron chelation. Proc., 2nd Intern. Thalass. Sammer., Kyrenia, North Cyprus: 2002; 96-97.
23. Prati D., Maggioni M., Milani S., Cerino M., Cianciulli P., Coggi G., Forni G.L., Magnano C., Meo A., Gramignoli R., Rebulla P., Fiorelli G., Cappellini M.D. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion - dependent beta – thalassemia. A multicenter study of 117 cases. Heamatologica 2004; 89 (10): 1179-86.
24. Shore A., Dosch H., Celfand E. Indaction and separation antigenedependent T helper and T suppressor cell in man. Nature 1978; 274 (5671): 586-587.

SUMMARY

THE FEATURES OF IMMUNE STATUS OF MAJOR BETA-THALASSEMIA PATIENTS DURING VARIOUS PERIODS AFTER SPLENECTOMY

Kadimova E.

A. Aliyev Azerbaijan State Training Institute for Physicians, Baku, Azerbaijan

The current researches were conducted to study humoral and cellular immunity in 118 major beta-thalassemia patients during various periods of time after splenectomy. Until the surgery the mentioned parameters of functional activities of segmented neutrophils in these patients were lower, since the second day, during a month after surgery the rates were gradually reducing, and during long date after splenectomy, these indices increased until baseline by the first year of the surgery

and remained till the end of medical supervision. Thus, conducted researches showed that splenectomy renders oppressive influence upon the immune status of major beta – thalassemia patients, and all modified records of immunity recover and reach up to splenectomy level by the end of the first year after surgery.

Key words: beta-thalassemia patients, splenectomy, humoral and cellular immunity.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ БОЛЬШОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ

Кадымова Э.А.

*Азербайджанский государственный институт
усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан*

Настоящее исследование проведено с целью изучения гуморального и клеточного иммунитета у 118-и больных большой бета-талассемией в различные сроки после спленэктомии. Показатели параметров функциональной активности сегментоядерных нейтрофилов у пациентов до операции были низкие и, начиная со 2-го дня, в течение месяца после операции они постепенно снижались, а в отдаленные сроки после спленэктомии - к первому году после операции

повысились до исходного уровня и сохранялись до конца наблюдения.

Таким образом, проведенные исследования показали, что спленэктомия оказывает угнетающее влияние на иммунный статус больных большой бета-талассемией, однако все измененные показатели иммунитета восстанавливаются и доходят до спленэктомического уровня к концу первого года после операции.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Мирзаханова Л.Р., Халилов Ш.Д., Алиева Х.А.

Центральная больница нефтяников, Баку

Пробы с дозированной физической нагрузкой применяют с целью выявления скрытой коронарной недостаточности, проходящих нарушений ритма сердца и для установления индивидуальной толерантности больных к физической нагрузке, а также для выбора

тактики лечения (медикаментозного, эндоваскулярного, хирургического) и оценки эффективности проводимой терапии [2,4].

Физическая нагрузка, как известно, оказывает раз-

нообразное действие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, вызывая, в частности, тахикардию, умеренное повышение артериального давления, увеличение работы сердца и, соответственно, потребности миокарда в кислороде. У здорового человека это приводит к адекватному расширению венечных артерий и увеличению сократимости миокарда. В условиях лимитированного коронарного кровообращения у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) увеличение потребности миокарда в кислороде приводит к острой коронарной недостаточности, сопровождающейся приступом стенокардии и изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) [1,3].

Существует несколько методов проведения пробы с физической нагрузкой, среди которых наибольшее распространение в клинической практике получили пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле (бегущая дорожка). Нагрузочные электрокардиографические пробы имеют большое значение для оценки эффективности эндоваскулярного лечения и выявления резидуальной ишемии миокарда после вмешательства на венечных артериях [5,8]. Результаты повторных нагрузочных проб дают объективные данные для клинической оценки эффективности эндоваскулярного вмешательства и позволяют значительно повысить информативность заключения о результатах лечения.

Целью нашего исследования явилось оценить толерантность к физической нагрузке в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий у больных со стабильной стенокардией.

Материал и методы. В исследование было включено 165 больных со стабильной стенокардией. Всем больным, для верификации диагноза ИБС и определения характера поражения коронарных артерий, была выполнена полипозиционная селективная коронарография по методике Judkins [9]. Исследование проводилось на ангиографе AXIOM Artis FA фирмы Siemens (Germany). Согласно стандартам лечения ИБС, пациенты получали антиишемическую и антитромбоцитарную терапию [6,9]. Им также проводилась коррекция факторов риска развития ИБС.

Основную группу составили 100 пациентов, которым в плановом порядке проводили чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику и стентирование значимых стенозов коронарных артерий. Значимыми считали стенозы 70% и выше [9]. Остальные 65 пациентов лечились только консервативно и составили контрольную группу. 73 (73%) пациентов основной группы и 49 (75,4%) контрольной группы имели стенокардию III-IV ФК. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 44-х (44%) пациентов основной группы и у 30-и (46,15%) пациентов контрольной группы.

Для оценки динамики толерантности к физическим нагрузкам, пациентам, включенным в исследование, выполняли тредмил-тест с дозированной физической нагрузкой. Исследование проводили в первой половине дня, натощак. Тест с дозированной физической нагрузкой проводился на движущейся дорожке согласно модифицированному протоколу Брюса с регистрацией ЭКГ в 12-и стандартных отведениях. Пробы проводились на оборудовании Cardio Control Workstation (Germany), в комплект которого входит: тредмил, комплект проводов для 12-и отведений ЭКГ, кардиорегистратор, оптический кабель, персональный компьютер с программным обеспечением, позволяющим с точностью до 0,1 мм оценивать величину смещения сегмента ST в точке J + 80 мсек одновременно в 12-и отведениях.

Так как все больные, участвующие в исследовании, получали антиангинальные препараты, последние перед проведением исследования не отменялись. Курение и прием нитратов короткого действия не допускались в течение 2-х часов, предшествующих выполнению теста.

Проба считалась положительной при возникновении типичного приступа стенокардии (лимитирующей стенокардии), при котором больной, обычно, принимал нитроглицерин. Горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1мм в точке J + 80 мсек., хотя бы, в одном отведении являлось критерием остановки пробы. В случаях, когда при достижении депрессии сегмента ST на 1 мм, приступ стенокардии не возникал, нагрузку проводили до глубины снижения сегмента ST на 2мм., но не более 3мм. При отсутствии клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда тест прекращался по достижении больным субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) - 80% от максимальной.

Критерием остановки теста также являлось:

- а) появление у больного одышки, ощущения усталости или изнеможения, болей в нижних конечностях, головокружения, холодного пота;
- б) постепенное снижение артериального давления менее 100мм рт.ст.;
- в) подъем артериального давления более 250 мм рт.ст.;
- г) аритмия (тригеминия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, трепетание предсердий), нарушение проводимости (появление атрио-вентрикулярной блокады, блокады левой ножки пучка Гиса);
- д) подъем сегмента ST в отведениях, в которых ранее не выявлялись следы перенесенного инфаркта миокарда.

Время восстановительного периода составило 5 мин. При проведении каждого нагрузочного теста регистрировались следующие показатели:

- общая продолжительность нагрузки, сек;
- достигнутая ЧСС;
- амплитуда максимального смещения сегмента ST, мВ;

- время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST, сек;
- уровень нагрузки, MET;
- двойное произведение (ДП=уд/мин x мм рт. ст./100);
- время восстановления сегмента ST, сек

Перед началом проведения теста с дозированной физической нагрузкой, а также в конце каждой ступени (на 3-й минуте) и в периоде восстановления всем исследуемым пациентам измерялось артериальное давление

Таблица. Динамика показателей тредмил-теста у больных стабильной стенокардией до и после лечения

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	Исходно	Спустя 18 месяцев	Исходно	Спустя 18 месяцев
Продолжительность нагрузки, мин.	7,1	12,4	7,3	7,5
Уровень нагрузки, MET	4,27	8,58	4,18	4,35
ДП	154,3	262,8	158,4	162,3
Положительный результат теста	79%	25%	81,54%	72,3%
Отрицательный результат теста	0%	59%	0%	7,7%
Тест не информативен	21%	10%	18,46%	13,8%
Тест не проводился	0%	6%	0%	6,2%

При анализе отдаленных результатов нами было отмечено более благоприятное течение ИБС у пациентов после интракоронарного стентирования. Спустя 18 месяцев после коронарного стентирования у больных основной группы отмечена положительная динамика нагрузочной пробы, а именно, достоверный рост мощности (на 100,9%) и продолжительности (на 74,65%) всей нагрузки, а также достоверное увеличение показателя ДП (на 70,3 %) по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

В тоже время, анализируя результаты нагрузочной пробы спустя 18 месяцев после консервативного лечения в контрольной группе, нами не было выявлено достоверного роста изучаемых показателей ($p > 0,05$).

При сравнении отдаленных результатов лечения в обеих группах нами было выявлено, что толерантность к физической нагрузке в группе консервативного лечения оказалась значительно ниже – 4,35 MET, по сравнению с основной группой - 8,58 MET ($p < 0,05$). В контрольной группе отмечалось также достоверно меньшее время выполнения непрерывной физической нагрузки - 7,5 мин. (против 12,4 мин. в основной группе); чаще критериями прекращения нагрузки были ангинозные боли и/или ишемические изменения на ЭКГ – 72,3% (в основной группе 25%) и реже отмечалось достижение субмаксимальной ЧСС – 7,7% (в основной группе 59%, $p < 0,05$).

Вышеизложенный фактический материал показывает эффективность коронарного стентирования у паци-

ручным способом. На протяжении всей нагрузки и восстановительного периода регистрировались ЭКГ, ЧСС, а также тренды сегмента ST. При анализе результатов тредмил-теста учитывали пороговую мощность нагрузки, общее время непрерывной нагрузки, а также вычисляли двойное произведение (ДП).

Результаты и их обсуждение. Исходные показатели пробы с дозированной физической нагрузкой (тредмил-теста) у больных со стабильной стенокардией были сопоставимы в обеих группах (таблица).

ентов со стабильной стенокардией. Анатомически полная реваскуляризация миокарда после стентирования приводит к восстановлению коронарного резерва у больных со стабильной стенокардией и повышает толерантность к физической нагрузке. Восстановление магистрального кровотока в участках с исходной гипоперфузией приводит к увеличению оксигенации кардиомиоцитов, в результате чего происходит восстановление гибернированного миокарда [7,10] и его сократительной функции, что вносит свой вклад в повышение толерантности к физической нагрузке в отдаленный период наблюдения.

Выводы:

1. У больных со стабильной стенокардией коронарное стентирование позволяет улучшить качество жизни пациентов за счет повышения толерантности к физической нагрузке,
2. Коронарное стентирование в отдаленном периоде достоверно эффективно повышает толерантность к физической нагрузке, позволяя увеличить мощность нагрузки на 96,9% и продолжительность нагрузочной пробы более чем на 70% по сравнению с консервативным лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. К.: Здоровье 1998; 1: 308.
2. Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж., Петерсдорф Р.Г., Вилсон Д.Д., Мартин Д.Б., Фаучи А.С. Внутренние болезни. 1997; 5: 270.

3. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Кардиология. Руководство для врачей. 2004; 212.
4. Липовецкий Б.М. Функциональная оценка коронарного кровотока у человека. Методы физиологических исследований. 1984; 17-22, 110.
5. Первичное (плановое) коронарное стентирование у больных с ишемической болезнью сердца. Практическое руководство. 2000; 48: 54.
6. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. Circulation 2003; 107; 149-158.
7. Barnes E., Baker C.S.R., Dutka D.P. et al. Prolonged left ventricular dysfunction occurs in patients with coronary artery disease after both dobutamine and exercise induced myocardial ischaemia. Heart 2000; 83: 283-289.
8. Cohn P.F., Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. Heart Disease. Ed. E. Braunwald. 2nd ed; Philadelphia: Saunders; 1984: 134.
9. Hersh B.J., Braunwald E., Bonow R.O. Chronic Coronary Artery disease. In: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Editors. 6th ed. 2001; - 1: 510-623.
10. Heyndrickx G., Wijns W., Melin J. Regional wall motion abnormalities in stunned and hibernative myocardium. Eur. Heart J. 1993; 14: 8-14.

SUMMARY

EXERCISE TOLERANCE AFTER CORONARY STENTING IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Mirzakhanova L., Khalilov S., Aliyeva K.

Central Hospital of Oil-Industry Workers, Baku

The target of our investigation was to evaluate the exercise tolerance in patients with stable angina 18 months after coronary stenting. The 165 patients with stable angina were included in research. The main group consisted of 100 patients who underwent PTCA with stenting. Control group was composed of the 65 patients who underwent conservative therapy. 73 (73%) patients of the main group and 49 (75.4%) patients of the control group had angina of III-IV functional class. Comparison of long-term results revealed that the tolerance to exercise stress in control group was considerably lower – 4.35MET than in main group – 8.58MET ($p < 0.05$). The duration of continuous exercise stress test in control group was 7.5 min; in main group – 12.4min. The criteria for exercise stress test discontinuation were anginous pain and/or ischemic ECG

changes – 72.3%; the submaximal level of heart rate was rare – 7.7% ($p < 0.05$).

The authors conclude that the coronary stenting could significantly improve quality of life due to increase of exercise tolerance.

Key words: stable angina, exercise tolerance, exercise stress, coronary stenting.

РЕЗЮМЕ

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Мирзаханова Л.Р., Халилов Ш.Д., Алиева Х.А.

Центральная больница нефтяников, Баку

Целью нашего исследования являлась оценка толерантности к физической нагрузке в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий у больных со стабильной стенокардией. В исследование было включено 165 больных со стабильной стенокардией. Основную группу составили 100 пациентов, которым проводили чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику со стентированием. Контрольная группа состояла из 65-и пациентов получавших только консервативную терапию. 73 (73%) пациентов основной группы и 49 (75,4%) контрольной группы имели стенокардию III-IV ФК. При сравнении отдаленных результатов лечения в обеих группах спустя 18 месяцев нами было выявлено, что толерантность к физической нагрузке в группе консервативного лечения оказалась значительно ниже – 4,35 МЕТ, по сравнению с основной группой - 8,58 МЕТ ($p < 0,05$). В контрольной группе отмечалось также достоверно меньшее время выполнения непрерывной физической нагрузки - 7,5 мин. (против 12,4 мин. в основной группе); чаще критериями прекращения нагрузки были ангинозные боли и/или ишемические изменения на ЭКГ – 72,3% и реже отмечалось достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений – 7,7% ($p < 0,05$). Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что коронарное стентирование позволяет улучшить качество жизни пациентов за счет повышения толерантности к физической нагрузке.

IATROGENIC BRONCHOPLEURAL FISTULA OCCURRING DURING REDO CARDIAC SURGERY

Selimoglu O., Ugurlucan M., Basaran M., Erdim F., Ogus T.N.

Bahcelievler Medical Park Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

Ischemic heart disease is an endemic health problem and the leading cause of death in developed countries. Despite advances in clinical and pre-clinical treatment strategies, surgical techniques and anesthetic measures still coronary artery bypass grafting (CABG) is the most commonly instituted method for the treatment of the patients with considerable longevity of the grafts used for the bypass. As the quality and expectancy of life have increased largely, today, higher number of patients with previous CABG admit to the clinic for re-operations [1]. These patients are under surgical risks due to sinechia resulting from the previous thoracic surgery. Among these risks, bronchopleural fistula is a rare event with high mortality and morbidity rates. In this report, we present a patient with iatrogenic bronchopleural fistula and the novel treatment strategy applied for the treatment of the pathology.

Case report. The patient was a 55-year-old male with the complaints of progressive chest pain triggered with exercise in the last two months. In his history there was triple vessel CABG operation [left internal thoracic artery (LIMA) to left anterior descending artery (LAD) and with saphenous vein grafts, aorta to first obtuse marginal artery (OM1) and right coronary artery (RCA) bypasses] 8 years ago. Control coronary angiography was performed and it revealed total occlusion of LIMA-LAD graft as well as 80% and 70% stenosis in the bypass grafts of OM1 and RCA, respectively. Decision was re-CABG and operation was planned electively.

Preoperative antibiotic prophylaxis was performed with cefazolin. Following right internal jugular vein cannulation for central venous pressure measurement and right radial artery cannulation for invasive arterial monitoring, operation was initiated with femoral arterial cannulation. Median sternotomy was performed; however, there were extensive adhesions in the mediastinum. The left lung, right atrium, right and left ventricles, and aorta were dissected free. Bicaval cannulation was performed through right atrium and cardiopulmonary bypass (CPB) was initiated. Cardiac arrest was instituted with antegrade cold crystalloid cardioplegia after aortic cross clamp. Four vessel bypass was performed with saphenous vein grafts to the LAD, OM1, first diagonal artery and posterior descending branch of RCA. CPB was ceased un-

eventfully, patient was decannulated and heparin was neutralized.

As the lungs were ventilated, at two separate regions with approximately 3×4cm and 2×1cm areas, air leakage was observed. Repair of the lungs with sutures could not be easy, and an adhesive patch structure with the use of BioGlue (45% bovine serum albumin and 10% glutaraldehyde; Cryolife International Inc, Kennesaw, USA) and Surgicel (absorbable haemostat; Johnson-Johnson Medical Ltd, North Yorkshire, UK) was prepared. For this purpose, four Surgicels were immersed in BioGlue and complete coating of the material with the glue is achieved. The lungs were dried free from blood and deflated. Then the BioGlue-Surgicel combination is applied over the air leakage zones of the lungs while the patient was kept at expiration for 60 seconds. When the mechanical ventilation restarted, no further air leakage was present. Following bleeding control, operation was finished with closing the tissues anatomically and the patient was transferred to the intensive care unit. Postoperative antibiotic prophylaxis was continued with cefazolin for 3 days. He was extubated on the postoperative 8th hour. Chest drainage tubes were removed on the 2nd day and there was no signs and symptoms of pneumothorax which was also confirmed with chest X-ray. Postoperative course was uneventful and the patient was discharged from the hospital on the 7th day and has been followed regularly free of cardiac or pulmonary symptoms for 15 months.

Bronchopleural fistula is a very rare complication following cardiac surgery. It occurs secondary to a damage to the bronchial tree in the thoracic cavity. It is defined as a fistula between the pleural space and the bronchial tree. Most commonly the pathology results after pulmonary surgery. On the other hand any intrathoracic interference resulting in damage of lung tissue may lead to the condition. Although it is infrequent after cardiac surgery, it may lead to complications such as immobilization, mediastinitis, prolonged hospitalization, and increased hospital costs [2,3].

Pulmonary damage during heart operations may occur especially in conditions of severe adhesions and during dissection of these sinechia. It can be detected perioperatively and immediate intervention most of the time may prevent further complications. The literature reveals a grading system to detect severity of the air leakage, hence pulmonary or bronchial damage (*Appendix 1*) [4].

Appendix 1. Grading of air leakage detected during surgery*

Grade	Perioperative findings
0	No leakage
1	Minor leakage
2	Moderate leakage, which is not recognized by the anesthesiologist but the surgeon detects the leak
3	Major leakage, which is confirmed by the anesthesiologist due to the loss of ventilation volume

* - with an end inspiratory airway pressure of 25mmH₂O

On the other hand literature lacks consistent information for the treatment of bronchopleural fistula occurring during cardiac surgery. As it is relatively a complication of pulmonary surgery, although not very effective and sometimes comperably invasive, primary suturing of the lungs or omentum enhanced pulmonary repair are the advocated treatment methods [5].

Fibrin containing glue substances are frequently used in different medical branches to prevent the leakage of body fluids such as lymph, blood, cerebrospinal fluid or even air [6]. Küçükaksu *et al.* has indicated benefits of fibrin glue in the early postoperative period after aortic dissection surgery [7]. Finch *et al.* has successfully applied fibrin glue during bronchoscopy for the treatment of bronchopleural fistula resulting from spontaneous pneumothorax [8]. Tansley *et al.*, in their comparison study, observed that the number of complications have been significantly reduced in patients in whom BioGlue was applied to the air leakage zones of the lungs when compared to the untreated group [3]. In contrary LeMaire *et al.* stated that BioGlue might compromise the development potential of vascular structures and proposed abstinence in pediatric cases [8].

In conclusion, in our patient iatrogenic bronchopleural fistula occurred during dissection of the adhesions which resulted due to the first CABG and LIMA usage. The air leakage was successfully controlled and treated by a novel method: self adhesive BioGlue immersed and coated Surgicel patch. Although it is a single case experience it may be a promising method as it is less traumatic when compared to the classical treatment methods of bronchopleural fistula.

REFERENCES

1. Raja SG, Haider Z, Zaman H, Ahmed M. Total arterial myocardial revascularization: analysis of initial experience. *Ann Saudi Med.* 2005; 25(1):13-7.
2. Adebonojo SA. How prolonged is "prolonged air leak"? *Ann Thorac Surg.* 1995; 59(2):549-50.
3. Varela G, Jiménez MF, Novoa N, Aranda JL. Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27(2):329-33.
4. Tansley P, Al-Mulhim F, Lim E, Ladas G, Goldstraw P. A prospective, randomized, controlled trial of the effectiveness of BioGlue in treating alveolar air leaks. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132(1):105-12.
5. Puskas JD, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Wright CD,

- Moncure AC. Treatment strategies for bronchopleural fistula. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(5):989-95.
6. Matthew TL, Spotnitz WD, Kron IL, Daniel TM, Tribble CG, Nolan SP. Four years' experience with fibrin sealant in thoracic and cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* 1990; 50(1):40-3.
7. Küçükaksu DS, Akgül A, Çağlı K, Taşdemir O. Beneficial effect of BioGlue surgical adhesive in repair of iatrogenic aortic dissection. *Tex Heart Inst J.* 2000; 27(3):307-8.
8. Finch CK, Pittman AL. Use of fibrin glue to treat a persistent pneumothorax with bronchopleural fistula. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 15; 65(4):322-4.
9. LeMaire SA, Schmittling ZC, Coselli JS, Undar A, Deady BA, Clubb FJ Jr, Fraser CD Jr. BioGlue surgical adhesive impairs aortic growth and causes anastomotic strictures. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(5):1500-5.

SUMMARY

IATROGENIC BRONCHOPLEURAL FISTULA OCCURRING DURING REDO CARDIAC SURGERY (CASE REPORT)

Selimoglu O., Ugurlucan M., Basaran M., Erdim F., Ogus T.N.

Bahcelievler Medical Park Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

Cardiac re-operations are associated with increased morbidity and mortality rates due to adhesion of tissues in the anterior mediastinum. Especially, previous usage of left internal thoracic artery constitutes a major challenge for cardiovascular surgeons. In such cases, the left lung frequently adheres to the thoracic wall and may be injured during dissection. This leads to air leak and the complication may in turn increase the risk of mediastinal infections and the hospital stay. A bronchopleural fistula case treated by a novel technique is reported.

In patient iatrogenic bronchopleural fistula occurred during dissection of the adhesions which resulted due to the first coronary artery bypass grafting and left internal thoracic artery usage. The air leakage was successfully controlled and treated by a novel method: self adhesive BioGlue immersed and coated Surgicel patch. Although it is a single case experience it may be a promising method as it is less traumatic when compared to the classical treatment methods of bronchopleural fistula.

Key words: bronchopleural fistula, bioglue, surgical.

РЕЗЮМЕ

ЯТРОГЕННАЯ БРОНХОПЛЕВРАЛЬНАЯ ФИСТУЛА, РАЗВИВШАЯСЯ ПРИ ПОВТОРНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Селимоглу О., Угурлукан М., Басаран М., Ердим Ф., Огус Т.Н.

Бахчеливерский госпиталь Медицинский Парк (Bahcelievler Medical Park Hospital), отделение сердечно-сосудистой хирургии, Стамбул, Турция

Кардиологические повторные операции связаны с высоким риском развития заболеваемости и смертности вследствие адгезии тканей переднего средостения. Особый интерес для кардиохирургов представляет

использование левой внутренней грудной артерии. Однако левая внутренняя грудная артерия часто прирастает к грудной стенке; при отделении она часто повреждается, что вызывает утечку воздуха, развитие медиастинальной инфекции, и, как следствие, увеличение длительности госпитализации. В статье рассматривается новый метод лечения бронхоплеврального свища. У пациента при рассечении сращения, возникла бронхоплевральная фистула; появилась необходимость в аортокоронарном шунтировании с использованием левой внутренней грудной артерии. Утечка воздуха успешно была устранена с помощью новой методики: бляшки, погруженной в самоклеющийся биоклей и окутанной Surgicel (Серджиселом) – гемостатическим материалом с доказанной бактерицидной активностью *in vitro* против широкого спектра патогенных микроорганизмов. Предложенный метод охарактеризован как малотравматичный в сравнении с классическими методами лечения бронхоплевральной фистулы.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ (ИТОГИ 20-ЛЕТНЕГО ОПЫТА)

Квезерели-Копадзе² М.А., Квезерели-Копадзе¹ А.Н., Мтварелидзе¹ З.Г.

¹НИИ педиатрии им. И.К. Пагава; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Проблема геморрагического синдрома у детей до настоящего времени не теряет своей актуальности. Среди них особое место занимает идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), которая является аутоиммунным заболеванием, обусловленным количественной и качественной недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза. Большинство гематологов едины во мнении, что характерным проявлением этой патологии является снижение количества тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$, вследствие образования антител (в селезенке) к антигену собственных тромбоцитов, что вызывает их преждевременную деструкцию в печени и, особенно, в селезенке [2,5,11]. Доказано, что антитромбоцитарные антитела имеют и антимегакариоцитарную направленность [1,11].

В детском возрасте частота новых случаев ИТП за год, по данным разных авторов, колеблется в пределах 2,2-5,3 на 100 000 населения [4,13,15]. В России эти показатели несколько ниже – 1,5-2,0 на 100 000 [2].

Разницы в частоте ИТП у детей разного пола до подросткового возраста не наблюдается. В последующих

возрастных группах дети женского пола страдают этим заболеванием в 3-раза чаще [4,8].

ИТП характеризуется кожным геморрагическим синдромом (петехии, пурпура, экхимозы) и кровотечениями из слизистых оболочек.

Согласно данным большинства исследователей тяжесть клинического течения ИТП строго коррелирует с количеством тромбоцитов в крови. Если число тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ – ИТП диагностируется случайно. При количестве тромбоцитов в пределах $30-50 \times 10^9/\text{л}$ появляются «синячки» и небольшие гематомы на местах лёгких травм. Когда количество тромбоцитов снижается до $10-30 \times 10^9/\text{л}$, петехии и экхимозы появляются спонтанно. Риск развития геморрагий во внутренних органах возрастает при числе тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ [4,6,15].

В разные периоды предпринимались попытки этиологической расшифровки ИТП. Однако, по сей день это полностью не удалось. Симптомы и факторы внешнего воздействия, предшествующие манифестации ИТП,

могут быть совершенно различными. Среди провоцирующих факторов, в основном, рассматриваются различные инфекции – вирусные и бактериальные; кроме того препараты вакцинации (АКДС, против гриппа, кори, вирусного гепатита В и др.) [2,3,8]. Исследователи единогласно подчеркивают, что у 30-40% больных не удается установить причину заболевания [1,5,7,12].

Так как течение ИТП у детей резко отличается от таковой у взрослых, то в современных классификациях её выделяют отдельно [4,11,15]. В детском возрасте, в подавляющем большинстве случаев, наблюдается острая форма ИТП. Однако, в последние годы, согласно литературным данным, отмечается тенденция к росту хронических форм [2,4,9]. В связи с гетерогенностью тромбоцитопении не всегда удается отличить первичную ИТП от вторичной, или симптоматической, которая развивается на фоне других заболеваний.

За последнее десятилетие, внедрение современных методов диагностики ИТП и возможность коррекции лечебных мероприятий (кортикостероиды, иммуномодуляторы, иммуносупрессоры) способствуют улучшению прогноза. Некоторые авторы подчёркивают, что в детском возрасте почти в 90% случаев выздоровление наступает спустя 3-6 месяцев [7,13,14].

Таблица 1. Распределение детей больных ИТП в зависимости от возраста

Возраст	Количество детей	
	n	%
<1	33	18,2
1-3	47	25,9
4-6	39	21,5
7-9	28	15,5
>10	34	18,9
Всего	181	100

У 159-и (87,9%) больных ИТП отмечалась острая форма болезни, у 22-х (12,1%) - хроническая. Ряд авторов выделяет «сухую» форму (только кожный геморрагический синдром) и «влажную» (сочетание пурпуры и кровотечений) [1,2]. «Сухую» форму мы определили у 45,8% больных ИТП, «влажную» - у 54,7% .

Клинико-лабораторное обследование больных включало анамнестическое, физикальное исследование и, наряду с традиционными лабораторными исследованиями (общий анализ крови, мочи, анализ кала на скрытое кровотечение), миелограмму с мегакариоцитогаммой (у 174-х пациентов); отношение к пункции костного мозга при ИТП в последние годы резко изменилось. В настоящее время показаниями к её проведению являются: атипичное клиническое течение ИТП, рефрактерность по отношению к лечению, начало гормональной терапии, показатели длительности кровотечения по Дюку (170 пациентов), адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (26 пациентов) и коагулограммы

Целью исследования явился анализ результатов 20-летнего наблюдения за детьми больными идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, отразить определенные успехи в диагностике и лечении этого заболевания, выделить все еще не разрешенные проблемы.

Материал и методы. За период с января 1990 по июль 2009 года под нашим наблюдением находились 223 первичных больных, поступивших в гематологическое отделение педиатрической клиники ТГМУ с геморрагическими проявлениями. 42 пациента из этого числа были исключены: 10 - по поводу установления апластической анемии, 11 – острой лейкемии, 8 – гемофилии, 5 - болезни Виллебранда, в 2-х случаях по поводу синдрома Эванса-Фишера; у одного больного ранее была диагностирована системная красная волчанка, у 5-и больных был установлен диагноз алло- и трансиммунной тромбоцитопенической пурпуры новорожденных. Таким образом, в базе данных зарегистрирован 181 больной (девочек 89, мальчиков 92) в возрасте от 3 месяцев до 15 лет. Распределение больных по возрастным группам представлено в таблице 1.

(168 пациентов). В ряде случаев производили ультразвуковую диагностику органов брюшной полости (77 пациентов), изучение иммунологических показателей (Т- и В-лимфоциты, сывороточные иммуноглобулины: G, A, M, E) (25 пациентов).

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов наблюдений над детьми больными ИТП, позволил нам выделить некоторые особенности этого заболевания в детском возрасте.

Средний возраст больных детей соответствовал «критическому периоду» иммунной системы (дети в возрасте от года до 6 лет (47%)) [2,6]. Этот возрастной период характеризуется также пиком вирусных инфекций, играющих значительную роль в развитии ИТП [3,5].

Дебют ИТП регистрировался через 1-4 недели после воздействия провоцирующего фактора. Заболевания и внешние факторы, непосредственно предшествующие манифестации ИТП у детей, различны. Чаще это

вирусные (краснуха, корь, ветряная, оспа, эпидемический паротит) и бактериальные (ангина, пневмония, скарлатина и др.) инфекции, профилактические прививки (АКДС, против гриппа, кори, вирусного гепатита В, полиомиелита и др.). В анамнезе также

отмечали инсоляцию, переохлаждение, операции, приём лекарств (гепарин, пенициллин, антиконвульсанты и др.). У 52-х пациентов при тщательном сборе анамнеза провоцирующий фактор болезни установить не удалось (таблица 2).

Таблица 2. Провоцирующие факторы развития ИТП (n=181)

Факторы	Частота (%)
Вирусы	32,1
Бактерии	9,9
Вакцинация	19,3
Инсоляция	3,3
Травма	2,2
Операция	1,7
Лекарства	1,1
Переохлаждение	1,7
Причина не установлена	28,7

Необходимо отметить, что при вакцинированной ИТП у 2/3 больных имела место «влажная» пурпура. Когда провоцирующим фактором являлась инфекция, (как вирусная, так и бактериальная) преобладал кожный геморрагический синдром. Таким образом, вакцинированная ИТП характеризовалась более манифестной картиной, что, по всей вероятности, вызвано более агрессивным мультифакториальным действием антигенов. Такие больные хуже поддаются терапии. У них более вероятен переход болезни в хроническую форму и случаи спонтанного выздоровления сравнительно редки. При острой форме заболевания провоцирующим фактором в большинстве случаев являлась инфекция (32,1%). Хронические очаги ин-

фекции (кариес, тонзиллит и др.), чаще сопутствовали хронической ИТП (56%).

Рассматривая сезонность проявления ИТП у детей (таблица 3), нами установлено, что пик заболеваемости приходится на весенние и летние месяцы и лишь в 19% случаев болезнь начиналась осенью, что по всей вероятности связано с высоким показателем заболеваемости инфекционными болезнями, повышенным аллергическим фоном весной и климато-географическими условиями (инсоляция) летом. По данным литературы, в России болезнь реже выявляется летом [1,2], в США чаще – зимой и весной [6,13], в Европе сезонной зависимости вообще не отмечается [4,15].

Таблица 3. Сезонность проявления ИТП у детей

Времена года	Частота (%)
Весна	29,3
Лето	27,1
Осень	19,3
Зима	24,3

На нашем материале у детей чаще обнаруживалась острая форма ИТП (87,9%). В 12-и случаях она трансформировалась в хроническую. Первично хроническая ИТП была установлена у 10-и больных. Факторами риска хронизации ИТП, по нашим наблюдениям, явились: наличие хронических очагов инфекции, выраженные и упорные кровотечения (вне зависимости от проводимой терапии), женский пол в пубертатном периоде. При хронической ИТП геморрагические проявления наблюдались за 6-12 месяцев до установления диагноза. Хроническая форма чаще встречалась в возрастной группе >10 лет, что совпадает с данными европейских гематологов [4,8,15]. У ряда авторов острая и хроническая формы встречаются почти с одинаковой частотой [1,2], другие исследователи считают, что хроническая форма наблюдается значительно чаще [5,7,9,12].

точивость, которая проявлялась в виде кожного геморрагического синдрома (наблюдается у всех больных). Она характеризуется спонтанностью возникновения (преимущественно в ночное время, во время сна), полиморфностью (размеры – от петехий до больших гематом), полихромностью, асимметричностью. Геморрагии вначале появлялись на нижних, затем на верхних конечностях и туловище. Кровоизлияния в слизистые оболочки полости рта, глаз, и др. наблюдались в 49,7% случаев, чаще при острой ИТП, что несколько ниже показателей других авторов [2,4].

У большинства больных основными жалобами при первом обращении к врачу была повышенная крово-

На нашем материале кровоизлияния в сетчатку глаза наблюдали в 6-и случаях. Один ребенок упал с постели, что повлекло за собой кровоизлияние в мозг. Он был переведён в нейрохирургическое отделение. Исход оказался летальным. В детском возрасте кровоизлияния во внутренние органы встречаются часто, но диагностируются редко [1,5,11].

Кровотечение является не менее характерным признаком ИТП, чаще проявляется в виде назальных, десневых, почечных, желудочно-кишечных и др. кровотечений (таблица 4). При острой ИТП они вы-

явлены в 50,8% случаев, при хронической – 17,6%. Особо следует отметить тяжелые и длительные менорагии у 35,3% девочек в пубертатном периоде (таблица 4).

Таблица 4. Клинические признаки ИТП у детей (n=181)

Клинические признаки	Частота (%)
Кожный геморрагический синдром	100
Эпистаксис	33,1
Гастроинтестинальные кровотечения или мелена	7,7
Гематурия	5,0
Кровотечение из десен	8,3
Спленомегалия	5,5

Что касается паренхиматозных органов, то в редких случаях отмечалась незначительная спленомегалия (5,5%). Нижний край селезенки пальпируется на 1-1,5 см. ниже края реберной дуги (она обычно сопутствует симптоматической тромбоцитопении). Выраженную спленомегалию мы наблюдали лишь у одного пациента - мальчика, жителя Лагодехского района, который перенес малярию за год до выявления ИТП, и которая осталась после выздоровления больного. Увеличение печени и лимфатических узлов не отмечалось.

Особый интерес представляет наше наблюдение над детьми грудного возраста, больными ИТП. За последние пять лет у детей этой возрастной группы отмечается некоторая тенденция к росту заболеваемости. Нами выделен ряд особенностей течения ИТП в этом возрасте: отягощенный анамнез внутриутробного развития (46%), преобладание мальчиков (60,6%), ассоциация геморрагических проявлений с перенесенной инфекцией и вакцинацией (80%), преобладание «влажной» пурпуры (54,5%), положительный эффект терапии (93,9%).

Клинико-лабораторные и инструментальные исследования детей больных ИТП выявили: на момент установления диагноза у всех больных в периферической крови отмечалась тромбоцитопения, причем у 95% - количество тромбоцитов было $<30 \times 10^9/\text{л}$, у 49,7% - отмечалась тенденция к анемизации (постгеморрагического характера). Исследования коагуляционного гемостаза значительных отклонений не выявили. У 77,3% больных отмечалось снижение ретракции кровяного сгустка, длительность кровотечения (по Дюку) была увеличена у всех больных. У 26-и пациентов, у которых была исследована адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, выявлено её резкое снижение, что соответствует данным литературы [2,11].

Изменения в медулограмме у всех больных были почти идентичны. Все ростки кроветворения были сохранены. У больных с сопутствующей анемией отмечалась гиперплазия красного ростка. Со стороны лейкопоэза отмечалось снижение гранулоцитов и по-

вышение процентного содержания лимфоцитов (у 1/3 больных). Мегакариоцитарный росток был гиперплазирован ($2,5 \pm 0,05$), в основном, за счет молодых форм. Отмечалось преобладание дегенеративных и резкое уменьшение процента дееспособных форм со слабой отшнуровкой тромбоцитов.

При исследовании уровня антитромбоцитарных антител у 145-и больных, во всех случаях было выявлено их значительное повышение.

Проведенные исследования иммунного статуса у 25-и больных (23-м из них проведена терапия внутривенными иммуноглобулинами - ВВИГ позволили выявить увеличение числа В лимфоцитов, уровня общего IgG и IgM.

У 36-и детей с отягощенным аллергоанамнезом наблюдали повышение уровня общего IgE ($227,5 \pm 15,1 \text{ г/л}$). Мы разделяем мнение авторов [2,4,12], что гиперпродукция IgE вызывает активацию аутоиммунных процессов и тем самым способствует развитию ИТП.

Ультрасонография органов брюшной полости (77 больных) значительных изменений не выявила.

По данным литературы [7,10,13,14], в 50% случаев наблюдается спонтанное выздоровление. В 90-е годы прошлого столетия диагноз ИТП подразумевал срочное начало лечения заболевания глюкокортикостероидами (ГКС). С 2003 г. по рекомендации ассоциации Британских гематологов [15] решение относительно начала активной терапии зависит от количества тромбоцитов в крови ($<30 \times 10^9/\text{л}$) и интенсивности кровотечения.

Проанализировав эффективность различных методов терапии ИТП у детей мы пришли к выводу, что при легкой ИТП следует придерживаться тактики выжидания с постоянным контролем количества тромбоцитов. При ИТП с резко выраженным кожным геморрагическим синдромом и кровотечениями по прежнему высокоэффективной остается ГКС терапия (преднизолон, метипред в дозе 1-2 мг/кг/сутки в течение 2-х недель

с постепенной отменой). С 2007 года нами с успехом применяется другая схема ГКС терапии - 4 мг/кг/сутки в течение 4 дней с отменой на 5-е сутки. Эффективность ГКС терапии у детей с ИТП весьма высока. У 136-и (75,1%) больных удалось достичь полного выздоровления. Однако в случаях, когда стероидная терапия не эффективна и кровотечения продолжались, у 23 больных (из них двое готовились к операции) были применены ВВИГ (октагам, иссивен, интраглобин и др.) в дозе 0,4 мг/кг/сутки в течение 5-и дней. Эффект был достигнут в 82,6% случаев (хотя такая терапия финансово не всегда доступна). Таким образом, наш опыт подтверждает высокую эффективность обоих методов лечения.

Спленэктомия была произведена 21-му больному (у 6-и с острой и 15-и с хронической формой ИТП), когда вышеприведенная терапия не имела эффекта и тяжелые, угрожающие жизни кровотечения продолжались. Ремиссия была достигнута у 76,2% больных.

Параллельно проводили симптоматическую терапию дициноном, этамзилатом, витаминами.

Опыт 20-летнего наблюдения больных показал, что ИТП в детском возрасте является распространенным геморрагическим диатезом. ИТП чаще встречается у детей от одного до шести лет, т.е. в «критический период» становления иммунной системы. ИТП у детей грудного возраста характеризуется рядом особенностей. В возрастной группе >10 лет – преобладают девочки. У них чаще встречается хроническая форма болезни. Провоцирующими факторами развития ИТП, в большинстве случаев, являются инфекция и вакцинные препараты, однако установить «причину» не всегда удаётся. В нашем случае провоцирующий фактор не установлен у 1/3 больных. Степень тяжести заболевания оценивается не только содержанием тромбоцитов в периферической крови, но и степенью выраженности геморрагического синдрома – интенсивностью кожных геморрагий и активностью кровотечения из слизистых оболочек. Нами чаще наблюдалась острая форма ИТП, прогностически более благоприятная и не всегда требующая активной терапии (легкие формы). При ИТП с резко выраженным кожным геморрагическим синдромом и кровотечениями применяли ГКС (выздоровление в 75,1% случаев). В 12,7% случаев ГКС назначались в комбинации с ВВИГ – эффект был достигнут в 82,6% случаев. Показанием спленэктомии считали тяжелые, угрожающие жизни кровотечения, в основном, при хронических, непрерывно рецидивирующих формах. Ремиссия была достигнута в 76,2% случаев.

Таким образом, проблема ИТП у детей по настоящее время остается актуальной. Необходимо детальное выяснение причин, приводящих к развитию ИТП. По сей день, не разрешён вопрос о том, что способствует развитию ИТП – особенности иммунной системы детей,

сам провоцирующий фактор или оба одновременно? Результаты проведённых нами исследований диктуют необходимость изучения различных методов терапии ИТП с целью установления наиболее оптимального и с минимальными побочными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Тромбоцитопении. Руководство по гематологии (под ред. А.И. Воробьева) М.: 2005; 3: 29-35.
2. Петров В.Ю. Современные аспекты этиопатогенеза, клинического течения и терапии острой тромбоцитопенической пурпуры у детей. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2005; 43.
3. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика. М.: 2000; 170.
4. Bolton-Maggs P.H., Moon B.I. National audit of the management of childhood ITP against UK guidelines. *Blood* 2001; 98: 38-47.
5. Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Pediatr. Clin. North Am.* 1990; 4: 179-191.
6. George J.N., Wolf S.H., Raskob G.E. et. al. ITP, a practice guideline development by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-140.
7. Gines D.B., Bussel J.B., How to treat ITP. *Blood* 2005; 106: 2244-2251.
8. Hoffbrand A.V., Pettit J.E., Moss P.A.H. Bleeding disorders caused by vascular and platelet abnormalities. *Haematology (by Blackwell Science)* 2004; 4th ed: 250-260.
9. Hughes-Jones N.C., Wickramasinghe S.N., Hatton C.S.R. ITP. *Haematology (by Wiley-Blackwell)* 2009; 8th ed: 146-152.
10. Imbach P. Standardization and management of ITP. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1990; 4: 179-191.
11. Jonson C.M., Alarcon P.D. Evaluation of a child with thrombocytopenia. *Pract. Algorithms in Pediatr. Hematology and oncology.* Ed. R.H. Sill "Karger": 2003; 54-55.
12. Leilton J.G., Bussel J.B. ITP. *Semin. Hematol.* 2000; 37: 219-314.
13. Lilleyman J.C. Management of childhood ITP. *Brit. J. of Haematology* 1999; 105: 871-875.
14. O'Brien S.H., Ritchey A.K., Smith K.J. A cotutality analysis of treatment for acute childhood ITP. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48: 173-180.
15. Provan D., Nawland A., Bolton-Maggs P.H. et. al. Gaidlines of the investigation and management of ITP in adults, children and in pregnancy. *Brit. J. of Haematology* 2003; 120: 574-597.

SUMMARY

CHILDHOOD IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (THE RESULTS OF 20-YEAR EXPERIENCE)

Kvezereli-Kopadze² M., Kvezereli-Kopadze¹ A., Mtvarelidze¹ Z.

¹I. Pagava Research Institute of Pediatrics; ²Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of Childhood is a common hemorrhagic diathesis. The purpose of the present work is to summarize the results of 20-year observation over children suffering ITP, to record certain

progress in diagnosing and treatment of this disease and to raise the problems still to be solved. The authors have been observing 181 ITP patients (girls 89, boys 92) at the age of 3 months up to 15 years. Childhood ITP mostly occurs at the age of 1 to 6 year i.e. in the so called “critical period” of immune system forming. Several peculiar cases were identified among infants and the children above 10 years old. Clinical manifestation of all the ITP patients was characterized with cutaneous hemorrhagic syndrome. 95% of childhood cases showed deep thrombocytopenia with the thrombocyte level $<30 \times 10^9/l$. Most of the patients

suffered acute form of ITP (87,9%). In the majority of cases illness took its normal predictable course after the glucocorticosteroid therapy. In heavy cases the combination of glucocorticosteroid and intravenous immunoglobulin is recommended. The indications of splenectomy were considered to be heavy, life –threatening, excessive bleeding, mainly in cases of chronic, steadily recurrent forms of ITP. Remissions were achieved in most of cases.

Key words: Childhood thrombocytopenic purpura, hemorrhagic diathesis, acute, chronic.

РЕЗЮМЕ

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ (ИТОГИ 20-ЛЕТНЕГО ОПЫТА)

Квезерели-Копадзе² М.А., Квезерели-Копадзе¹ А.Н., Мтварелидзе¹ З.Г.

¹НИИ педиатрии им. И.К. Пагава; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) в детском возрасте является распространенным геморрагическим диатезом. Целью исследования явился анализ результатов 20-летнего наблюдения за детьми больными ИТП и уточнение неразрешённых проблем в диагностике и лечении этого заболевания. Авторы наблюдали 181-го (девочек - 89, мальчиков - 92) больного ИТП в возрасте от 3-х месяцев до 15 лет. Выявлено, что ИТП чаще встречается у детей в возрасте от одного до шести лет, т.е. в «критический период» становления иммунной системы. ИТП у детей грудного возраста и старше 10-и лет характеризуется рядом особенностей. Провоцирующими факторами развития ИТП в большинстве случаев являются инфекция и вакцинные препараты. Клинически у всех детей, больных ИТП был выражен кожный геморрагический синдром, у 54,1% отме-

чались кровотечения из слизистых оболочек, у 95% - количество тромбоцитов было $< 30 \times 10^9/l$.

В 87,9% случаев была установлена острая форма болезни, в 12,1% - хроническая. Острая форма прогностически более благоприятна.

В большинстве случаев полное выздоровление достигается после стероидной терапии. В случаях, когда стероидная терапия не эффективна, рекомендуется комбинация глюкокортикостероидов с внутривенными иммуноглобулинами. Результаты исследования подтверждают высокую эффективность обоих методов лечения. Показанием спленэктомии считаются тяжелые, угрожающие жизни кровотечения, в основном, при хронических, непрерывно рецидивирующих формах ИТП. В большинстве случаев была достигнута ремиссия.

RESEARCH INVOLVING CHILDREN-INTERNATIONAL REGULATIONS AND GEORGIAN LEGISLATIONS

Manjavidze¹ I., Beradze¹ E., Wiesemann² K.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²Georg-August University of Goettingen, Germany

Children as the subject of medical research.

For hundreds of years children have been subjects of medical research all over the world [8]. Traditionally, children have been viewed as the objects of research rather than participants in the research process. Children

have been observed, measured and talked about. They have been subjects in experimental research. Children’s views have been sought through parents, relatives, health care professionals – rather than seeking the views of children themselves [1].

In the last two decades research has begun to involve children as research participants in their own right, whose views and experiences are valued in and of themselves. Moreover, children have begun to get involved as researchers, either as a member of the research design team or as interviewers [2,7,10,17]. These changes reflect the increasing recognition in society that children have a valuable contribution to make and have rights to be consulted in matters concerning them [16].

The development of research with children highlights a number of ethical issues for the research process. Much of this research is qualitative in nature and involves children telling their stories about their experiences. These data collection activities bring into focus ethical issues concerning consent, confidentiality and protection from harm. The aim of this article, which is a literature review, is to analyze the extent to which these issues have been considered and recognized.

According to the Geneva Declaration of the Rights of the Child of 1924 and in the Declaration of the Rights of the Child adopted by the General Assembly on 20 November 1959 and Universal Declaration of Human Rights, also the International Covenant on Civil and Political Rights (in particular in articles 23 and 24), the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights (in particular in article 10) the need to extend particular care to the child is stated. The specialized agencies and international organizations should concern with the welfare of children [4]. Furthermore, one of the most comprehensive documents, the United Nation Convention on the Rights of the Child defines the prerequisites for the health and well being of children, and the obligations of the individuals, parents, communities and governments to meet the needs of children by fulfilling their rights.

The fundamental principles supporting research on human beings and information relating to them have been elaborated and refined in various national and international guidelines*:

Participants' interests must prevail over those of science and society, where there is conflict.

The research must have potential to generate scientific understanding that may be a basis for improvements in human health and wellbeing.

There must be an acceptable balance of risk and benefit for participants.

Researchers can only proceed if they have obtained volun-

tary informed consent from the participant to participate in research (special safeguards apply when this is not possible).

An appropriate independent research ethics committee must review and approve the research proposal.

Medical Research Council (MRC) declares that research involving children is very important for the benefit of all children. It is essential for advancing child health and wellbeing. It leads to innovations in healthcare that can substantially improve their health and quality of life. Furthermore, the scientific opportunities for developing better methods of preventing and treating diseases that affect children or begin in childhood have never been greater. Research participants, their parents and the general public should be confident that medical researchers work ethically with children (MRC, 2004) [12]. Existing ethical principles for conducting research involving children have evolved from the Nuremberg Code which emerged after the Second World War. Research was seen as a potential harm from which vulnerable people should be protected. Later, in 1964, the Declaration of Helsinki, drawn up by the World Medical Association, advised that research involving minors could be carried out where "the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons" and appropriate consent and assent had been obtained (MRC,2004) [12].

Convention on the Rights of the Child about children participation.

UN Convention on the Rights of the Child *defines the prerequisites for the health and well being of children, and the obligations of individuals, parents, communities and governments to meet the needs of children by fulfilling their rights.*

Defines a child means every human being below the age of eighteen years unless under the law applicable to the child, majority is attained earlier.

The Georgian Government ratified the Convention on 2 June 1994 and thus committed itself to putting the Convention's provisions into effect; Key provisions covered by the convention are: Survival, Development, Protections and Participation rights.

**(International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 2002. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Amended by the 52nd World Medical Association (WMA) General Assembly. Ferney-Voltaire: WMA, 2000. International Guidelines for ethical review of epidemiological studies. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1991. MRC guidelines for good clinical practice in clinical trials. London: MRC, 1998 [13]. Additional protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine on Biomedical Research. Strasbourg, Council of Europe, 2004. Declaration of professional ethics. Voorburg: International Statistical Institute, 1985. Personal information in medical research. London: MRC, 2000. Human tissue and biological samples for use in research: operational and ethical guidelines. London: MRC, 2001).*

Participation rights including the rights to free expression, which allow children to take an active role in their communities and nations.

The rights of the children as a patients are very acute items for discussions, because in the Georgian Legislation the right to give the information and informed consent are prescribed in different ways.

In order to conclude the identified problem it is very important to do the sufficient legislative and bioethics review and analyzes; identification of the relevancies between the international and national regulatory norms.

According to UN Convention on the Rights of the Child Article 12. The right of children to be listened to and taken seriously.

All children capable of expressing a view are entitled to do so.

Children are entitled to do so with respect to all matters affecting them; it is not restricted to any aspect of a child's life.

Children's views must be given due regard; there is little point in listening to children if there is no commitment to give consideration to what they say.

The weight given to their views must be in accordance with their age and maturity.

The Law of Georgia on the Rights of Patients (chapter VIII, Rights of Minor, Article 43) defines, that Minor shall have the right to receive information about his/her health status and treatment. Information should correspond to the child's age and degree of his/her mental development.

Why do we need research involving children?

Often it is not sufficient, scientific, or ethical to carry out research with adults and apply the findings to children. This may be because:

-The disease processes in children may differ from those in adults. Some childhood diseases have no close analogies in adults, therefore to understand these in any detail it is necessary to carry out research with children.

-The physiology of children is different from that of adults, and the pharmacokinetics of many drugs will vary with the age of the child. Treatments designed specifically to meet the needs of children ensure that age-related differences in drug handling and/or effects are recognized, that the doses needed for efficacy are understood, and that any adverse effects can be avoided.

-Many disorders can only be understood in the context of a child's growth and development. Examples include changes in the visual system following early squint, or the way the developing brain adapts to injury or damage in babies.

-Children are not small adults. For the therapy to be effective,

its delivery must suit their needs. Use of adult formulations is often not suitable, e.g., many children find it easier to swallow a liquid formulation than a tablet.

Research with children can also play a key part in increasing our understanding of some adult diseases that are thought to have their origins in early life. It enables the development of preventive intervention into the natural history of the disease. The findings of research involving children can therefore also be relevant for adults (MRC, 1998) [13].

However, according to the guideline 14 by International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) in Geneva 2002, before undertaking research involving children, the investigator must ensure that: the research might not equally well be carried out with adults; the purpose of the research is to obtain knowledge relevant to the health needs of children; a parent or legal representative of each child has given permission; the agreement (assent) of each child has been obtained to the extent of the child's capabilities; and a child's refusal to participate or continue in the research will be respected.

In the past, the concern to protect children from the potential harms of research may have denied them potential benefits. Nowadays it is important to ensure that vulnerable groups are not exploited, so the General Medical Council advises that it is significant to assess carefully the potential benefits and harm to children at all stages of any research. As the benefits of research are not predictable, the researcher must be satisfied that the research is not contrary to the child participant's interests. The expected risks should be kept as low as possible: the potential benefits from the development of treatments and furthering of knowledge must outweigh any foreseeable risks (General Medical Council, 2002) [6].

Research in which children are submitted to more than minimal risk with only slight, uncertain, or no benefit to themselves requires serious ethical consideration (Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee, 2002).

Consent, Confidentiality

Informed consent is very important in research involving children. According to the World Health Association: Declaration of Helsinki: "when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the participant in accordance with national legislation. Whenever the minor child is in fact able to give consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian."

The physical integrity of children is protected by law and unless they or their parent/guardian agrees, it is not law-

ful to do anything that involves touching them. Consent should be sought before a child is involved in research. The process of obtaining consent requires far more than a signature on paper. Research with children must normally only be carried out with the consent of the parent/guardian and/or child depending on the competence of the child [9]. The consent must be in writing unless the person giving consent is unable to write or otherwise mark the consent document. Informed consent is only one possible result of the informed choice process; the other possible result is the informed choice not to participate. If child is not able to give informed consent then research with children normally can be carried out with the consent of the parent/guardian. Even if the child is competent, it is still good practice to involve the family in the decision-making process [3].

Before research involving children confidentiality and anonymity must be explained in a way that children can understand. The research team should maintain the confidentiality of data, especially with respect to the information about the participant. Outline any limits there are to confidentiality. Anonymity in the form of removing names and other identifying information should be explained. The extent of the anonymity and any potential areas where the confidentiality of the interview may be broken should be explained to the child at the outset of the interview [14].

Based on the above I can conclude that research involving children should be supported, encouraged, and conducted in an ethical manner. The rights of children must be priority and never be deteriorated. Moreover, participation in the research must always be in the child's best interests.

REFERENCES

1. Alderson P. Children's Consent to Surgery. Buckingham: Open University Press: 1993.
2. Alderson, P. Listening to Children. Children, Ethics and Social Research. Ilford: Barnardos: 1995.
3. Brocklehurst P. Randomised controlled trials in perinatal medicine: 2. Recruitment of a pregnant woman or her newborn child into more than one trial. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1997; 104 (7):765-7.
4. Convention on the Rights of the Child, Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 44/25 of 20 November 1989. Entry into force 2 September 1990, in accordance with article 49.
5. Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization. International ethical guidelines for biomedical research involving human Subjects, Geneva: 2002.
6. General Medical Council. Research: the role and responsibilities of doctors. London: 2002.
7. Kirby P. Contemporary Research Issues Involving Young Researchers. How to Enable Young People to Design and Conduct Research. New York: Joseph Rowntree Foundation; 1999
8. Lederer SE, Grodin MA. Historical overview: Pediatric experimentation. In: Glanz LH, ed. Children as Research Subjects: Science, Ethics, and Law. New York: Oxford University Press: 1994.

9. Lenk C., Radenbach K., Dahl M., Wiesemann C. Non-therapeutic research with minors: how do chairpersons of German research ethics committees decide? Journal of medical ethics 2004; 30(1):85-7.
10. Masson J. Researching Children's Perspectives: Legal Issues. In A. Lewis and G. Lindsay (eds) Researching Children's Perspectives. Buckingham: Open University Press: 2000; 34-35.
11. Masson J. The Legal Context. In S. Fraser et al. (eds) Doing Research with Children and Young People. Sage/Open University: 2004; 43-58.
12. Medical Research Council. Ethics Guide Medical research involving children. 2004.
13. Medical Research Council guidelines for good clinical practice in clinical trials. London: MRC, 1998.
14. National Children's Bureau: Guidelines for Research with Children, Library and Information Service including reading lists on 'Consent and Research related to Children' and 'Ethics and Research and Children'
15. Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. "Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children". Reprinted from Archives of Disease in Childhood 2002; 82 (2).
16. United Nations. Convention on the Rights of the Child', UNICEF, URL (consulted 28 October 2004): <http://www.unicef.org/crc/crc.htm>
17. Wilkinson J. Briefing Facts. Children and Participation: Research, Monitoring and Evaluation with Children and Young People. London: Save the Children; 2000.
18. World Health Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association, (consulted 28 October 2004) available at: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
19. World Health Organization, Research Ethics Review Committee (WHO ERC). Informed Consent Template for Research Involving Children.

SUMMARY

RESEARCH INVOLVING CHILDREN – INTERNATIONAL REGULATIONS AND GEORGIAN LEGISLATIONS

Manjavidze¹ I., Beradze¹ E., Wiesemann² K.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²Georg-August University of Goettingen, Germany

It is evidence based that research involving children is really very important, and organizations involved in child health support this view. This importance is reflected both in political policy and international regulations. However risk in children's research is a difficult area; so potential benefits and harm to children at all stages of any research must be ensured. The expected risks should be kept as low as possible. Moreover issues such as rights to information inform consent and confidentiality of children must be protected and regulated by the law.

The authors present overview of international regulations of children involving research, comparing

analysis of Convention of Child Rights and Georgian legislation of minor patient's rights. Emphasis issues of rights to information, inform consent and confidentiality of children and adolescence in research accord-

ing to international and Georgian regulations.

Key words: child rights, international regulations, Georgian legislation of minor patient's rights.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ ДЕТЕЙ – МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕГУЛЯЦИИ И ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ГРУЗИИ

Манджавидзе¹ И.Т., Берадзе¹ Е.Г., Виесеман² К.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия;

²Университет Готтингена им. Дж. Августа, Германия

Разработка эффективных и безопасных методов лечения в педиатрии требует проведения клинических исследований с участием детей. Кроме этических норм, при проведении клинических исследований с участием детей необходимо знать юридические нормы, регулирующие данный вопрос. В настоящей

статье представлен обзор основных международных правовых основ для проведения клинических исследований с участием детей; представлен сравнительный анализ конвенции о правах ребёнка и законодательных актов Грузии по правам несовершеннолетних пациентов.

Случай из практики

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Жвания М.А.

Педиатрическая клиника им. Г.А. Жвания

Системная красная волчанка (СКВ) неизвестной этиологии - тяжелое аутоиммунное заболевание, наиболее яркий представитель диффузных болезней соединительной ткани, характеризующаяся генерализованным поражением микроциркуляторного русла, лихорадкой, кожно-суставными и висцеральными проявлениями. Генетическая предрасположенность, иммунологические, эндокринные и внешние факторы, безусловно, играют роль в формировании этой болезни. Отмечая в целом активность системной красной волчанки, в детском возрасте характерна склонность болезни к экссудативным реакциям, васкулитам и неуклонному прогрессированию патологического процесса [2].

На сегодняшний день частота СКВ в мировой популяции составляет 1:1000 [5]. По данным Bertias G. [7] приблизительно полмиллиона жителей Европы и четверть миллиона американцев (преимущественно женщины) болеют системной красной волчанкой, Согласно нашим исследованиям [1] частота СКВ на 1000 детского населения Грузии составила 0,04-0,06.

Достижения теоретической и клинической медицины

в целом и педиатрии в частности, возможности ранней, адекватной диагностики и развитие современных методов терапии изменили течение и прогноз СКВ у детей, хотя, по существу, заболевание остается тяжелым и сохраняет потенциальную опасность формирования кризового состояния. Исаева Л.А. [3] и Насонова В.Ф. [4] писали, что проблемой СКВ являются именно кризовые состояния, которые по ведущим механизмам весьма разнообразны. Подобные наблюдения СКВ достаточно редки. Однако они встречаются и требуют быстрого проведения дифференциальной диагностики и правильной тактики врача у постели больного для своевременного выбора метода лечения с целью своевременного воздействия на течение и исход болезни.

Приводим случай из практики нашей клиники. Больной О., 14 лет, поступил 4/III-2009 г. в наблюдательное отделение Педиатрической клиники им. Г.А. Жвания в состоянии средней тяжести с жалобами на общую слабость, повышение температуры, снижение аппетита, периодические головные боли и головокружение, сыпь в области лица, артралгии и увеличение шейной группы лимфатических узлов.

Болен в течение полутора месяца, вначале, без видимых провоцирующих моментов, на коже лица появилась эритема, расцененная как аллергический дерматит, в связи с чем без эффекта принимал антигистаминные средства. Вскоре присоединились гектического характера температура (до 39°C), слабость, артралгия, припухлость шейной группы лимфатических узлов, после чего больной поступил к нам в клинику.

При осмотре - сознание ясное, активен, выражены сухость кожных покровов, эритема в области голени, капилляриты на ладонях, увеличение всех групп лимфатических узлов - величиной от лесного до грецкого ореха, эластичной консистенции, безболезненные.

Над легкими, справа в подлопаточной области приглушение перкуторного звука и ослабленное дыхание. А/Д – 120/70 мм рт. ст. Границы сердца в пределах нормы, приглушенность сердечных тонов, мягкий систолический шум в Vt. Боткина. Язык обложен белым налетом, умеренная гиперемия зева. Живот мягкий, безболезненный, Печень выступает из под реберной дуги на 3 см, безболезненная, мягкой консистенции. Селезенка - у края реберной дуги.

В периферической крови: нв 110 г/л; эр. 4.11.10¹²; л. 5.0.10⁹; тромбоциты – 40%₀ – 160 – 10⁹; в формуле – нейтрофильный сдвиг вплоть до миелоцитов, СОЭ – 32 мм/ч; затем – 43 мм/ч; обнаружены широко цитоплазматические лимфоциты, единичные атипичные мононуклеары.

В моче – белок – 0,33%₀ – в осадке единичные гиалиновые цилиндры. Креатинин, глюкоза, общий белок, электролиты в пределах нормы.

На рентгенограмме органов грудной клетки усиление и деформация сосудистого рисунка; гилусы симметрично расширены и нифильтрированы; справа в медиальном отделе выявляется инфильтрация легочной ткани.

При ультразвуковом исследовании сердца патология не обнаружена.

Учитывая клинические проявления болезни (симптомы общей интоксикации, лихорадка, реакция ретикулогистиоцитарной системы, изменения в периферической крови) в клинике в течение первого же дня, обсуждался вопрос об инфекционном мононуклеозе (EBV М и G – отрицательный). Было высказано подозрение о диагнозе СКВ.

5/III-2009 г. на вторые сутки поступления больного в клинику в крови обнаружены LE клетки (единичные в препарате) и больной с диагнозом системная красная волчанка переведен в ревматологическое отделение той же клиники. Начато лечение кортикостероидными гормонами (из расчета 1 мгр/кг веса в сутки), включая многогранную симптоматическую терапию.

В течение последующих трех суток, на фоне проводимой терапии, общее состояние больного улучшилось: понижалась температура, больной стал активнее, улучшились настроение, аппетит, поблекла сыпь на лице, уменьшилась реакция ретикуло-гистиоцитарной системы. Однако, выявленная высокая иммунологическая активность (ANA-5,32 – норма до 1,1 и анти ds DNA-278,6 – норма до 40) настораживала, указывая на тяжелое состояние и потенциальную опасность развития иммунологически-сосудистого криза. В связи, с чем доза кортикостероидных гормонов была повышена до 1,6 мгр/кг веса, что составило 80 мгр. преднизолона в сутки вовнутрь.

Тем не менее, предотвратить развитие кризового состояния не удалось и 9/III-2009 г. на пятые сутки поступления в клинику у больного внезапно, находясь в постели, развились парциальные судороги с генерализацией и потерей сознания. В крайне тяжелом состоянии больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где была проведена спиральная компьютерная томография головного мозга, которая никаких очаговых изменений не выявила.

Состояние было расценено как церебро-сосудистый криз на фоне высокой иммунологической активности СКВ, с развитием энцефалопатии и судорожного синдрома. Была предпринята пульс-терапия метилпредом с дальнейшим подключением циклофосамида - 500 мгр в сутки. Больной продолжал получать симптоматическую терапию.

Больному также проведены ЭЭГ, ядерномагнитно-резонансное компьютерное исследование головного мозга (очаговых изменений не выявлено), люмбарная пункция (в ликворограмме патологических изменений не обнаружено).

В последующие сутки состояние больного оставалось тяжелым. Сохранялось сопорозное состояние с периодическим возбуждением, контакт был затруднен. Реакция зрачков на свет была слабой. Сухожильные рефлексы вызывались, патологические рефлексы не отмечались.

Лишь на третий день пульс-терапии у больного появилась реакция на раздражение, сознание стало проясняться; отмечалась положительная динамика со стороны иммунологических показателей (титр анти ds DNA снизился до 100,0).

Пульс-терапия была проведена в течение 5-и дней и 13/III больного перевели в ревматологическое отделение. В дальнейшем доза кортикостероидных гормонов составляла 60 мгр/сутки per os, а циклофосамид 50 мгр/сутки. В отделении состояние было стабильным и 16/III-2009 г. по настойчивой просьбе родителей больной, получив соответствующие рекомендации выписался из клиники с диагнозом: системная красная волчанка острого течения, активность - III степени, лихорадка,

дерматит («бабочка»), дискоидные элементы, капилляриты) артралгия, пневмонит, лимфаденопатия, гепатоз, люпус-нефрит, церебро-сосудистый криз с судорожным синдромом.

В дальнейшем больной наблюдался амбулаторно. Был активен, чувствовал себя удовлетворительно. Общий анализ крови, мочи и иммунологические показатели находились в пределах нормы. В настоящее время принимает поддерживающую терапию преднизолона 20 мгр/сутки и циклофосфамид 50 мгр/сутки.

Таким образом, у мальчика 14-и лет остро развилась СКВ с лихорадкой, симптомами общей интоксикации, выраженными кожными и висцеральными проявлениями. Процесс сопровождался реакцией ретикулогистоцитарной системы, что послужило причиной проведения дифференциальной диагностики СКВ с инфекционным мононуклеозом.

По существу, вначале клиническая картина СКВ не соответствовала высокой иммунологической активности болезни, что еще раз подчеркивает с одной стороны – многогранность проявления СКВ у детей, а с другой – коварство этой болезни. В данном наблюдении диагноз СКВ был достоверным, с очень высокой активностью. Выявлены 6 диагностических критериев, из предложенных American Collage of Rheumatology [5] 11-и, и 17 баллов для оценки активности СКВ по балловой системе, предложенной Tsokos G. [10].

Современная терапия СКВ должна быть комплексной, несомненно, индивидуальной - с учетом особенностей течения заболевания, основана на патогенетическом принципе, но с широким включением симптоматической терапии, направленной на восстановление нарушенных функций организма. На сегодняшний день препаратами выбора при лечении СКВ остаются кортикостероидные гормоны. Обладая выраженным противовоспалительным эффектом, они оказывают иммунодепрессивное влияние. Значительное место в лечении СКВ также занимают цитостатические иммунодепрессанты, оказывающие преимущественно подавляющее воздействие на иммунокомпетентную лимфоидную систему, играющую важную роль в формировании СКВ [6,8,9].

В нашем наблюдении энтеральное применение кортикостероидных гормонов на фоне высокой иммунологической активности не предупредило развитие церебрально-сосудистого криза, и лишь пульс-терапия в комбинации с кортикостероидными гормонами и цитостатическими иммунодепрессантами и многосторонней симптоматической терапией купировали патологический процесс и определили прогноз болезни. Была достигнута относительная клинико-лабораторная ремиссия СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. ჟვანია მ., გვენეტაძე თ. შემავრთებელი ქსოვილის დოფუზიური დაავადებების კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური ასპექტები საქართველოში მცხოვრებ ბავშვებში. მეტოდური წერილი, თბ.: 1996.
2. Баранов А.А., Баженова Л.К. Детская ревматология. М.: Медицина; 2002: 336.
3. Исаева Л.А., Тодсерняева Н.С. Эволюция и современные особенности клиники и течения системной красной волчанки у детей. Педиатрия 1989; 4: 18-23.
4. Насонова В.А. Ревматические болезни. М: «Медицина»; 1997: 552.
5. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Arthritis and Rheumatism: 1999; 42 (9): 1485-1796.
6. Barteis C.M., Muller D. Systemic Lupus Erythematosus. Treatment and Medication. References 2009; 22.
7. Bertsias G., Ioannidis I.P. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR standing committee for International clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum. Dis. 2008; 67: 195-205.
8. Cassidy J.T., Petty R.E.. Textbook of Pediatric Rheumatology. 2008.
9. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th edition. Publisher: Lippincott Williams and Wilkins: 2007.
10. Tsokos G.C., Gordon C., Smolen J.S. Systemic Lupus Erythematosus. 1st ed. Pablistor: Mosby; 2007; 608.

SUMMARY

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN PEDIATRIC PRACTICE

Jvania M.

G.A. Jvania Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia

The paper describes the clinical case of systemic Lupus Erythematosus in 14 year old boy with cerebral crisis of vascular origin, which developed during high immunological activity of pathological process. Adequate therapy with pulse-therapy was successful and had a good outcome for the patient.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, pulse-therapy.

РЕЗЮМЕ

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Жвания М.А.

Педиатрическая клиника им. Г.А. Жвания

В статье представлено наблюдение системной красной волчанки у мальчика 14-и лет, с развитием

церебрального криза сосудистого происхождения на фоне высокой иммунологической активности патологического процесса. Правильная трактовка и

целенаправленная своевременная терапия с проведением пульс-терапии определили прогноз болезни и спасли больному жизнь.

Case report

INTERHEMISPHERIC TRANSFER OF KINESTHETIC INFORMATION AND LINE BISECTION TASK PERFORMANCE IN PATIENT WITH CALLOSAL AGNESIS

Makashvili¹ M., Chichinadze^{2,3} K., Domianidze² T.

¹I. Chavchavadze State University; ²I. Beritashvili Institute of Physiology; ³I. Javakhishvili Tbilisi State University

Corpus callosum (CC) is the largest fiber tract in the mammal brain. In human CC consists of neuronal axons (about 800 million in human brain) taking rise in cortical areas in the brain hemispheres and connecting the left and the right brain halves [3,17].

Classic neuropsychological examinations of split-brain patients [5,11,29,30] and patients with the agenesis of CC [21] on the interhemispheric exchange of information has shown CC to transfer visual, kinesthetic and auditory information interhemispherically. Modern data confirm the principal role of CC in interhemispheric integration [2,9,16,24,36-28].

At the same time, there is a difference in callosal symptoms between patients with the agenesis of CC and those who have undergone callosotomy or full forebrain commissurotomy. Patients born without CC do not show the same degree of functional disconnection between the cerebral hemispheres as do those who have undergone surgical section of the CC [8,19,20].

The reduction of disconnection deficit in patients with the agenesis of CC has been attributed to brain compensatory mechanisms. Bilateral representation of cognitive functions [19], development of ipsilateral sensory pathways [10] as well as increased use of extracallosal subcortical pathway [6,7] has been suggested to compensate for callosal agenesis.

Thus, reason behind the mild callosal deficit in patients with callosal agenesis as compared to those with surgical resection of CC remains still disputable.

To extend data on the interhemispheric integration in patients with the agenesis of CC, we reported on the deficit in the interhemispheric transfer of kinesthetic information in patient, male, 7 yrs, with callosal agenesis [1]. Patient was found perfectly capable of intermanual replication of hand

postures, bimanual coordination and intermanual matching. 3 objects out of 8 were correctly named when placed in the left hand of patient: data pointing to the partial disconnection of language centers of the left hemisphere from the somato-sensory regions of the right half-brain.

Study presented is a follow up study, focused on the interhemispheric integration in the same patient, 13 yrs. old at present. The role of the corpus callosum in the interhemispheric exchange of kinesthetic information is well established [6,8,11,30]. Some experimental studies provide direct data on callosal involvement in line bisection task performance [14,15,18]. Testing procedures, used by the above mentioned authors, have been used to assess the functional capacity of callosal system in patient under examination.

Material and methods. Patient G.J., male, aged 13, with agenesis of corpus callosum, was examined under the permission of his parents and supervision of neurologist.

Anamnesis vitae: At the age of 7 patient has been admitted to hospital. Parents addressed physician because patient could not sleep last 4 years. Patient underwent MRI examination and was diagnosed with complete agenesis of corpus callosum with spared extracallosal commissures. The EEG examination did not reveal abnormal activity of the brain. Mild reflexogenic area, as well as moderate reinforcement of basic reflexes have been observed by neurologist. Neither emotional nor behavioral disorders have been revealed by neuropsychological examination. Vision was found normal.

At a moment of present examination G.J. was found to have normal circle of sleep-wakefulness, without any signs of behavioral or emotional disorders. The reading direction was left to right. He had normal visual acuity and was naive to the aim of study.

The line bisection task was identical to that used by [15]. In other series of experiment patients with eyes closed was tested on intermanual replication of hand postures and intermanual matching. He was: A. passively given various finger postures (“V”, “three”, toe and index finger bent) on both hand and required to guess whether the two hands are making the same posture or not. B. asked to match (same/different) objects, palpated with the right and the left hand, C. to name 6 familiar objects (pencil, comb, cup, scissor, looking-glass, coin, matchbox, spoon, fork, key, robber ball) palpated either with the right or the left hand.

Results and their discussion. Leftward bias in line bisection task performance has been revealed. The leftward bias was significantly more pronounced when the left rather than the right hand was used. Line position was found insignifi-

cant irrespective to the location of lines on the page.

We should expect strong right bias in G.J. as it has been displayed by patients with complete callosotomy [15]. In contrary, G.J. performed like normal controls and patients with partial callosotomy [15].

Thus, line bisection task performance did not reveal callosal deficit in G.J. G.J. did not display any signs of callosal deficit in tests on intermanual matching and replication of hand postures. No difference in intermanual task performance between the first (at the age of 7) and the second (at the age of 13) examinations was found.

The results of stereognosis task performance are summarized in the Table.

Table. Stereognosis task performance in G.J. at the age of 13

Hand	Objects											
	Pencil	Comb	Cup	Scissor	Glasses	Coin	Match-box	Spoon	Fork	Key	Robber	Ball
Left	-	-	-	-	-	-	-	-				
Right	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

All 12 objects were correctly named when placed in the right hand, while 8 mistakes were registered in case of palpation of the same objects with the left hand. Astereognosis in the left hand in patients with partial or complete split brain is ascribed to the deficit of callosal transfer of kinesthetic information from the left hand to the language centers of the left hemisphere [11,25,30].

The reduction of disconnection deficits in patients with the agenesis of CC has been attributed to brain compensatory mechanisms:

Bilateral representation of cognitive functions is suggested to compensate for callosal deficit [19]. However, most cases of callosal agenesis show normal hemispheric specialization [25]. Data obtained in the present examination do not confirm bilateral representation of language functions as long as G.J. failed to name more than half (66%) of objects using the right hemisphere.

One another possibility is that people with callosal agenesis may develop ipsilateral sensory pathways, allowing information to be available in parallel to each hemisphere even when stimuli are lateralized [10]. G.J. displayed astereognosis at the age of 7, as well as at the age of 13, when development of compensatory pathways should be already completed. Thus, G.J.'s case does not support idea about development of ipsilateral afferents in patients with callosal agenesis.

Authors [6,7,23] point to the role of anterior and intertectal commissures in interhemispheric integration in patients with callosal agenesis. Presence of these commissures in G.J.

did not contribute to the exchange of information between sensory areas of the right hemisphere and language centers of the left half brain. However, normal intermanual matching and replication of hand postures, as well as high level of line bisection task performance suggests, that anterior and/or intertectal commissure could serve as an extracallosal pathway, contributing to the functional integration of sensory areas of the two hemispheres in G.J.

REFERENCES

1. Azmaiparshvili T., Makashvili M., Jkhadze L. Agenesis of corpus callosum: A case report. Georgian J.Neuroscience 2004; 1(3): 41-47.
2. Banich M.T., Passarotti A.M., Janes D. Interhemispheric interaction during childhood: I. Neurologically intact children. Developmental Neuropsychology 2000; 18: 33-51.
3. Banich M.T. Interaction between the hemispheres and its implications for the processing capacity of the brain. In Davidson R.J., Hugdahl K. (Eds.). The asymmetrical brain. Cambridge, MA: MIT Press: 2003; 261-302.
4. Barr M., Corballis M. The role of the anterior commissure in callosal agenesis. Neuropsychology 2002; 16 (4): 459-471.
5. Bogen J.E. The callosal syndromes. In: Clinical neuropsychology, Heinemann K.M., Valenstein E. (eds), 3rd edition, N.Y. Oxford Univ. Press: 1993; 337-407.
6. Corballis M.C. Visual integration in the split brain. Neuropsychologia 1995; 33: 937-959.
7. Corballis M.C. Interhemispheric neural summation in the absence of the CC. Brain 1998; 121: 1795-1807.
8. Corballis M.C., Finlay D. C. Interhemispheric Visual Integration in Three Cases of Familial Callosal Agenesis. Neuropsychology 2000; 14 (1): 60-70.
9. Corballis M.C. Hemispheric interactions in simple reaction time. Neuropsychologia 2002; 40: 423-434.

10. Fischer M., Ryan S.B., Dobyns W.B. Mechanisms of interhemispheric transfer and patterns of cognitive function in acallosal patients of normal intelligence. *Archives of Neurology* 1992; 49: 271-277.
11. Gazzaniga M.S. The split-brain. *Appl. Cent. N.Y.*: 1970.
12. Gazzaniga M.S. Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the CC enable the human condition? *Brain* 2000; 123: 1293-1326.
13. Gross C.G., Bender D.B., Mishkin M. Contributions of the CC and the anterior commissure to visual activation of inferior temporal neurons. *Brain Research* 1977; 131: 227-239.
14. Heilman K.M., Bowers D., Watson R. Pseudoneglect in a patient with partial callosal disconnection. *Brain* 1984; 107: 519-532.
15. Haussmann M., Corbalis M., Fabry M. Line bisection in the split-brain. *Neuropsychology* 2003; 17: 602-609.
16. Iacoboni M., Pito A., Weekes N.Y., Zaidel E. Parallel visuo-motor processing in the split brain: Cortico-subcortical interactions. *Brain* 2000; 123: 759-769.
17. Innocenti G.M., Bressoud R. Callosal axons and their development. In M. Iacoboni, E. Zaidel (Eds.). *The parallel brain: The cognitive neuroscience of the CC*. Cambridge MA: MIT Press: 2003; 11-26.
18. Kashiwagi A., Kashiwagi T., Nishikawa T., Tanabe H., Okuda J. Hemispatial neglect in a patient with callosal infarction. *Brain* 1990; 113: 1005-1023.
19. Lasso nde M.A., Jeeves M. Callosal agenesis: A natural split brain? NY: Plenum Press: 1994; 155-69.
20. Lepore F., Lasso nde M., Poirier P., Schiavetto A., Veillette N. Midline sensory integration in callosal agenesis. In M. Lines C.R. *Nasotemporal overlap investigated in a case of agenesis of the CC*. *Neuropsychologia* 1994; 22: 85-90.
21. Milner A.D. Visual integration in callosal agenesis. In M. Lasso nde, M.A. Jeeves (Eds.). *Callosal agenesis: A natural split brain?* New York: Plenum Press: 1994; 171-85.
22. Milner A.D., Goodale M.A. *The visual brain in action*. Oxford University Press: 1995.
23. Rauch, R.A., Jinkins J.R. Magnetic resonance imaging of CC dysgenesis. In M. Lasso nde, M.A. Jeeves (Eds.). *Callosal agenesis: A natural split brain?* New York: Plenum Press: 1994; 83-95.
24. Roser M., Corballis M.C. Interhemispheric neural summation in the split brain with symmetrical and asymmetrical displays. *Neuropsychologia* 200; 40: 1300-1312.
25. Sauerwein H.C., Nolin P., Lasso nde M. Cognitive functioning in callosal agenesis. In M. Lasso nde, M.A. Jeeves (Eds.). *Callosal agenesis: A natural split brain?* New York: Plenum Press: 2002; 221-233.
26. Schulte T., Pfefferbaum A., Sullivan E.V. Parallel interhemispheric processing in aging and alcoholism: Relation to CC size. *Neuropsychologia* 2004; 42: 257-271.
27. Schulte T., Sullivan E.V., Muller-Oehring E.M., Adalsteinsson E., Pfefferbaum A. Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: A diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex* 2005; 15: 1384-1392.
28. Skiba M., Diekamp B., Prior H., Gunturkun O. Lateralized interhemispheric transfer of color cues: Evidence for dynamic coding principles of visual lateralization in pigeons. *Brain and Language* 2000; 73: 254-273.
29. Sperry R.W. Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. In: *Neuroscience 3rd Study Program*, Scmott E.O. (eds), Cambridge, MA: MIT Press: 1974; 5-19.
30. Zaidel D.W. Interhemispheric transfer in the split brain: Long term status following complete cerebral commissurotomy. In: *Humn laterality*, Davidson R.H., Hudgal K (eds) Cambridge: MIT press: 1994; 431-532.

SUMMARY

INTERHEMISPHERIC TRANSFER OF KINES- THETIC INFORMATION AND LINE BISECTION TASK PERFORMANCE IN PATIENT WITH CAL- LOSAL AGNESIS

Makashvili¹ M., Chichinadze^{2,3} K., Domianidze² T.

¹*I. Chavchavadze State University;* ²*Beritashvili Institute of Physiology;* ³*I. Javakhishvili Tbilisi State University*

Patient G.J., male, 7 yrs, with callosal agenesis, was found perfectly able to cross-replicate hand postures in right-to-left and left-to-right directions. Bimanual coordination as well as touch localization and intermanual matching were performed without errors. He failed to name 2 out of 8 objects, palpated with the left hand. At the age of 13 patient performed like normal controls in line bisection task, was successful in intermanual replication of hand postures and intermanual matching while failed to name 8 out of 12 familiar objects palpated with the left hand. G.J.'s case does not support idea about bilateral presentation of language centers and development of compensatory ipsilateral afferents in patients with callosal agenesis. Presence of anterior and intertectal commissures in G.J. did not contribute to the exchange of information between sensory areas of the right hemisphere and language centers of the left half brain. However, normal intermanual matching and replication of hand postures, as well as high level of line bisection task performance suggests, that anterior and/or intertectal commissure could contribute to the functional integration of sensory areas of the two hemispheres.

Key words: callosal agenesis, intertectal commissure, anterior commissure, kinesthetic information transfer, kinesthetic information.

РЕЗЮМЕ

МЕЖПОЛУШАРНАЯ ПЕРЕДАЧА КИНЕСТЕ- ТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ С АГЕНЕЗИЕЙ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА ТЕСТА РАЗДЕЛЕНИЯ ЛИНИИ

Макашвили¹ М., Чичинадзе^{2,3} К., Домианидзе² Т.

¹*Тбилисский государственный университет им. И. Чавчавадзе;* ²*Институт физиологии им. И. Бериташвили;* ³*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили*

Пациент мужского пола с агенезией мозолистого тела Г.Дж. в 7-летнем возрасте превосходно справлялся с тестом повторения позиции руки в обеих направлениях (правое-левое, левое-правое), тесты бимануальной

координации, локализации места прикосновения, также как и тест интермануального сочетания были проведены без ошибок. Но пациент не смог назвать 2 из 8-и объектов, пальпацию которых он осуществлял левой рукой.

В 13-летнем возрасте выполнение данным пациентом теста разделения линии был в рамках нормы. Он успешно выполнял тесты повторения позиции руки и интермануального сочетания, но ошибался в определении 8 из 12-и знакомых предметов, которых пальпировал левой рукой.

Случай с Г.Дж. не подтверждает известную идею о двухсторонней представленности центров речи и компенсаторном развитии ипсилатеральных афферентных связей у пациентов с агенезией мозолистого тела. Наличие у Г.Дж. передних и аммоновых комиссурных связей у Г.Дж. видимо не обеспечивает процесс обмена информацией между сенсорными областями правого полушария мозга и центром речи левого полушария. Тем не менее, прекрасное выполнение им тестов интермануального сочетания и повторения позиции руки, также как и нормальное выполнение теста разделения линии свидетельствует, что передние и/или аммоновые комиссуры могут обеспечивать функциональную интеграцию сенсорных зон обеих полушарий.

Случай из практики

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЭГОЦЕНТРИЧЕСКОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 24-60 МЕСЯЦЕВ

Дашниани М.Г., Чхиквишвили Н.Ц., Нанейшвили Т.Л., Бурджанадзе М.А., Маглакелидзе Г.А.

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, отделение поведения и когнитивных функций

На основе клинических и экспериментальных данных предполагается наличие в головном мозгу двух различных систем пространственной памяти (ПП) - эгоцентрической и аллоцентрической [3,7,9,10]. В системе аллоцентрической ПП локализация субъекта и объектов в пространстве определяется относительно внешних ориентиров на основе зрительной информации. В условиях перемещения субъекта, локализацию объектов в пространстве система эгоцентрической ПП определяет по отношению к специфическому стартовому месту путем навигационного исчисления (path integration, dead reckoning). Основным сенсорным входом эгоцентрической ПП, по всей вероятности, служит сенсорная (зрительная, вестибулярная, кинестетическая) информация, связанная с перемещением субъекта [1,8,19]. Исследование последовательности этапов формирования различных систем ПП является актуальной проблемой в свете исследования развития когнитивных функций у детей [12,13,15,16].

Для оценки различных систем пространственной краткосрочной памяти (ПКП) детей, в экспериментальной нейропсихологии эффективно применяются пространственные отсроченные тесты [2,5,6,11,20]. В представленной работе с целью оценки различных систем ПКП у детей различного возраста применяли

тест – инвертированная отсроченная реакция (ИОР) - несколько модифицированный его вариант - пространственная отсроченная реакция (ПОР) [4,6,14]. При исполнении данного теста, после восприятия местонахождения предмета, перед осуществлением ответной реакции субъект переводится на противоположную сторону экспериментального стола. После такой процедуры предмет, расположенный в период восприятия слева от субъекта, к моменту реагирования становится правосторонним. Нейропсихологический анализ поведения детей на основе исполнения ИОР в различных условиях тестирования может способствовать выявлению внутренней структуры теста ИОР и значительно расширит наши знания о закономерностях формирования различных систем ПКП у детей.

Ранее было показано, что в тесте ИОР дети в возрасте 18-24-х месяцев местонахождение предмета запоминают в системе эгоцентрических координат и ответ осуществляется на основе той моторной программы, которая составляется в период восприятия и сохраняется в течение всего периода отсрочки [2]. В этом возрасте дети не способны запоминать местонахождение предмета относительно к другим объектам; множество ориентиров, позволяющих детям четко определять место запоминаемого предмета относительно этих объ-

ектов, не способствует успешному исполнению теста ИОР. Исследование закономерностей исполнения теста ИОР у детей показало, что процент правильных ответов теста ИОР меняется в соответствии с увеличением возраста детей [2,7], что указывает на качественное изменение пространственных способностей в зависимости от возраста. Однако, какими системами ПКП (эгоцентрической или аллоцентрической) пользуются дети различных возрастных групп остается неясным. Увеличение числа правильных ответов в данном тесте можно объяснить как усовершенствованием эгоцентрической системы ПКП, так и формированием механизмов, лежащих в основе функционирования аллоцентрической системы ПКП. Исследование закономерностей исполнения теста ИОР в различных условиях тестирования даёт возможность оценить различные системы ПКП.

Целью настоящего исследования явилось изучение закономерностей формирования эгоцентрической системы ПКП у детей.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи: конструирование модифицированных вариантов пространственных тестов; моделирование различных нагрузок на системах ПКП; исследование внутренней структуры и стратегии исполнения пространственных отсроченных задач. В представленной работе исследовалось влияние различных параметров (местонахождение целевого контейнера, направление ротации детей) на исполнение теста ИОР, а также закономерности исполнения данного теста в условиях функционального выключения различных (зрительной, вестибулярной, кинестетической) сенсорных систем в период перемещения детей вокруг экспериментального стола.

Материал и методы. В эксперименте участвовали дети обоего пола ($n=66$) в возрасте от 24 до 60 месяцев. Дети, участвующие в исследовании, посещали ясли или детский сад. Протоколы экспериментов соответствовали этическим стандартам, установленным для исследований на детях, и были согласованы с Этическим комитетом института физиологии им. И.С. Бериташвили. Для каждого ребенка процедура тестирования ИОР начиналась после привыкания детей к экспериментаторам. Тестирование детей проводилось в одной из комнат детского сада, в знакомой для них обстановке. Общая площадь комнаты составляла 30 м². В ней было представлено множество сигналов (двери, окна, мебель), позволяющих детям дифференцировать противоположные стороны комнаты. В центре комнаты был установлен стол (80x80 см) с двумя идентичными контейнерами (6x6x6 см), предназначенными для укрытия предмета. Контейнеры были расположены на средней линии стола, на расстоянии 30 см друг от друга.

Процедура тестирования ИОР была следующей: экспериментатор, стоящий за спиной испытуемого, на виду у ребенка, закладывал в один из контейнеров интересующий его предмет. Затем экспериментатор, задавая направление, заставлял ребенка обойти стол с правой или левой стороны таким образом, чтобы он подошел к столу с противоположной стороны. Детям, находящимся на противоположной от стартового положения стороне экспериментального стола, давали команду найти спрятанный предмет. Процедура перемещения ребенка занимала 5-7 сек. Продолжительность отсрочки в этих экспериментах варьировала в пределах 8-10 сек. Каждый ребенок исполнял сессию, состоящую из 8 или 10 проб. Ответы считались правильными, если дети с первой же попытки открывали тот контейнер, в котором в период восприятия закладывался предмет. Корректировать ошибочные действия детям не позволяли. Межпробный интервал составлял 20-30 сек. Последовательность размещения предмета в различные контейнеры, а также направление перемещения детей вокруг стола, производилось в случайном порядке, по одной и той же заранее составленной схеме.

В различных экспериментах возраст и количество детей, а также условия и процедура тестирования менялись в зависимости от конкретных задач.

В тесте ИОР после процедуры ротации, предмет, расположенный в период восприятия слева от ребенка, к моменту реагирования становится правосторонним, т.е. происходит инверсия локализации целевого контейнера по отношению к ребенку (впоследствии - инверсия контейнера). При этом, в зависимости от локализации целевого контейнера и направления ротации, инверсия контейнера в тесте ИОР происходит в начале (рис. 1. А1, А4) или в конце периода отсрочки (рис. 1. А2, А3). Не меняя эти параметры, изменение момента инверсии контейнера также возможно путем изменения процедуры ротации - ротация детей лицом или спиной относительно вектора движения (сравните схемы А и Б на рис.1).

Изменения закономерностей исполнения теста ИОР в зависимости от момента инверсии контейнера исследовались в трех возрастных группах (24-35, 36-47 и 48-60 мес) детей. Каждая группа состояла из 10 детей. Каждый ребенок исполнял одну сессию, состоящую из 4-х проб теста с инверсией контейнера в начале отсрочки (рис. 1. А1, А4) и из 4-х проб - с инверсией контейнера в конце отсрочки (рис. 1. А2, А3). Различные пробы предъявлялись в рандомизированном порядке по заранее составленной схеме. Ротация детей во время отсрочки производилась лицом относительно вектора движения.

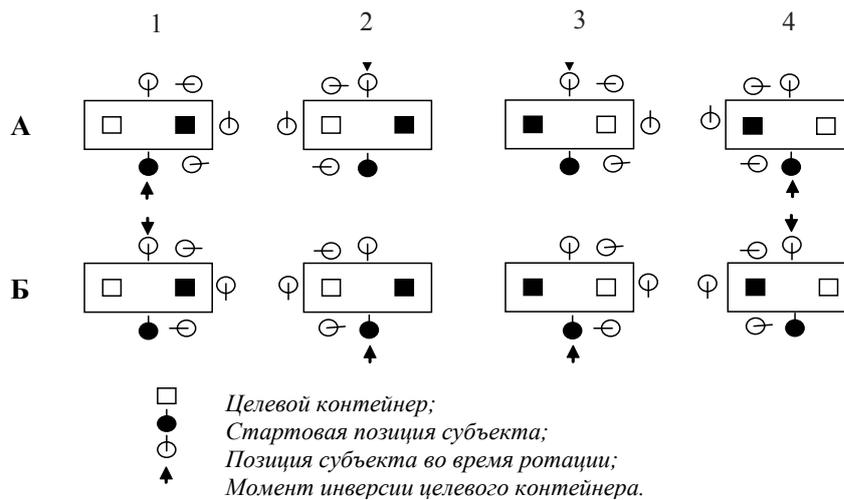


Рис. 1. Схематическое изображение изменения момента инверсии контейнера в тесте ИОР в зависимости от локализации целевого контейнера и направления ротации (1, 2, 3, 4) и ротации детей лицом (А) или спиной (Б) относительно вектора движения

С той же целью, в отдельной серии экспериментов закономерности исполнения ИОР у детей в возрасте 24-35-и мес. (n=10) исследовались в течение 10-и дней в тех же условиях, а в течение последующих 5-и дней - в условиях ротации детей спиной относительно вектора движения. Дневная сессия состояла из 8-и проб. Пробы ИОР предъявлялись в рандомизированном порядке, по одной и той же схеме, независимо от процедуры ротации. Зависимость результатов исполнения теста ИОР от момента инверсии контейнера оценивалась, сравнивая результаты, полученные в пробах с инверсией контейнера в начале и конце отсрочки.

В отдельных сериях экспериментов исследовалось значение сенсорной (зрительной, вестибулярной, кинестетической) информации о перемещении детей во время ротации для исполнения теста ИОР. С этой целью закономерности исполнения теста ИОР исследовались в условиях функционального выключения различных сенсорных систем во время ротации.

В одной серии экспериментов участвовали дети в возрасте 42±4 мес. (n=12) и 60±4 мес. (n=12). Тестирование детей проводилось в течение 4-х дней (дневная сессия – 10 проб) в условиях минимизации внешних ориентиров в среде. С целью создания зеркально симметричной ситуации, вокруг экспериментального стола занавесями ограждали площадь размером 3х3 м. Занавеси прикрывали все объекты, находящиеся в комнате. После установления фоновых показателей исполнения теста ИОР, в течение последующих трех дней, в каждой возрастной группе ротацию детей проводили в условиях функционального выключения отдельных сенсорных (зрительной, вестибулярной, кинестетической) систем. Функциональное выключение зрительной афферентной системы производилось с помощью применения специального светонепроницаемого манжета. Во время

ротации интерференция вестибулярной информации о перемещении достигалась с помощью вращения детей на 360° вокруг вертикальной оси тела, а с целью функционального выключения кинестетической афферентной системы ротация детей проводилась с помощью специальной коляски.

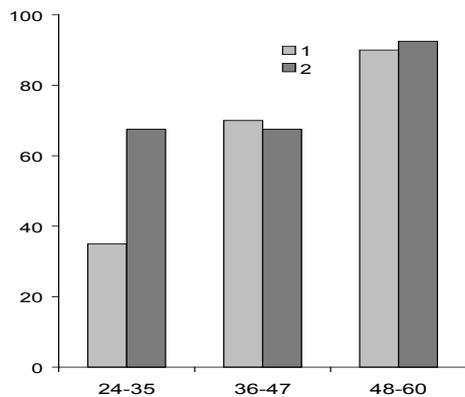
В другой серии экспериментов у детей в возрасте 60±4 мес. (n=12) закономерности исполнения тестов ИОР и ПОР исследовались в условиях функционального выключения одновременно двух или трех сенсорных систем. Дневная сессия состояла из 4-х проб теста ИОР и 4-х проб теста ПОР. Манипуляции, связанные с функциональным выключением сенсорных систем в периоде отсрочки, применялись также в пробах теста ПОР.

Достоверность различия результатов исполнения теста ИОР в зависимости от возраста детей и условий тестирования оценивалась методом непараметрической статистики (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования изменений закономерностей исполнения теста ИОР в зависимости от возраста детей показали, что процент правильных ответов менялся в соответствии с увеличением возраста детей. Так, правильные ответы у детей в возрасте от 24 до 35 месяцев, в среднем, составляют 50%, в возрасте 36-47 месяцев – 65-70%, а в возрасте 48-60 месяцев – 90-100%.

Результаты исследования изменений закономерностей исполнения теста ИОР в зависимости от местонахождения целевого контейнера и направления ротации детей (от момента инверсии контейнера) показали, что лишь в одной возрастной группе детей (24-35 мес.) количество правильных ответов значительно (p<0,01) выше в пробах, в которых инверсии контейнера происходят в

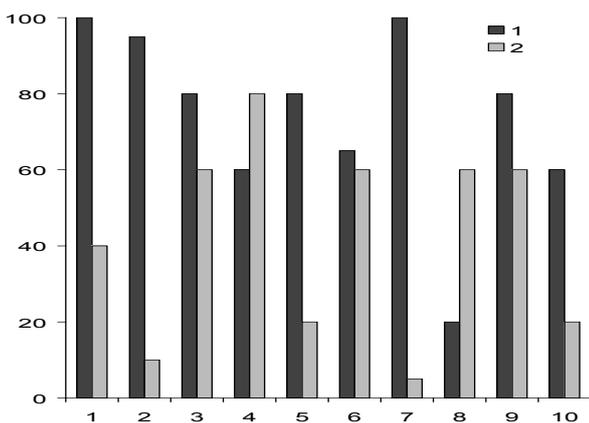
конце отсрочки, чем в пробах, в которых она наступает в начале отсрочки. В возрасте 36-60 мес. закономерность исполнения теста ИОР в зависимости от момента инверсии контейнера не менялась (рис. 2).



1 - пробы с инверсией контейнера в начале отсрочки, 2 - пробы с инверсией контейнера в конце отсрочки у детей различных возрастных групп. В каждом столбе представлены усредненные данные 40-ка проб

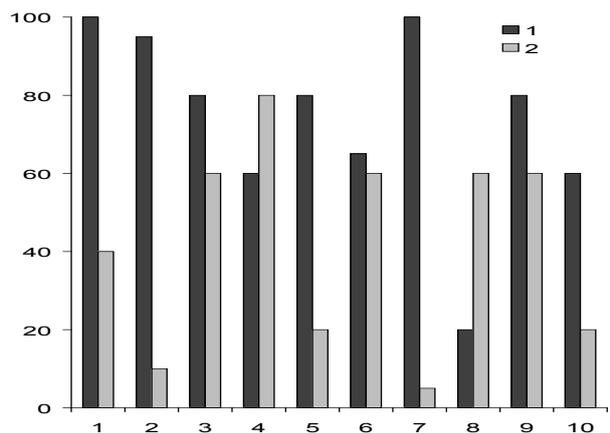
Рис. 2. Результаты тестирования различных проб теста ИОР. По оси абсцисс – возраст детей; по оси ординат – процент правильных ответов

Зависимость уровня правильных ответов в тесте ИОР у детей в возрасте 24-35-и мес. от момента инверсии контейнера подтвердилась также в экспериментах, в которых меняли процедуру ротации. На рис. 3 и 4 приведены результаты тестирования одних и тех же детей при ротации как лицом (рис. 3), так и спиной (рис. 4) относительно вектора движения.



1 - пробы с инверсией контейнера в начале отсрочки. 2 - пробы с инверсией контейнера в конце отсрочки. В каждом столбе представлены усредненные данные 40-ка проб одного ребенка

Рис. 3. Результаты тестирования ИОР в условиях ротации детей (24-35 мес.) лицом относительно вектора движения. По оси абсцисс – порядковый номер ребенка. По оси ординат – процент правильных ответов



1 - пробы с инверсией контейнера в конце отсрочки. 2 - пробы с инверсией контейнера в начале отсрочки. В каждом столбе представлены усредненные данные 20-и проб одного ребенка

Рис. 4. Результаты тестирования ИОР в условиях ротации детей (24-35 мес.) спиной относительно вектора движения. По оси абсцисс – порядковый номер ребенка. По оси ординат – процент правильных ответов

В условиях ротации лицом относительно вектора движения из 10-и тестируемых детей у 8-и количество правильных ответов оказалось значительно больше ($p < 0,01$) в пробах, в которых инверсия контейнера происходит в конце отсрочки (рис. 3), чем в пробах, в которых она происходит в начале отсрочки. Такая же закономерность выявлена тестированием в условиях ротации детей спиной относительно вектора движения (рис. 4). При этом, если в определенных пробах ИОР (рис. 1. А1, А3) были выявлены высокие показатели правильных ответов при ротации детей лицом относительно вектора движения, то при ротации спиной показатели правильных ответов в тех же пробах были низкими и, наоборот, (сравните рис. 3 и 4). Таким образом, выявлено, что у детей в возрасте 24-35-и мес. количество правильных ответов в тесте ИОР значительно меняется в зависимости от момента инверсии контейнера.

Результаты тестирования в условиях функционального выключения сенсорных систем показали, что у детей в возрасте 42 ± 4 мес. выключение любой одной сенсорной системы значительно ухудшает ($U=0, p < 0,01$) результаты исполнения теста ИОР по сравнению с фоновыми показателями (таблица). Исполнение теста ИОР у детей старшей (60 ± 4 мес.) группы в условиях функционального выключения одной сенсорной системы, по сравнению с фоновыми показателями, не меняется. У детей в возрасте 60 ± 4 мес. количество правильных ответов значительно уменьшается в условиях функционального выключения двух или трех сенсорных систем одновременно. В этих же условиях закономерности исполнения ПОР не меняются.

Таблица. Закономерности исполнения пространственных тестов
 в условиях функционального выключения сенсорных систем

Условия тестирования		Тест	Возраст детей	Количество детей X количество проб	Количество правильных ответов (пределы колебаний), %	Критерий U (число инверсии)	P (при сопоставлении с контролем)
Функциональное выключение сенсорных систем	1	Без выключения (контроль)	42±4	12X10	55,8 (50-80)	-	-
			60±4	12X10	93,3 (80-100)	-	-
		Зрительной	42±4	12X10	43,3 (40-50)	0	<0.01
			60±4	12X10	90 (80-100)	56	>0.05
		Вестибулярной	42±4	12X10	40 (30-50)	0	<0.01
			60±4	12X10	88,3 (70-100)	50	>0.05
		Кинестетической	42±4	12X10	40 (30-50)	0	<0.01
			60±4	12X10	88,3 (80-100)	52	>0.05
	2	Без выключения (контроль)	60±4	12X4	100	-	-
			60±4	12X4	93,75 (75-100)	-	-
		Зрительной и кинестетической	60±4	12X4	100	71	>0.05
			60±4	12X4	50 (25-75)	1	<0.01
		Зрительной и вестибулярной	60±4	12X4	100	71	>0.05
			60±4	12X4	56,25 (50-75)	3	<0.01
Вестибулярной и кинестетической	60±4	12X4	100	71	>0.05		
	60±4	12X4	43,75 (25-50)	0	<0.01		
Зрительной, вестибулярной и кинестетической	60±4	ПОР	12X4	95,8 (75-100)	50	>0.05	
	60±4	ИОР	12X4	20,83 (0-50)	0	<0.01	

В наших экспериментах было выявлено, что процент правильных ответов в тесте ИОР повышается в соответствии с увеличением возраста детей. Однако, некоторые сомнения могут возникнуть относительно квалификации правильных ответов у детей в возрасте 24-35-и месяцев, так как большинство детей в данном возрасте правильно реагируют в 50% случаев. Контролируется ли в этих пробах поведение детей механизмами пространственной памяти, или же в условиях двух контейнеров, оно обусловлено случайным выбором? Ранее было показано, что дети в возрасте от 18 до 24 месяцев запоминают местонахождение предмета почти в 80% случаев, хотя применяемая ими стратегия в данном тесте приводит их к ошибочным ответам [2]. Предполагалось, что дети в возрасте 18-24-х мес. осуществляют ответы на основе той моторной программы, которая составляется в период восприятия и сохраняется до осуществления ответной реакции. По нашему мнению, нет оснований предполагать, что в возрасте от 24 до 35 месяцев функционирование механизмов ПКП может быть менее эффективным, чем в возрасте от 18 до 24 месяцев. По всей вероятности, дети в возрасте от 24 до 35 месяцев приобретают новые пространственные способности, которые проявляются при исполнении ими теста ИОР. В пользу такого суждения могут служить данные, согласно которым показано, что количество правильных ответов в различных пробах ИОР у детей в возрасте 24-35-и мес. меняется в зависимости от момента инверсии контейнера. При этом, в пробах, в которых инверсия контейнера происходит в конце отсрочки, количество правильных ответов в некоторых случаях достигает 90-100%, тогда как в пробах с инверсией контейнера, в начале отсрочки, количество правильных ответов не превышает 35%. Зависимость результатов от данного параметра дает основание полагать, что формирование ответов в тесте ИОР контролируется механизмами пространственной памяти и не обусловлено случайным выбором в условиях двух контейнеров.

Кроме того, зависимость результатов от момента инверсии контейнера дает основание полагать, что формирование правильных ответов в тесте ИОР у детей в возрасте 24-35-и месяцев не связано с деятельностью аллоцентрической системы ПКП, так как изменение процедуры ротации не меняет в тесте ИОР те параметры, которые существенны для аллоцентрической системы ПП. В зависимости от процедуры ротации в различных пробах ИОР, маршрут ротации и взаиморасположение объектов в окружающей среде (в том числе и целевого контейнера) не меняются.

Можно предполагать, что в данном возрасте формирование правильных ответов происходит на основе деятельности механизмов навигационного исчисления эгоцентрической системы ПКП. Такое предположение

подкрепляется данными, в которых показано, что дети в возрасте от 24 до 54 месяцев способны осуществлять правильные ответы и при отсутствии в экспериментальной ситуации внешних ориентиров [2]. Успешное исполнение теста ИОР в этих условиях возможно лишь в том случае, если функционирует механизм непрерывной коррекции следа памяти, учитывающий пространственные перемещения детей в период ротации. По всей вероятности, формирование данного механизма начинается в возрасте 24-35-и месяцев, ибо большинство детей именно в этом возрасте начинают осуществлять правильные ответы не только при наличии в экспериментальной комнате внешних ориентиров, но и при их отсутствии [2]. Следовательно, можно предполагать, что, в зависимости от момента инверсии контейнера в тесте ИОР, меняется нагрузка на механизмы навигационного исчисления. По нашим результатам, чувствительными к различным нагрузкам оказались дети в возрасте 24-35-и мес. Большое количество ошибок в выборе места поиска у детей данной возрастной группы, по сравнению с детьми старшей группы, может быть обусловлено как хрупкостью механизмов навигационного исчисления и, следовательно, его легкой ранимостью со стороны неконтролируемых факторов окружающей среды, так и определенной последовательностью формирования различных его этапов. Зависимость результатов в тесте ИОР от нагрузки на механизмы навигационного исчисления у детей старшей группы не проявляется, что, по-видимому, связано с формированием в данном возрасте аллоцентрической системы ПКП или совершенствованием механизмов эгоцентрической системы ПКП.

У детей в возрасте 24-35-и месяцев трудности исполнения проб теста ИОР с инверсией контейнера в начале отсрочки могут быть обусловлены различными факторами. Как отмечалось, в системе эгоцентрической ПКП механизмы навигационного исчисления осуществляют коррекцию следа памяти, учитывая пространственное перемещение субъекта [21-23]. Для успешного исполнения теста ИОР критическим является коррекция следа памяти о локализации целевого контейнера в момент инверсии контейнера и его сохранение до осуществления ответной реакции. Можно предполагать, что в пробах с инверсией контейнера в начале отсрочки след памяти о локализации целевого контейнера в большей мере подвергается интерференции со стороны сенсорной информации, связанной с перемещением детей вокруг экспериментального стола, чем в пробах с инверсией контейнера в конце отсрочки.

Однако, также можно предполагать, что у детей в возрасте 24-35-и мес. дефицит исполнения проб теста ИОР с инверсией контейнера в начале отсрочки обусловлен дефицитом внимания и, следовательно, процессами восприятия. Так как определение локализации целе-

вого контейнера является более актуальным в конце отсрочки – в момент осуществления ответной реакции, детекция инверсии контейнера и тем самым, процессы коррекции следа памяти в пробах с инверсией контейнера в начале отсрочки могут быть затруднены.

Независимо от того, какие факторы (интерференция следа или дефицит внимания и восприятия) определяют уровень исполнения теста ИОР у детей в возрасте 24-35-и мес., на основе анализа полученных результатов можно заключить, что в тесте ИОР, в зависимости от момента инверсии контейнера, нагрузка на механизмы навигационного исчисления эгоцентрической системы ПКП в различных пробах меняется.

Несмотря на то, что дети в возрасте 35-60-и мес. не проявляют зависимость результатов исполнения ИОР от нагрузки на механизмы навигационного исчисления, дальнейшее совершенствование эгоцентрической системы ПКП можно проследить, применяя процедуру функционального выключения сенсорных систем, участвующих в коррекции следа памяти при ротации детей.

На основе результатов тестирования детей различных возрастных групп в тесте ИОР в условиях функционального выключения сенсорных систем, можно заключить, что механизмы навигационного исчисления эффективнее функционируют у детей в возрасте 60±4 мес., чем у детей в возрасте 42±4 мес. У детей старшей группы недостаток информации одного сенсорного входа легко компенсируется другими сенсорными системами, хотя при выключении двух сенсорных систем, компенсация недостатка информации в полном объеме не происходит. Кроме того, следует отметить, что ухудшение исполнения теста ИОР не является следствием интерференции следа памяти манипуляциями, связанными с выключением сенсорных систем, так как в наших экспериментах те же манипуляции не влияют на исполнение теста ИОР. Следовательно, можно заключить, что дети в возрасте 40-60-и мес., в условиях отсутствия в среде внешних ориентиров, тест ИОР исполняют на основе деятельности механизмов навигационного исчисления эгоцентрической системы ПКП. Так как основным сенсорным входом для данной системы ПКП служит сенсорная (зрительная, вестибулярная, кинестетическая) информация, связанная с перемещением субъекта, в наших экспериментах ухудшение исполнения теста ИОР в условиях функционального выключения сенсорных систем, по всей вероятности, связано с ухудшением деятельности механизмов навигационного исчисления эгоцентрической системы ПКП.

Таким образом, можно заключить, что тест ИОР является чувствительным для оценки развития системы эгоцентрической ПП у детей и, что формирование механизмов навигационного исчисления эгоцентрической

системы ПКП у детей начинается в возрасте 24-х мес., а в возрасте 24-60-и мес. происходит дальнейшее ее совершенствование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бериташвили И. С. Нейрофизиология и нейропсихология. М.: Изд. «Наука»; 1975.
2. Дашниани М., Чхиквишвили Н., Арагвели Р., Нанейшвили Т. Формирование механизмов пространственной краткосрочной памяти у детей дошкольного возраста. Жур. ВНД. 2001; 51: 315-319.
3. Нанейшвили Т.Л. Нейрофизиологические основы пространственной краткосрочной памяти. Тб.: Изд. «Мецниереба»; 1985: 141.
4. Нагишвили Т.А. Нарушение инвертированной отсроченной реакции у кошек с префронтальными удалениями. Сообщ. АН ГССР 1979; 95 (2): 413-416.
5. Acredolo L. P. Developmental changes in the ability to coordinate perspectives of a large-scale space. *Developmental Psychology* 1977; 13: 1-8.
6. Bremner J.G. Spatial errors made by infants: Inadequate spatial cues or evidence of egocentrism? *British J. of Psychology* 1978; 69: 77-84.
7. Bremner J.G. Object localization in infancy. *Spatial Abilities. Developmental and Physiological Foundations*. Ed. M. Potegal. New York, London: Acad. Press: 1982; 79-106.
8. Brown M.E., Moor J.A. In the dark II: Spatial choice when access to extrinsic spatial cues is eliminated. *Animal Learning & Behavior* 1997; 25 (3): 335-346.
9. Bushnell E.V., McKenzie E., Deborah A., Laurance D. A., Connell S. The spatial coding strategies of one-year-old infants in a locomotor search task. *Child Development* 1995; 66: 937-958.
10. Coluccia E., C Mammarella I., De Beni R., Ittyerah M., Cornoldi C. Remembering object position in the absence of vision: Egocentric, allocentric and egocentric decentred frames of reference. *Perception* 2007; 36: 850-864.
11. Dashniani M., Chkhikvishvili N., Bakradze L. Spatial memory of preschool children assessed in the inverted delayed response test. *Georgian J. of Neurosc.* 2002; 1 (2): 43-50.
12. Huttenlocher J., Herges L. V., Duncan S. Categories and particulars: Prototype effects in estimating spatial location. *Psychological Review* 1991; 98: 352-376.
13. Huttenlocher J., Newcombe N., Sandberg E. The coding of spatial location in the young children. *Cognition Psychology* 1994; 27: 115-147.
14. Lasky R. E., Romano N., Wenters J. Spatial localization in children after changes in position. *Journal of Experimental Child Psychology* 1980; 29: 225-248.
15. Lehnung M., Lepow B., Friege L., Herzog A., Ferstl R., Mehdorn M. Development of spatial memory and spatial orientation in preschoolers and primary school children. *British Journal of Psychology* 1998; 89. (Pt 3): 463-480.
16. Newcombe N., Huttenlocher J. Children's early ability to solve perspective taking problems. *Developmental Psychology* 1992; 28: 654-664.
17. Newcombe N.S. Sluzenski J. Starting points and change in early spatial development. 2004. In Allen G. & Haun D. (Eds.). *Human Spatial Memory*. London: Erlbaum; 25-40.
18. Newcombe N.S., Sluzenski J. Knowing where things are in the second year of life: Implications for hippocampal development. *Journal of Cognitive Neuroscience. Special Issue on Developmental Cognitive Neuroscience* 2004; 16(8): 1443-1451.

19. Ossenkopp K., Hargcaues E.I. Spatial learning in an enclosed eight-arm radial maze in rat with sodiumarsanilate induced labyrinthectomies. *Behavioral & Neural Biology* 1993; 59: 253-257.
20. Piaget J., Inhelder B. *The child's conception of space*. London: Routledge and Kegan P. 1956.
21. Ruddle R.A., Péruch P. Effects of proprioceptive feedback and environmental characteristics on spatial learning in virtual environments. *International Journal of Human Computer Studies* 2004; 60: 299-326.
22. Waller D, Greenauer N. The role of body-based sensory information in the acquisition of enduring spatial representations. *Psychological Research* 2007; 71: 322-332.
23. Waller D, Hodgson E., Transient and enduring spatial representations under disorientation and self-rotation. *Journal of Experimental Psychology: learning, memory and cognition* 2006; 32: 867-882.

SUMMARY

REGULARITIES OF THE EGOCENTRIC SPATIAL MEMORY DEVELOPMENT IN CHILDREN AGED 24-60 MONTHS

Dashniani M., Chckikvishvili N., Naneishvili T., Burjanadze M., Maglakelidze G.

I. Beritashvili Institute of Physiology, Department of Behavior and Cognitive Functions

In order to assess development of the egocentric system of the spatial short-term memory in children (n=66) of different ages (24-60 months) the Inverted Delayed Reaction test has been used. It was found that in the children aged 24-36 months regularities of performance of the Inverted Delayed Reaction test significantly differ in conditions of different loads onto the mechanisms of dead reckoning; the children aged 36-60 months do not show sensitivity to different loads. In children aged 42±4 months functional elimination of any of the sensory system (visual, kinesthetic, vestibular) during rotation significantly deteriorated results of the Inverted Delayed Reaction test performance, while in children aged 60±4 months number of correct responses decreased if two or three sensory systems were eliminated simultaneously. The data obtained permit to conclude that the Inverted Delayed Reaction test is sufficiently sensitive for

evaluation development of the egocentric spatial memory system in children and that formation of the dead reckoning mechanisms starts in an age of 24 months and in the period of 24-60 months its further upgrading does occur.

Key words: spatial memory, delayed reaction, children.

РЕЗЮМЕ

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ЭГОЦЕНТРИЧЕСКОЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 24-60 МЕСЯЦЕВ

Дашниани М.Г., Чхиквишвили Н.Ц., Нанейшвили Т.Л., Бурджанадзе М.А., Маглакелидзе Г.А.

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, отделение поведения и когнитивных функций

В представленной работе с целью оценки развития эгоцентрической системы пространственной краткосрочной памяти у детей (n=66) различного возраста (24-60 месяцев) применяли тест – инвертированная отсроченная реакция. Выявлено, что у детей в возрасте 24-35-и мес. закономерности исполнения указанного теста существенно отличаются при различных нагрузках на механизмы навигационного исчисления; в возрасте 36-60-и мес. дети не проявляют чувствительности к различным нагрузкам. Показано, что у детей в возрасте 42±4 мес. функциональное выключение любой одной сенсорной (зрительной, кинестетической, вестибулярной) системы во время ротации значительно ухудшает результаты исполнения теста, тогда как у детей в возрасте 60±4 мес. количество правильных ответов значительно уменьшается в условиях функционального выключения двух или трех сенсорных систем одновременно. На основе полученных результатов показано, что тест - инвертированная отсроченная реакция является чувствительным для оценки развития системы эгоцентрической пространственной памяти у детей и формирование механизмов навигационного исчисления у них начинается в возрасте 24-х мес., а в возрасте 24-60-и мес. происходит дальнейшее ее совершенствование.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАТКИ БЕРЕМЕННОЙ КРЫСЫ

Хомасуридзе Х.П., Бекая Т.Г., Бекая Г.Л.

Тбилисская медицинская академия

В исследованиях 90-х годов часто высказывалось мнение, что матка способна генерировать окись азота и что последний является тем фактором, который обуславливает покойное состояние матки во время беременности [11,17,33].

Существует и такое соображение, что, как окись азота, так и экспрессия ее синтазы, должны иметь определенное значение при внутриматочных инфекциях [10,16,25].

Иммунофлуоресцентной микроскопией и вестерн блот-анализом в матке крыс удалось экспрессировать изоформы синтазы оксида азота [33].

Показано, что экспрессия конституционной NOS имеет место как у беременных, так и у небеременных крыс [8,33]. В этих исследованиях установлено, что паттерн реагирования нейрональной NOS у беременных крыс при интраутеральной бактериальной инфекции отличается от таковой у небеременных. В частности, при бактериальной инфекции, увеличение продукции окиси азота, либо экспрессии его NOS, в матке беременных крыс не наблюдается. То же было показано и иммунофлуоресцентным методом [10]. Таким образом, на основании упомянутых исследований сложилось мнение, что маточная система окиси азота может максимально активироваться при беременности и выполнять роль не только эндогенного миорелаксационного агента, но и функцию местного антимикробного агента, и тем самым препятствовать развитию инфекционных процессов в матке.

Дальнейшая активация такой арегулируемой NO-системы уже невозможна [6]. Если учесть и то, что при беременности интраутеральные инфекции являются существенной причиной возникновения и развития неонатальных заболеваний, и часто – смертности, становится понятным значение упомянутых исследований. Видимо, увеличенная локальная концентрация окиси азота в матке имеет принципиальное значение для реализации бактерицидной функции. Если посредством нитро-L-аргинин метил эстера (L-NAME), неселективного ингибитора синтазы оксида азота, ограничить продукцию окиси азота в матке, резко возрастает шанс развития тяжелых инфекционных заболеваний и, соответственно, и летальности [24,25]. Исходя из этого, авторы заключают, что выявленный им рост экспрессии синтазы нейрональной окиси азота

(nNOS) во время беременности, следует считать компенсаторным явлением, направленным на восполнение дефицита иммунитета.

Три изоформы NOS (нейрональная, эндотелиальная и индуцибельная) были идентифицированы в матке многих животных как порознь, так и в различных сочетаниях [12,26]. Именно поэтому, параллельно с пептидом, связанным с геном кальцитонина (CGRP), вклад которого в регуляцию тонуса миометрия хорошо изучен и известен, мы попытаемся проанализировать и возможную роль окиси азота в этом процессе, поскольку давно существует предположение, что действие пептида, связанного с геном кальцитонина, опосредуется именно оксидом азота. Как мы уже видели, одна из функций NO – это выполнение роли местного антимикробного агента в матке.

До того как мы проанализируем данные, связанные с другой возможной ролью оксида азота - опосредование миорелаксирующего действия пептида, связанного с геном кальцитонина на миометрий, считаем целесообразным рассмотреть различия и особенности действия этого пептида на гладкие мышцы миометрия беременных и небеременных крыс.

Начиная с 80-х годов прошлого столетия, под особым вниманием исследователей оказались пептиды, которые в организме выполняют множество функций, в частности, функции нейрогормонов и рилизинг-факторов, а также участвуют в регуляции кислотно-щелочного равновесия, температуры, обмена веществ, трофики, лактации, репродуктивной функции и др.

Из длинного ряда нейропептидов, в акушерстве-гинекологии сравнительно хорошо изучен окситоцин, как вещество, способное вызывать сокращения гладких мышц матки. Изучаются и опиоидные пептиды, связанные с регуляцией боли вообще и при родах, в частности.

Анализ процессов, протекающих в организме во время беременности и при родах, вероятно, невозможен без учета функционирования системы пептидергических нейронов головного мозга и репродуктивных органов, их роли и значения. Исследования такого типа были проведены в Грузии профессором И. Маматавришвили и его коллегами [4,20,21]. Ими изучены те основные механизмы, которые регулируют контрактильную

активность матки человека и животных на различных этапах гестации. Основное внимание они уделили именно нейропептидам. В указанных исследованиях было установлено, что процессы гестации и родов протекают под непосредственным контролем центральных пептидергических систем. Выяснилось, что в процессах, как сокращения, так и релаксации миометрия, помимо таких общеизвестных регулирующих механизмов, как половые стероиды, катехоламины, окситоцин и простагландины, участвуют, также, и другие вещества пептидной природы. В первую очередь, речь идет о пептиде, связанном с геном кальцитонина (CGRP).

Ингибирующее действие этого пептида на контрактильную активность миометрия в процессе беременности, уже давно и хорошо установленный факт [27]. Однако, как оказалось, мощный ингибирующий эффект не реализуется в ходе всей беременности - был выявлен короткий период, когда он существенно снижается - это происходит на 12-й день эмбрионального развития [22]. Объяснить этот феномен довольно трудно и имеющиеся данные позволяют вести лишь спекулятивные рассуждения. Одной такой спекуляцией может быть вопрос возможного содействия смены позиции эмбриона, которая осуществляется именно усилением контрактильной активности матки. Как известно, это физиологический процесс и он развивается, примерно, к этому периоду. У мышей, например, он происходит на 9-й день развития [15]. Полагают, что потеря ингибирующего действия CGRP на контрактильную активность миометрия должна происходить на рецепторном уровне. Об этом свидетельствует тот факт, что форсколин на всех стадиях гестации подавляет контрактильный ответ миометрия на ацетилхолин, [22]. Форсколин же, как известно, действует не через рецепторный аппарат, а непосредственно - путем аденилилциклазной активации, чем и повышает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (сAMP) [18].

Показано и то, что гладкомышечные клетки, несмотря на потерю чувствительности к действию CGRP, остаются в полной готовности для реагирования на действие другого ингибирующего агента. При этом следует отметить, что реакция миометрия, например, на ацетилхолин не зависит от стадии беременности, она не меняется и при воздействии стероидными гормонами [13]. Таким образом, варибельные ответы миометрия на действие CGRP в процессе гестации, скорее всего, связаны с даунрегуляцией CGRP-рецепторов.

CGRP-обусловленная ингибция контрактильной активности матки резко снижается во время родов и сменяется апрегуляцией факторов, стимулирующих сокращения. Эти факторы контролируются гормонально и охватывают связи между смежными гладкомышечными клетками матки [31,35], рецепторы окситоцина, альфа-адренергические рецепторы, а также и калие-

вые каналы [6]. Фактически получается, что имеется целый пакет факторов, стимулирующему действию которых во время беременности противостоит пептид, связанный с геном кальцитонина, чем обеспечивается превенция преждевременных родов (активация любого из перечисленных факторов, как правило, ведет к преждевременным родам). Однако, в процессе родов, как уже говорилось, снижение чувствительности миометрия к действию CGRP способствует полному восстановлению ее контрактильной активности посредством указанных стимулирующих факторов.

Выявлена еще одна существенная особенность миометрия - в процессе эстрального цикла его чувствительность к CGRP изменчива [2]. В in-vitro опытах наиболее четко выраженный ингибирующий эффект на сократимость полоски миометрия выявился в фазе метэструса, а наиболее слабо выраженный - в фазе эструса. Воздействие факторов, стимулирующих и подавляющих контрактильность миометрия, как в процессе эстрального цикла, так и во время гестации и родов, носит реципрокный характер. Результатом такой двойственной регуляции является то, что состояние матки во время беременности стабильно, что необходимо для нормального развития плода, а в процессе родов и в эстральном цикле контрактильность резко возрастает. Существуют данные, которые указывают, что если матку лишить CGRP-секретирующих нервных клеток, то указанная двойственная регуляция нарушается [14].

При анализе изменений активности, протекающей в беременной матке, сравнение, как правило, делается по отношению к активности небеременного состояния [7]. Однако, при этом следует учитывать конкретную фазу эстрального цикла, поскольку во время эстрального цикла, в зависимости от фазы, как уже указывалось, контрактильная активность меняется так же, как во время беременности и при родах [2].

Наряду с вышесказанным, существуют и альтернативные механизмы релаксации миометрия посредством CGRP, охватывающие активацию калиевых каналов [30], а также есть механизм релаксации, базирующийся на действии оксида азота [29].

Общие соображения относительно роли оксида азота в компенсации дефицита иммунитета, мы уже рассматривали в начале статьи и там же отметили, что в осуществлении релаксирующего эффекта CGRP на миометрий крысы, возможно активное участие оксида азота. Однако оказалось, что данные, полученные с применением CGRP на фоне действия неселективного ингибитора синтазы NO, нитро-L-аргинин-метил эстера (L-NAME), практически не отличаются от данных, полученных без него, ни во время гестации, ни в различных фазах эстрального цикла. Указанное должно

свидетельствовать о том, что ингибирующее влияние пептида, связанного с геном кальцитонина на полосу миомерии либо полностью независимо от оксида азота, либо его роль в реализации этого действия совершенно незначительна [3].

Доминирует мнение, что система оксида азота включена в регуляцию многих физиологических процессов в матке. Однако, в литературе нет единого взгляда на вопрос, какая именно изоформа синтазы оксида азота должна осуществлять миорелаксирующий эффект в миомерии, если таковой имеет место.

Различия во мнениях, в основном, должны быть обусловлены методическими аспектами проведенных исследований. Дело в том, что данные об экспрессии той или иной изоформ NOS во многом зависят от специфичности примененных антител.

Современный иммуноблотный анализ показывает, что в матке наилучшим образом представлена eNOS, что вполне согласуется с клиническими данными об экспрессии eNOS в матке человека [19]. Есть большая вероятность, что присутствие указанной изоформы в матке, помимо уже отмеченных бактерицидных эффектов, служит целям поддержания гомеостаза, контроля и регуляции кровообращения в матке. Имеются, также, данные о том, что экспрессия eNOS была повышенной в фазе диэструса эстрального цикла по сравнению с другими фазами, что указывает на влияние гормональных сдвигов (которые сопровождают эстральный цикл) на экспрессию eNOS [23]. Такие данные (касательно гормональной регуляции активности NOS у крыс) были опубликованы и ранее [34].

Экспрессия индуцибельной синтазы окиси азота не была выявлена в матке ни во время гестации, ни в процессе эстрального цикла у небеременных крыс, что, само по себе, свидетельствует в пользу того, что iNOS вообще нет в матке, либо, если она и есть, то в очень малых количествах. Имеются и клинические данные, которые показывают, что как у беременных, так и у небеременных женщин выявить экспрессию iNOS не удается [5]. Авторы делают почему-то не совсем оправданный (на наш взгляд) обобщенный вывод, что оксид азота вообще не должен участвовать в регуляции спокойного состояния матки. Это соображение, вроде бы подтвердилось и экспериментальными данными – миомерии беременных крыс оказался не чувствительным к циклическому гуанозин-монофосфату [28].

Так же неясна роль нейрональной NOS в сократительной активности матки. В матке небеременных крыс, в различных фазах эстрального цикла, было выявлено очень небольшое количество nNOS, а в процессе гестации экспрессия nNOS была ниже уровня определяемости [32].

Суммируя приведенный материал, можно заключить, что пептид, связанный с геном кальцитонина ингибирует сократительность миомерии на фоне действия неселективного ингибитора синтазы оксида азота. Вместе с этим, имеются данные, что у NOS-дефицитных крыс беременность протекает совершенно нормально. Таким образом, литературные данные указывают, что CGRP включен в систему, которая независимо от оксида азота осуществляет релаксацию миомерии, что, конечно, совершенно не исключает его совместного действия как с оксидом азота, так и с другими миорелаксирующими факторами, тем более, что согласно нашим (неопубликованным) данным установлено, что в результате действия L-аргинина (донор оксида азота) спонтанная сократительная активность полоски миомерии полностью ингибируется, а введение L-NAME (неселективный ингибитор синтазы оксида азота), также полностью устраняет ингибиторный эффект L-аргинина – сократительная активность вновь возобновляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорашвили Е., Диасамидзе И., Мамамтавиришвили И., Кинтрая Н., Бекая Г. Роль пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и оксида азота (NO) в сократительной функции матки. *Georgian Medical News* 2003, 6 (99): 88-92.
2. Григорашвили Е., Диасамидзе И., Мамамтавиришвили И., Кинтрая Н., Едилашвили Л., Хомасуридзе Х., Бекая Г. Реакция миомерии крыс в различных фазах эстрального цикла на действие пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP). *Известия АН Грузии, Серия Биологическая А.* 2004; 30 (1): 55-63.
3. Григорашвили Е., Хомасуридзе Х., Мамамтавиришвили И., Кинтрая Н., Бекая Г. Ингибирование сократительной активности миомерии крыс пептидом, связанным с геном кальцитонина. *Georgian Medical News* 2003; 11 (104): 78-82.
4. Мамамтавиришвили И. Роль нейропептидов и катехоламинов в механизмах регуляции сократительной активности матки при беременности и родах у человека. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. 1995.
5. Barber A, Robson SC, Lyall F. Hemoxygenase and nitric oxide synthase do not maintain human uterine quiescence during pregnancy. *Am J Pathol* 1999; 155:831-840.
6. Boyle MB, Azhderian EM, MacLusky NJ, Naftolin F, Kaczmarek LK. Xenopus oocytes injected with rat uterine RNA express very slowly activating potassium currents. *Science* 1987; 235(4793):1221-4.
7. Chan K.K., Robinson G., Pipkin F. Differential sensitivity of human nonpregnant and pregnant myometrium to calcitonin gene-related peptide. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1997; 4: 15-21.
8. Chatterjee S, Gangula PR, Dong YL, and Yallampalli C. Immunocytochemical localization of nitric oxide synthase-III in reproductive organs of female rats during the oestrous cycle. *Histochem J* 1996; 28: 715-723.
9. Fang L.B. Nowicki, and C. Yallampalli Differential expression of uterine NO in pregnant and nonpregnant rats with intrauterine bacterial infection *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2001; 280: 1356 - 1363.
10. Fang L, Nowicki BJ, Dong YL, and Yallampalli C. Localized increase in nitric oxide production and the expression of nitric oxide synthase isoforms in rat uterus with experimental intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181: 601-609.

11. Figueroa JP and Massmann GA. Estrogen increases nitric oxide synthase activity in the uterus of nonpregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 1539–1545.

12. Gangula P.R., Supowit S.C., Wimalawansa S.J., DiPette D.J., Yallampalli C. Calcitonin gene-related peptide is a depressor in NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension during pregnancy. *Hypertension* 1997; 29: 248–253.

13. Garfield RE., Beier S. Increased myometrial responsiveness to oxytocin during term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(2): 454-61.

14. Haase EB, Buchman J, Tietz AE, and Schramm LP. Pregnancy-induced uterine neuronal degeneration in the rat. *Cell Tissue Res.* 1997; 288: 293–306.

15. Hogan B., Beddington R., Costantini F., Lasi E. Manipulation of mouse embryo. Cold Spring Harbor. N.Y.: 1994; 1-497.

16. Hsu CD, Meaddough E, Lu LC, Chelouche A, Liang RI, Copel JA, and Parkash V. Immunohistochemical localization of inducible nitric oxide synthase on human fetal amnion in intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 179: 1271–1274.

17. Huang PL, Dawson TM, Brecht DS, Snyder SH, Fishman MC. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 1993; 75:1273–1286.

18. Huszar GB, Walsh MP. Relationship between myometrial and cervical calcitonin gene-related peptide receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 123: 756-762.

19. Khorram O, Garthwaite M, Magness RR. Endometrial and myometrial expression of nitric oxide synthase isoforms in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2226–2232.

20. Kintraia P., Mamamtavrisvili I., Mikeladze D. Study the uterine peptides in the dynamics of pregnancy and labour. *Recent Progress in Perinatal Medicine.* Budapest: 1987; V; 275-280.

21. Kintraia P., Mamamtavrisvili I., Mikeladze D. Variation of catecholamines and some neuropeptide contents in uterus of pregnancy and labour. *Recent Progress in Perinatal Medicine.* Budapest: 1993; III; 25-30.

22. Naghashpour M, Dahl G. Sensitivity of myometrium to CGRP varies during mouse estrous cycle and in response to progesterone. *Am J Physiol* 2000; 278:561–569.

23. Naghashpour M, Rosenblatt MI, Dickerson IM, and Dahl GP. Inhibitory effect of calcitonin gene-related peptide on myometrial contractility is diminished at parturition. *Endocrinology* 1997; 138: 4207–4214.

24. Nowicki B, Fang L, Singhal J, Nowicki S, Yallampalli C. Lethal outcome of uterine infection in pregnant but not in non-pregnant rats and increased death rate with inhibition of nitric oxide. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 309–312.

25. Nowicki B, Martens M, Hart A, and Nowicki S. Gestational age-dependent distribution of *Escherichia coli* fimbriae in pregnant patients with pyelonephritis. *Ann NY Acad Sci* 1994; 730: 290–291.

26. Riemer RK, Buscher C, Bansal RK, Black SM, He Y, and Natuzzi ES. Increased expression of nitric oxide synthase in the myometrium of the pregnant rat uterus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997; 272: 1008–1015.

27. Samuelson UE, Dalsgaard CJ, Lundberg JM, and Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide inhibits spontaneous contractions in human uterus and fallopian tube. *Neurosci Lett.* 1985; 62: 225–230.

28. Sato S, Hayashi RH, Garfield RE. Mechanical responses of the rat uterus, cervix, and bladder to stimulation of hypogastric and pelvic nerves in vivo. *Biol Reprod.* 1989; 40: 209–219.

29. Shew RL, Papka RE, McNeill DL, and Yee JA. NADPHdiaphorase- positive nerves and the role of nitric oxide in CGRP relaxation of uterine contraction. *Peptides* 1993; 14: 637–641.

30. Tritthart HA, Mahner W, Fleischhacker A, and Adelwohrer N.

Potassium channels and modulating factors of channel functions in the human myometrium. *Z Kardiol* 1992; 80: 29–33.

31. Werner ER, Schmid M, Werner-Felmayer G, Mayer B, Wachter H. Synthesis and characterization of 3H-labelled tetrahydrobiopterin. *Biochem J.* 1994; 304 (Pt 1): 189-93.

32. Word R.A., Trudy L. Cornwell Regulation of cGMP-induced relaxation and cGMP-dependent protein kinase in rat myometrium during pregnancy *Am J Physiol Cell Physiol.* 1998; 274: 748 - 756.

33. Yallampalli C, Dong YL, Gangula PR, and Fang L. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Invest.*1998; 5: 58–67.

34. Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, and Garfield RE. An L-arginine: nitric oxide-cGMP system exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:175–85.

35. Yu W, Dahl G, and Werner R. The connexin43 gene is responsive to oestrogen. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1994; 255: 125–132.

SUMMARY

MAIN FACTORS DETERMINING THE FUNCTIONAL STATE OF PREGNANT RAT'S UTERUS

Khomasuridze Kh., Bekaia T., Bekaia G.

Tbilisi Medical Academy

In a review article the authors based on the analysis of the literature, conclude that the Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) inhibits myometrial contractility at the background of the nonselective Nitric Oxide Synthase inhibitor (L-NAME) action. Along with this, there are evidences that in NOS-deficient rats the process of pregnancy proceeds normally. Thus, literature data indicate that CGRP, independently of Nitric Oxide is included in the myometrium relaxing system, which of course does not exclude its joint action with both Nitric Oxide and other relaxing factors. Moreover, according to our data L-Arginine, causes complete inhibition of spontaneous contractile activity of the rats' myometrial strips, but the administration of L-NAME, eliminates the inhibitory effect - contractile activity was restored.

Key words: nitric oxide, calcitonin gene-related peptide, myometrium, contractile activity, review

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАТКИ БЕРЕМЕННОЙ КРЫСЫ

Хомасуридзе Х.П., Бекая Т.Г., Бекая Г.Л.

Тбилисская медицинская академия

В обзорной статье на основе анализа данных, представленных в научных публикациях, приходят к выводу,

что пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP) ингибирует контрактильную активность миоетрия на фоне действия неселективного ингибитора синтазы оксида азота (L-NAME). Вместе с этим имеются доказательства, что у NOS-дефицитных животных процесс беременности протекает нормально. Таким образом, данные указывают, что CGRP независимо от оксида азота включен в систему релаксации мио-

етрия, что совершенно не исключает его совместного действия как с оксидом азота, так и другими релаксирующими факторами. Более того, согласно нашим данным, L-аргинин полностью ингибирует спонтанную контрактильную активность полоски миоетрия, а добавление L-NAME также полностью устраняет этот ингибирующий эффект – спонтанная контрактильность восстанавливается.

SPATIAL MEMORY FOLLOWING SELECTIVE CHOLINERGIC LESION OF THE NUCLEUS BASALIS MAGNOCELLULARIS

Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Maglakelidze G., Naneishvili T.

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi

The basal forebrain cholinergic system (BFCS) represents the most rostral of all ascending modulatory systems. The nucleus basalis magnocellularis (NBM) of the basal forebrain provides the major cholinergic innervation to the prefrontal, frontal and parietal areas of the cerebral cortex [16]. NBM neurons serve an important function in the modulation of cognitive processes [4,8,10,14].

Experiments on animals have therefore examined the effects of BFCS lesions on spatial learning and memory tasks. These tasks are thought to effectively model the cognitive processes that are usually the first to deteriorate in aged and demented humans [9]. There is growing evidence that implicates the cholinergic NBM in cognitive functions that may be categorized as mnemonic [1,5,23,24]. Similarly, lesions to the medial septum/vertical limb of the diagonal band (MS/VDB; the component of the basal forebrain that projects predominantly to the hippocampus) also impair hippocampal-dependent learning and memory [12].

However, different BFCS lesion experiments have produced seemingly contradictory results. Early experiments predominantly evaluated the effects of nonspecific lesions in the NBM, which damaged cholinergic and noncholinergic neurons, on spatial tasks [13]. Studies using ibotenic acid can be questioned because these lesions are not selective for basal forebrain cholinergic neurons [2]. For example, deficits in memory after basal forebrain lesions with different excitotoxins do not necessarily correlate with the extent of cholinergic damage [7]. As a result, an important tool in this line of investigation has been 192 IgG-saporin, an immunotoxin that produces complete and highly selective lesions of cholinergic neurons [22]. Studies

with this toxin have indicated that the BFCS does not play as central or direct a role in spatial learning and memory as was supposed. Selective cholinergic lesions of either MS/VDB or NBM fail to impair spatial learning in the Morris water maze [21].

The aim of this study was to investigate the modulation of the cognitive function by the cholinergic cells of the NBM and was designed to investigate the role of the NBM cholinergic cells in learning and memory using the immunotoxin 192 IgG-saporin to produce selective lesions of cholinergic NBM neurons.

Materials and methods. A total of 16 male outbred albino rats were used in the present study. The animals were randomly assigned to sham-lesioned (n=8) and NBM 192 IgG-saporin lesioned (n=8) groups.

Rats were anaesthetized with i.p. injection of 4% chloral hydrate (9 ml/kg) and placed in a stereotaxic apparatus with the rat adaptor and lateral bars. All injections of 192 IgG-saporin (1 mg/mL of phosphate-buffered saline, Advanced Targeting System, San Diego, USA) for lesion surgeries or mouse saporin (this product serves as a control for the immunotoxins that use a mouse monoclonal 192 IgG-saporin) for control surgeries were performed stereotaxically through a 1-mL Hamilton microsyringe according to the atlas of Paxinos and Watson [18] bilaterally (0.2 µl per side, 0,05 µl/min) into the NBM: AP -(1,3); ML – 2,5; DV – 7,7. The needle was left in place for an additional 9 min after completion of the injection, to allow the toxin to diffuse from the injection site. The locations of the 192 IgG-saporin infusion sites within NBM are shown in fig. 1.

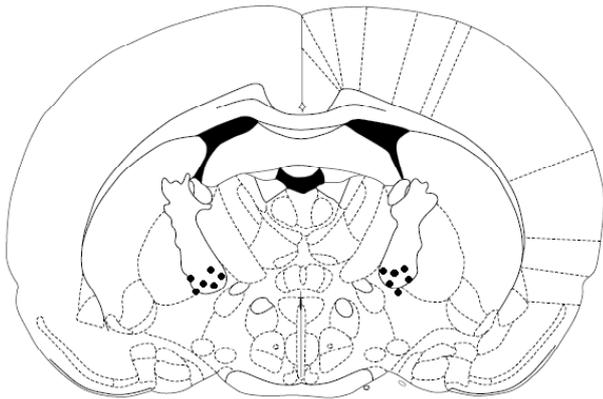


Fig. 1. The locations of the 192 IgG-saporin infusion sites within NBM

* - represents the infusion needle tip loci for a random sample of rats included in the behavioral analysis

The rats were allowed to recover from the surgery for two weeks before starting the behavioral experiments. Animals were tested in a standard Morris water-maze, consisting of a circular tank (1.5-m in diameter and 0.5 m height) filled with opaque (white-colored) water. Escape platform (10 cm in diameter) was located 2 cm beneath the surface on hidden platform training days and raised 2 cm above the water surface on visible platform training days. The room, in which the tank was stationed, had sufficient number of the cues (door, window, furniture, posters on the walls, etc.) in order to provide spatial cues.

The task was adapted from Bizon, at all. [3]. On days 1-9, rats received four trials per day, one from each of four equidistantly located start locations (N, S, E, W). On both visible- and hidden platform days, the rats were placed into the water facing the wall of the maze. The trial ended when the rat climbed on the available platform or until 60 s had elapsed. If a rat could not find the platform after 60 s, it was placed on the platform by the experimenter. Rats were left on the platform for 15 s and were then moved to a holding cage for a 2-min intertrial interval. On days 1 and 2, rats were trained to locate a visible platform in the southeast quadrant of the pool, followed by a third day in which the platform was submerged at the same location. This 3-day sequence was repeated twice on days 4-6 and 7-9 for a total of 36 trials (24 visible and 12 hidden). On day 10, a competition test was given in which the visible platform was moved to the northwest quadrant (opposite to its placement on the training days). Two trials were given with start points equidistant from the two platform locations (SE and NW). Video recordings were analyzed to determine whether rats swam within southeast quadrant before escaping to the visible platform in the northwest quadrant. Tracking the animal movements in water-maze, also collection of other numeric data (time in zone, latency to enter zone, and so on) were made with an aid of

video tracking system. Differences of the escape latency obtained in various groups of animals were evaluated with the Student's *t*-test.

Finally, all rats were killed and brains collected in order to verify lesion sites and lesion effects. The immunotoxin lesions of NBM were verified by observing decreased Acetylcholinesterase (AChE) staining of the PFC slices. PFC AChE is used as a quantitative measure of lesion extent. Immunostaining was run in a random sample of rats from each group (four Sham, four NBM immunotoxin lesioned).

Results and their discussion. Examination of the AChE stained sections showed that after injections of 192 IgG saporin into the NBM, animals exhibited significantly less AChE staining in PFC as compared to sections obtained from sham-operated animals ($P < 0,01$).

The escape latencies for the training trials are shown in Fig.2. The sham-operated rats rapidly learned to escape to the visible platform and reached the 6 s asymptote on day 2. The NBM-lesioned rats were significantly impaired on the first 3 days and improved in their ability to escape to the platform at slower rate. However, they also approached the 6 s asymptote on the fifth day.

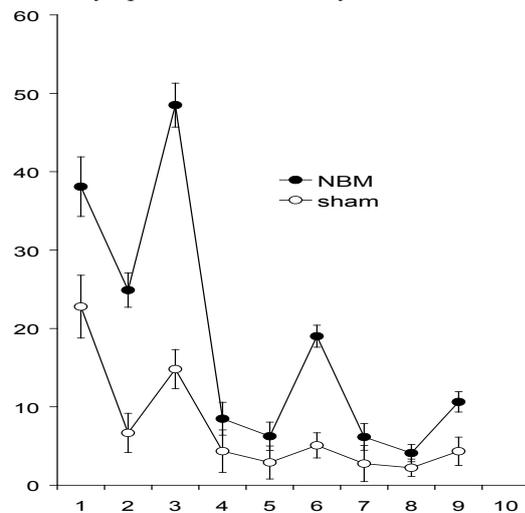


Fig. 2. Water maze acquisition. Mean escape latency for the visible (1,2,4,5,7,8 day) and hidden (3,6,9 day) platform tasks

Although in conditions of visible platform testing, at the days 4, 5, 7 and 8 differences in the platform reaching latency between the animals of different groups were not found, at the days 6 and 9 when testing was performed in conditions of submerged platform, the latency of the platform finding of the NBM-lesioned rats was significantly increased ($P < 0,05$). Thus, the learning was slower in the NBM-lesioned group than in the control group, but there were no obvious differences between the groups in percep-

tion, motivation, or motor abilities that could differentially influence acquisition of task. This fact certifies for deficit of the place learning performance strategy in the NBM-lesioned rats.

The rats' responses in the competition test were classified either as cue or as place, based on the swimming path for those trials. Figure 3 shows the swimming paths from representative cue and place responders.

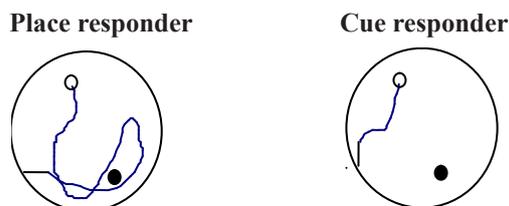


Fig.3. Representative swim path of place and cue responders on the 10th day of the behavioral protocol (competition test). The visible platform is shown in white (top, left). The visible platform, which had been presented the previous nine days of training, is indicated with black (bottom, right)

On the first competition trial, majority of the sham-operated rats used a place strategy: n=7 place, n=1 cue. NBM-lesioned rats used a place as well as cue strategy: n=3 place, n=5 cue. On the second trial, the sham-operated rats continued to use a place strategy: n=6 place, n=2 cue and NBM-lesioned rats used this strategy in 3 trials. Thus, our experiments showed that the sham-operated animals, following poor performance in the first test trial, in the second trial persisted in the strategy chosen during learning the task, and they solved the problem not by the single visual cue but with the strategy of place learning, using the spatial map (the multiple cues in the environment). An overview of the data from both competition trials for each group show that the sham-operated rats in 13 trials out of 16 competition test trial used place strategy and NBM-lesioned ones used this strategy in 6 trials. Decreased place-bias in NBM-lesioned rats compared to the sham-operated rats was significant ($t_d = 2,42, P < 0.02$).

The data obtained in the sham-operated and NBM-lesioned animals in the present study, demonstrate that the choice of strategy in the competition trial is related to performance during training: the rats exhibiting cue strategy (NBM-lesioned) on the competition trial had significantly worse performance during hidden platform training than those (sham-operated) exhibiting a place strategy. Results from the present study clearly demonstrate that decreased place-bias in NBM-lesioned rats compared to the sham-operated rats was significant. The NBM lesioned rats acquired the visible platform version of the water maze task but failed to learn the platform location in space. When the visible platform was moved to a new location they often swam directly to it. These findings suggest that the NBM is essential for accurate spatial learning and suggest its role in

processing information about the spatial environment, but also we can propose, that the behavioral deficits described in the present study is nonmnemonic, possibly caused by deficit in attentional function.

Converging evidence from several sources supports an important role for the basal forebrain cholinergic system in aspects of arousal and attentional function. Stimulation of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) increases processing of behaviorally relevant stimuli [17], and lesions of this area cause slowing of cortical EEG activity [6]. Lesions of the NBM also impair various attentional functions [15,18]. Recent data have reported increases in acetylcholine (ACh) efflux in the medial prefrontal cortex of rats performing both the 5CSRRT [19] and a sustained attentional task [11]. Additional experiments or analysis will be conducted to exclude the possibility that spatial learning impairments observed following NBM cholinergic lesions were the result of either attention deficits or more generalized learning impairments.

Acknowledgement. The designated project has been fulfilled by financial support of Georgian National Science Foundation (Grant #GNSF/ST06/6-062). Any idea in this publication is possessed by the author and may not represent the opinion of Georgian National Science Foundation itself.

REFERENCES

1. Baldi E., Mariottini C., Bucherelli C. The role of the nucleus basalis magnocellularis in fear conditioning consolidation in the rat. *Learn Mem.* 2007; 14 (12): 855-60.
2. Baxter, M.G. and Murg, S.L. 2002. The basal forebrain cholinergic system and memory: Beware of dogma. In *Neuropsychology of memory*. Eds. Squire L.R., Schacter D.L. 3rd ed. Guilford Press, New York: 425-436.
3. Bizon J.L., Han J.S., Hudon C., Gallagher M. Effects of hippocampal cholinergic deafferentation on learning strategy selection in a visible platform version of the water maze. *Hippocampus* 2003; 13: 676-684.
4. Cabrera SM, Chavez CM, Corley SR, Kitto MR, Butt AE. Selective lesions of the nucleus basalis magnocellularis impair cognitive flexibility. *Behav Neurosci.* 2006; 120(2): 298-306.
5. Chudasama Y., Dalley J.W., Nathwani F., Bouger P., Robbins T.W. Cholinergic modulation of visual attention and working memory: Dissociable effects of basal forebrain 192-IgG-saporin lesions and intraprefrontal infusions of scopolamine. *Learn. Mem.* 2004; 11:78-86.
6. Detari L. Tonic and phasic influence of basal forebrain unit activity on the cortical EEG. *Behav Brain Res* 2000; 115:159-170.
7. Dunnett S.B., Everitt B.J. Robbins T.W. The basal forebrain-cortical cholinergic system: Interpreting the functional consequences of excitotoxic lesions. *Trends Neurosci.* 1991; 14:494-501.
8. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. *Ann. Rev. Psychol.* 1997;48: 649-684.
9. Gallagher M., Pelleymounter M.A. Spatial learning deficits in old rats: A model for memory decline in the aged. *Neurobiol. Aging* 1988; 9:549-556.
10. Gold P.E. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2003;80:194-210.

11. Himmelheber A-M, Sarter M, Bruno JP. Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. *Cogn Brain Res* 2000; 9:313-325.
12. Kelsey J.E., Vargas H. Medial septal lesions disrupt spatial, but not nonspatial, working memory in rats. *Behavioral Neuroscience* 1993; 107(4); 565-574.
13. Langlais P.J., Connor D.J., Thal L. Comparison of the effects of single and combined neurotoxic lesions of the nucleus basalis magnocellularis and dorsal noradrenergic bundle on learning and memory in the rat. *Behav. Brain Res.* 1993;54:81-90.
14. McGaughy J., Dalley J.W., Morrison C.H., Everitt B.J., Robbins T.W. Selective behavioral and neurochemical effects of cholinergic lesions produced by intrabasalis infusions of 192 IgG-saporin on attentional performance in a five-choice serial reaction time task. *J. Neurosci.* 2002; 22:1905-1913.
15. McGaughy J, Kaiser T, Sarter M. Behavioral vigilance following infusions of 192 IgG-saporin into the basal forebrain: selectivity of the behavioral impairment and relation to cortical AChE-positive fiber density. *Behav Neurosci* 1996; 110:247-265.
16. Mesulam M.M., Mufson E.J., Wainer B.H., Levey A.I. Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 1983;10:1185-1201.
17. Metherate R, Ashe JH. Nucleus basalis stimulation facilitates thalamocortical synaptic transmission in the rat auditory cortex. *Synapse* 1993;14:132-14.
18. Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW. AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. *J Neurosci* 1994; 14:2313-2326.
19. Pasetti F, Dalley JW, O'Connell MT, Everitt BJ, Robbins TW. Increased acetylcholine release in the rat medial prefrontal cortex during performance of a visual attentional task. *Eur J Neurosci* 2000; 12:3051-3058.
20. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego: 1998.
21. Torres E.M., Perry T.A., Blokland A., Wilkinson L.S., Wiley R.G., Lappi D.A., Dunnett S.B. Behavioural, histochemical and biochemical consequences of selective immunolesions in discrete regions of the basal forebrain cholinergic system. *Neuroscience* 1994; 63:95-122.
22. Wiley R.G., Oelmann T.N., Lappi D.A. Immunolesioning: Selective destruction of neurons using immunotoxin to rat NGF receptor. *Brain Res.* 1991; 562:149-153.
23. Wilson WL, Munn C, Ross RC, Harding JW, Wright JW. The role of the AT4 and cholinergic systems in Nucleus Basalis Magnocellularis (NBM): effects on spatial memory. *Brain Res*, 2009; 26 (1272): 25-31.
24. Winters B.D., Bussey T.J. Removal of cholinergic input to perirhinal cortex disrupts object recognition but not spatial working memory in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2005;21:2263-2270.

SUMMARY

SPATIAL MEMORY FOLLOWING SELECTIVE CHOLINERGIC LESION OF THE NUCLEUS BASALIS MAGNOCELLULARIS

Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Maglakelidze G., Naneishvili T.

I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi

The aim of this study was to investigate the modulation of the cognitive function by the cholinergic cells of the

nucleus basalis magnocellularis (NBM) and was designed to investigate the role of the NBM cholinergic cells in learning and memory using the immunotoxin 192 IgG-saporin to produce selective lesions of cholinergic NBM neurons. A total of 16 male outbred albino rats were used in the present study to investigate the ability of sham-operated and NBM immunotoxin lesioned rats to learn the location of a visible, as well as submerged platform in a water maze. Examination of the AChE stained sections showed that after injections of 192 IgG saporin into the NBM, animals exhibited significantly less AChE staining in PFC as compared to sections obtained from sham-operated animals. An overview of the data from both competition trials for each group show that the sham-operated rats in 13 trials out of 16 competition test trial used place strategy and NBM-lesioned ones used this strategy in 6 trials. Decreased place-bias in NBM-lesioned rats compared to the sham-operated rats was significant ($t_d = 2,42, P < 0.02$). The data obtained in the sham-operated and NBM-lesioned animals in the present study, demonstrate that the choice of strategy in the competition trial is related to performance during training: the rats exhibiting cue strategy (NBM-lesioned) on the competition trial had significantly worse performance during hidden platform training than those (sham-operated) exhibiting a place strategy. These findings suggest that the NBM is essential for accurate spatial learning and suggest its role in processing information about the spatial environment, but also we can propose, that the behavioral deficits described in the present study is nonmnemonic, possibly caused by deficit in attentional function.

Key words: cholinergic cells of the nucleus basalis magnocellularis, Nucleus basalis magnocellularis, learning and memory, 192 IgG-saporin, Morris water maze.

РЕЗЮМЕ

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ПАМЯТЬ ПОСЛЕ СЕЛЕКТИВНОГО ХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ БАЗАЛЬНОГО КРУПНОКЛЕТОЧНОГО ЯДРА

Дашниани М.Г., Бурджанадзе М.А., Беселия Г.В., Маглакелидзе Г.А., Нанейшвили Т.Л.

Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси

В данной работе у крыс с селективным повреждением холинэргических нейронов базального крупноклеточного ядра (БКЯ) и ложноперирированных (контрольных) животных в условиях бассейна Морриса исследовалась способность обучения местонахождения видимой, а также погруженной в непрозрачную воду платформы. Стратегия выполнения задачи определялась в тестовых пробах в зависимости от траектории плавания. Оказалось, что в тестовых пробах ($n=16$), когда предоставлялся выбор ответа между приобретенной

ранее пространственной локализацией платформы и видимой платформой, представленной на противоположной стороне бассейна, контрольные животные направлялись в сторону старого местонахождения платформы, а с повреждением БКЯ в тестовых пробах чаще направлялись к видимой платформе. Оказалось, что во время тренировочных проб контрольные животные, по сравнению с животными с повреждением БКЯ, более аккуратны в поисках невидимой платформы, что служит дополнительным доказательством более эффективного применения ими стратегии обучения места

(Place learning). Полученные данные подтверждают, что при повреждении холинэргических нейронов БКЯ, зависимость поведения от пространственной информации уменьшается и увеличивается реагирование на подкрепленный сигнал. Полученные результаты дают основание предполагать, что холинэргические нейроны БКЯ необходимы для пространственного обучения и принимают участие в обработке пространственной информации окружающей среды, однако, наблюдаемые поведенческие изменения также могут быть обусловлены дефицитом внимания.

SLEEP-WAKING BEHAVIOR FOLLOWING A LESION IN THE MEDIAN PREOPTIC NUCLEUS IN THE RAT

Lortkipanidze¹ N., Chidjavadze¹ E., Oniani¹ N., Darchia¹ N., Gvilia^{1,2} I.

¹I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia; ²I. Chavchavadze State University, Tbilisi, Georgia

At present, most evidence supports a view that hypnogenic structures are mainly located in the preoptic area of the hypothalamus [5,10,12,13]. Lesions of this area induce significant sleep loss and reduce sleep intensity, while electrical, thermal or chemical stimulation of the preoptic area can be sleep-promoting [5,12,13]. After preoptic area lesions that resulted in partial sleep loss, implantation of healthy fetal preoptic area tissue into the lesion site promoted recovery of normal sleep [12].

Sleep-active neurons are located in several subregions of the preoptic area, occurring with high density in the ventrolateral preoptic area (vlPOA) and the median preoptic nucleus (MnPN). The number of Fos-immunoreactive neurons in the MnPN and the vlPOA are positively correlated with the amount of preceding sleep [1]. Also, majority of neurons recorded in these two nuclei exhibit elevated discharge rates during sleep compared to waking [4,11,12]. Neurons in the vlPOA contain the inhibitory neuromodulator, galanin, and the inhibitory neurotransmitter, GABA [4]. A majority of MnPN neurons activated during sleep also contain GABA [4]. Anatomical tracer studies reveal projections from the vlPOA and MnPN to multiple arousal-regulatory systems in the posterior and lateral hypothalamus and the rostral brainstem [7,9,14-16]. Therefore, cumulative evidence indicates that preoptic area neurons function to promote sleep onset and sleep maintenance by inhibitory modulation of multiple arousal systems. Recent studies, which

employed immunostaining for c-Fos protein, provided evidence that activation of subsets of MnPN neurons is strongly correlated with the level of sleep need, and defined a role for MnPN GABAergic neurons in the homeostatic aspects of sleep regulation [3,4]. In the present study, we examined the effects of MnPN electrolytic lesions on the sleep-waking behavior in the rat.

Experiments were performed on adult Mongrel albino male rats (n=14), weighing 280-320g at the beginning of the experiments. The animals were housed individually and acclimated to a 12-h light/dark cycle (lights-on at 09:00 AM). Food and water was freely available. Under ketamine anesthesia (80 mg/kg, IP), rats were implanted with cortical EEG and dorsal neck EMG electrodes for assessment of sleep-wakefulness states in the condition of chronic experiment, and with a bipolar electrode for MnPN electrolytic lesions (AP: 0.0-0.11; L: 0.0; H: 6.5). On the 6th–10th days following surgery, animals were adapted to the recording environment. To determine a post-surgery stabilization of the sleep-wakefulness cycle, on the 11th day post-surgery, all rats were subjected to a 24 hours baseline EEG/EMG recording and then assigned to two groups. On the 12th day post-surgery, a group of rats (n=7) was subjected to the MnPN lesion (parameters for electrolytic lesion were 0,1mA within 20 sec). The tracks of the lesion electrodes were identified histologically (Fig. 1).

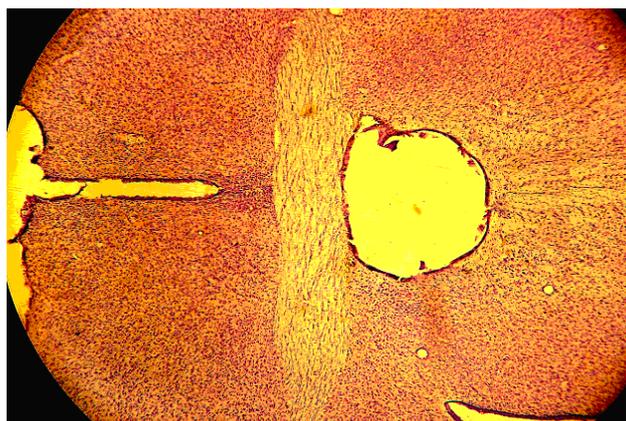


Fig. 1. A photomicrograph illustrating electrolytic lesion of the caudal-dorsal portion of the MnPN. The MnPN is visualized by Nissl staining. Magnification: 10×5

MnPN-lesion rats were recorded for spontaneous sleep on the third, seventh and fourteenth days following the lesion procedure. The other group of rats (n=7) was assigned to the same schedule of sleep recordings in intact condition. Following the completion of all above experiments, animals were deeply anaesthetized (pentobarbital, 100 mg/kg, i.p.) and perfused transcardially.

Sleep-wakefulness states of the rats were determined by an experienced scorer on the basis of the predominate state within each 10s epoch. Wakefulness was defined by the presence of low-amplitude and high-frequency EEG activity combined with elevated neck muscle tone. Non-REM sleep consisted of a high-amplitude slow-wave EEG together with a low-EMG tone relative to wakefulness. REM sleep was identified by the presence of a moderate-amplitude EEG with dominant theta-frequency activity coupled with minimal neck EMG tonus except for occasional brief twitches. All results are reported as mean ± SEM. Differences in sleep-wake stage values and the frequency and mean durations of REM sleep episodes between the control and MnPN-lesion rats were assessed with an unpaired t test.

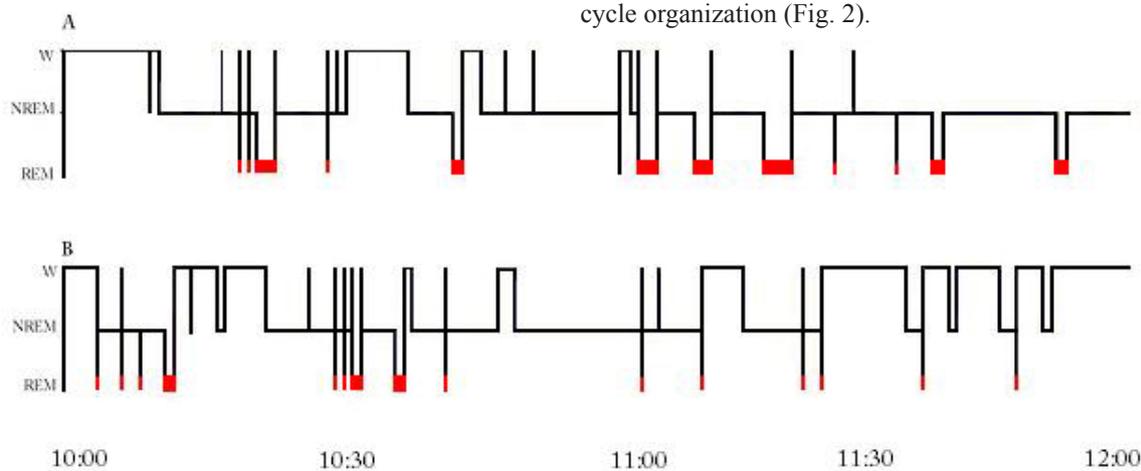
Control and MnPN-lesion rats recovered from surgery within the same time period. Both groups of animals looked healthy, ate and drunk in a normal manner. Table presents the mean time (in minutes) spent in different sleep-wakefulness stages for the rats that were allowed 4h spontaneous sleep and waking (at ZT1-5) in intact/control condition and on the 7th day following the MnPN-lesion. As shown, the MnPN-lesion rats had significantly lower amounts of both REM (13.3±2.0; P=0.002) and NREM (116.2±7.4; P=0.001) sleep.

Table. Time spent in wakefulness, NREM sleep and REM sleep for spontaneously sleeping rats, in different experimental conditions

Sleep-Wakefulness Stages	Control Rats (n=4)	MnPN-lesion rats (n=4)
Wakefulness (min)	40.8±4.9 (SE)	110.5±7.2 (SE)**; P=0.002
NREM sleep (min)	155.4±4.1	116.2±7.4**; P=0.001
REM sleep (min)	43.8±2.1	13.3±2.0**; P=0.002

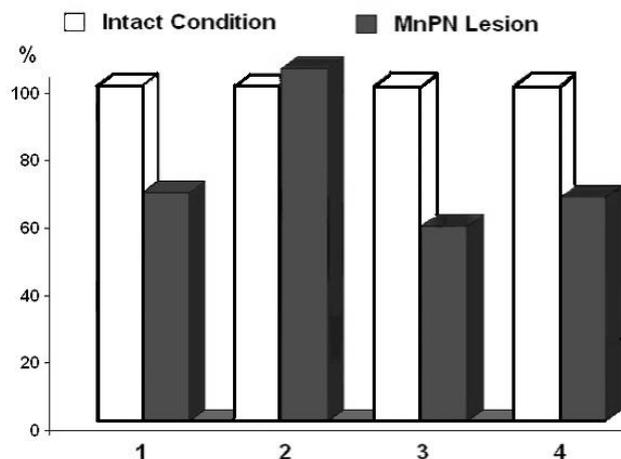
Wakefulness, NREM sleep and REM sleep amounts were calculated for a 4 h recording period (ZT1-5) and were examined across the groups by unpaired t test. Significant

effect of the experimental condition was revealed for all three sleep-wakefulness states. The control and the MnPN-lesion rats exhibited different profiles of sleep-wakefulness cycle organization (Fig. 2).



A, Control and B, MnPN-Lesion rats. W –Waking; NREM –NonREM Sleep. As shown, the MnPN-Lesion rat revealed more fragmented sleep pattern, compared to the control/intact animals
Fig. 2. Examples of spontaneous sleep-wakefulness cycle architecture during the light period (ZT1-3) in representative animals

Fig. 3 compares the total amount, the frequency and mean duration of REM sleep episodes for the rats that were allowed 4 h spontaneous sleep and waking (ZT1-5) in intact condition and on the 7th day following the MnPN-lesion. MnPN-lesion rats (n=4) manifested a significantly lower mean REM sleep percentage ($5.5 \pm 1.8\%$; $P=0.002$), compared to control (n=4) animals ($18.2 \pm 2.3\%$). Rats exhibiting comparatively low percentage of REM sleep had significantly lower numbers of full-length REM sleep episodes (11 ± 0.8 ; $P<0.001$), compared with the other group (19 ± 0.6), whereas total numbers of full-length and aborted REM sleep episodes did not differ between the two groups. Mean duration of full-length REM sleep episodes in the MnPN-lesion rats was significantly lower ($1.1 \text{ min} \pm 0.1$; $P<0.001$), compared to the control animals ($1.8 \text{ min} \pm 0.11$).



1 – Percentage of REM sleep time calculated out of the total 4h-recording time. 2 – Mean numbers of all (full length and aborted) REM sleep bouts. 3 – Mean numbers of full length REM sleep bouts. 4 – Mean durations of full length REM sleep bouts

Fig. 3. Percentage of time spent in REM sleep and mean numbers and mean durations of REM sleep bouts for spontaneously sleeping rats in intact and MnPN lesion conditions

Analysis of the physiological measures for sleep and wakefulness allowed assessing of whether or not an electrolytic lesion of the MnPN, in this study, affected the baseline organization of sleep-waking behavior in the rat. We report for the first time that a local lesion in the caudal-dorsal portion of the MnPN in rats causes significant changes in sleep-wakefulness organization of the animal, whereas the health status of the animals is not affected. MnPN-lesion rats exhibited significantly higher amount of wakefulness and lower total sleep time, compared to control animals. In the lesion condition, both NREM sleep and REM sleep total durations were significantly reduced compared to the control condition. MnPN-lesion rats exhibited significantly lower numbers and reduced mean duration of full-length REM sleep episodes. Also, MnPN-lesion rats revealed a

fragmented pattern of sleep; sleep episodes were frequently interrupted by either comparatively short or longer episodes of wakefulness. These findings suggest that a subset of neurons in caudal-dorsal portion of the MnPN is involved in sleep regulation. A technical limitation of our study was the use of the method of electrolytic lesion of a brain structure.

Previous studies, which employed immunostaining for c-Fos protein, provided evidence that activation of subsets of MnPN neurons is strongly correlated with the level of sleep need [2-4]. There are no published data on sleep-related activation of the neurons in the caudal-dorsal MnPN, but, this area stands out as an aggregation of c-fos-immunoreactive neurons right after spontaneous sleep and sleep deprivation during the height of the sleep cycle (unpublished data). Based on our present findings, we hypothesize that the activity of a subset of neurons in the caudal-dorsal portion of the MnPN is strongly related to REM sleep regulation. This hypothesis is supported by recent findings that the activity of a subset of MnPN neurons is related to the need for REM sleep [3]. These neurons may constitute part of the forebrain circuitry involved in the homeostatic regulation of REM sleep. Ongoing experiments in our Lab. are examining homeostatic responses to sleep deprivation in the condition of a lesion in this particular portion of the MnPN. Preliminary data suggest that MnPN-lesion rats reveal less prominent homeostatic responses to sleep deprivation.

Acknowledgement. Georgian National Science Foundation funded this study, GNSF/ST07/6-219.

REFERENCES

1. Gong H, McGinty D, Guzman-Marin R, Chew KT, Stewart D, Szymusiak R. Activation of c-fos in GABAergic neurons in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *Jphysiol (Lond)* 2004; 556:935-946.
2. Gvilia I, Angara C, McGinty D, Szymusiak R. Different neuronal populations of the rat median preoptic nucleus express c-fos during sleep and in response to hypertonic saline or angiotensin-II. *J Physiol (Lond)* 2005; 569(Pt 2):587-99.
3. Gvilia I, Xu F, McGinty D and Szymusiak R. Homeostatic regulation of sleep: role for preoptic area neurons. *J Neuroscience* 2006; 26(37):9426-33.
4. Gvilia I, Turner A, McGinty D, Szymusiak R (2006a) Preoptic area neurons and the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *J Neuroscience* 2006; 26(11): 3037-3044.
5. Gvilia I and Szymusiak R. *Current Advances in Sleep Biology: Regulation and Function*. NY. Publisher: Nova Science Publishers. Inc. Editor: M. Frank 2009.
6. Kumar S, Szymusiak R, Bashir T, Suntsova N, Rai S, McGinty D, Alam MN. Inactivation of Median Preoptic Nucleus causes c-Fos expression in hypocretin- and serotonin-containing neurons in anesthetized rat. *Brain Res* 2007; 1234:66-77.
7. Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci* 2006; 26:193-202.

8. McGinty D, Gong H, Suntsova N, Alam MN, Methippara M, Guzman-Marin R, Szymusiak R. Sleep-promoting functions of the hypothalamic median preoptic nucleus: inhibition of arousal systems. *Arch Ital Biol.* 2004; 142(4):501-9.
9. Methippara MM, Alam MN, Kumar S, Bashir T, Szymusiak R, McGinty D. Administration of the protein synthesis inhibitor, anisomycin, has distinct sleep-promoting effect in lateral preoptic and perifornical hypothalamic sites in rats. *Neuroscience* 2008; 151(1):1-11.
10. Saper C, Cano G, Scammell T. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *J Comp Neurol.* 2005; 493(1):92-8.
11. Suntsova N, Guzman-Marin R, Kumar S, Alam MN, Szymusiak R, McGinty D (2007) The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J Neurosci.* 2007; 27(7):1616-30.
12. Szymusiak R, Gvilia I and McGinty D. Hypothalamic control of sleep. *Sleep Medicine* 2007; 8:291-301.
13. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:275-86.
14. Uschakov A, Gong H, McGinty D, Szymusiak R. Sleep-active neurons in the preoptic area project to the hypothalamic paraventricular nucleus and perifornical lateral hypothalamus. *Eur J Neurosci.* 2006; 23(12):3284-96.
15. Uschakov A, Gong H, McGinty D, Szymusiak R. Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience.* 2007; 150(1):104-20.
16. Yoshida K, McCormack S, Espana R, Crocker A, Scammell T. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol* 2006; 494: 845-861.

SUMMARY

SLEEP-WAKING BEHAVIOR FOLLOWING A LESION IN THE MEDIAN PREOPTIC NUCLEUS IN THE RAT

Lortkipanidze¹ N., Chidjavadze¹ E., Oniani¹ N., Darchia¹ N., Gvilia^{1,2} I.

¹I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia; ²I. Chavchavadze State University, Tbilisi, Georgia

Hypnogenic structures are mainly located in the preoptic area of the hypothalamus. The number of Fos-immunoreactive neurons in the ventrolateral preoptic area (vlPOA) and in the median preoptic nucleus (MnPN) is positively correlated with the amount of preceding sleep. Majority of neurons recorded in these nuclei exhibit elevated discharge rates during sleep. Present study examined the effects of MnPN electrolytic lesion on the sleep-waking behavior in the rat. Experiments were performed on adult Mongrel albino male rats. Rats were implanted with EEG/EMG electrodes and with an electrode for MnPN lesion. Following a post-surgery recovery, rats were adapted to

the recording environment, recorded for a baseline sleep-wakefulness cycle and then assigned to two groups. One group of rats was subjected to MnPN lesion and recorded for spontaneous sleep on the third, seventh and fourteenth days following the lesion procedure. Other rats served as a control group. The control and the MnPN-lesion rats exhibited different profiles of sleep-wakefulness organization. MnPN-lesion rats had significantly higher amounts of wakefulness and lower amounts of sleep, compared to control animals. Our findings support a view that the activity of a subset of MnPN neurons is strongly related to sleep regulation.

Key words: hypothalamus, lesion, sleep and wakefulness.

РЕЗЮМЕ

СОН И БОДРСТВОВАНИЕ КРЫС НА ФОНЕ РАЗРУШЕНИЯ СЕРЕДИННОГО ПРЕОПТИЧЕСКОГО ЯДРА

Лорткипанидзе¹ Н.Д., Чиджавадзе¹ Е.О., Ониани¹ Н.Т., Дарчия¹ Н.Д., Гвилия^{1,2} И.Д.

¹Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия; ²Государственный университет им. И. Чавчавадзе, Тбилиси, Грузия

Гипногенные структуры головного мозга локализованы, в основном, в преоптической области гипоталамуса. Число Fos-иммунореактивных нейронов в вентролатеральной преоптической области (VLPO) и в срединном преоптическом ядре (MnPN) позитивно коррелирует с объемом предшествующего сна. Большинство нейронов, регистрируемых в этих ядрах, разряжаются с высокой частотой именно во время сна, а не бодрствования. В представленной работе исследованы эффекты электролитического разрушения MnPN на организацию цикла бодрствование-сон (ЦБС) крыс. Эксперименты поставлены на самцах беспородных крыс. Животным имплантировали EEG/EMG электроды и электрод для разрушения MnPN. После пост-операционной реабилитации, крыс адаптировали к экспериментальным условиям и регистрировали их фоновый ЦБС. Затем, часть животных подвергали электролитическому разрушению MnPN, тогда как другая часть крыс служила контролем. Крысы как контрольные, так и MnPN-разрушенные проявляли разные профили организации ЦБС. Эффект повреждения MnPN выразился в значительном увеличении объема бодрствования и в сокращении сна. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что функционирование определенной популяции нейронов MnPN связана с регуляцией сна.

EFFECTS OF DIUMANCAL AND DECURCINOL ON 5-HYDROXYTRYPTAMINE LEVEL IN RAT BRAIN

Abdullayeva R., Ganiyev M., Asmetov V.

Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The study of psychotropic effects of calcium channel antagonists (CCAs) is one of the priorities of current psychopharmacology. CCAs action spectrum and mode of action to synaptic transmission resemble classic psychotropic agents. Experimental and clinical investigations show that CCAs have marked psychotropic properties. The profile of their central activity is unique and spans a wide range of effects [7].

It is known that the neuroactive endogenous substance such as mediators, modulators and hormones which take great role in the pathogenesis of depressive disorders use calcium ions as intracellular second messengers. So, calcium transmission is thought to play a great role in the pathogenesis of depression.

At the same time, there is a large amount of contradictory information and conflicting data about antidepressant property of calcium antagonists. The scientific publications state the role of calcium ions in the mechanism of affective disorders and confirm antidepressant effects of CCAs [3].

It has been suggested that antidepressant activity of CCAs is associated with blocking of Ca⁺⁺ calmodulin – NOS guanyl cyclase pathway. Interruption of the Ca²⁺-calmodulin-NOS guanylyl cyclase subcellular signaling pathway at any point produces antidepressant-like effects [6]. Certain scientific studies state that the electroencephalographic waves registered during administration of nimodipine, a dihydropyridine derivative, resemble the effect of classic antidepressants such as imipramine and fluvoxamine. The antidepressant properties of calcium antagonists were also established during ethological studies [4]. Administration of nifedipin during the forced swim test (Porsolt test), the most used and informative method for clarifying antidepressant properties, shows the effects similar to the effects of imipramine, desimipramine, which are classical tricyclic antidepressants and agonists of 5-HT 1A receptors 8 OH-DPAT. Indicated above justifies and stimulates extension of scientific research for investigation of new CCAs as possible antidepressants.

Taking into consideration the above mentioned facts the study of possible antidepressant activity of putative new generation calcium antagonists, 2H 1 benzopyrane di-ion derivatives – diumancal and decurcinol, is of a great scientific interest. Diumancal is 7,7-ethylendioxy 2 H benzopyron 2,2 di-ion by chemical structure and is used with

success as anti-anginal, anti-ischemic and anti-arrhythmic drug in cardiologic practice. Other investigated calcium-channel blocker is decurcinol (2,2-dimethyl-3-oxy-3,4-dihydroprano5,6: 6, 7-coumarin) which is extracted from the roots of *Ceceli Grandvittatun*, endemic to the region [1].

Previous studies have shown that 2H 1 benzopyrane 2-on derivatives diumancal and decurcinol in low doses prevented clonidine-induced sedation, which gives an opportunity to think that these compounds possess possible antidepressant activity [2]. It is known that clonidine in low doses has high affinity to presynaptic α_2 adrenoreceptors and causes depression of noradrenergic system which results in depressive symptoms such as decrease of motor activity, hypothermia, synchronization on encephalogram. Well known antidepressants also partly prevent clonidine-induced depression. In our initial studies [2,3], diumancal in 0,1 mg/kg doses slightly reduced the clonidine-induced hypo-activity and sedation in rats. This effect was more remarkable in horizontal and vertical reactions. Low doses of diumancal restored the activity of horizontal and vertical reactions by 1.3 ($p < 0,005$) and 1.5 ($p < 0,05$) times accordingly. There were no any statistically significant changes in defecation, grooming and searching components of behavioral reactions. Decurcinol in 1mg/kg dose produced similar effects as diumancal in 0.1 mg/kg dose, but its effect was weaker and less remarkable.

In view of potential antidepressive activity the main purpose of the present study is the analysis of the effects of diumancal and decurcinol on neuromediator processes and the role of serotonergic system in the mechanism of action of these compounds.

In an attempt to elucidate if changes in serotonin levels were involved in the putative antidepressive action of diumancal and decurcinol reported in previous preclinical studies, monoamines concentrations in three brain structures (striatum, frontal cortex and hypothalamus) were quantified.

Material and methods. Neurochemical studies were performed on 63 male adult white rats with the weight of 180-200 g.

Diumancal, decurcinol and verapamile were prepared ex tempore as suspension in isotonic saline solution by addition of Twin-80 and administered intraperitoneally.

Diumancal was administrated in 0.1 mg/kg and 1 mg/kg; decurcinol in 1 mg/kg and 10 mg/kg, and for comparison verapamil, a classic calcium antaonist, in 2 mg/kg and 15 mg/kg doses.

All chemicals used were of the highest quality available.

5- Hydroxytryptamin (5- HT) concentrations were determined in discrete brain areas after one-time intraperitoneal administration of diumancal, decurcinol and verapamil in rats and were compared with control animals.

For measurement of 5-HT in brain tissue the single-step method offered by B.M. Kogan and N.V. Nechaev was used [2]. In order to avoid the effects of circadian rhythms on neurotransmitter levels, rats were decapitated at 09:00 a.m. and discrete brain sections were obtained from rats in 1 hour after administration of investigated substances in the laboratory ward where 22°C temperature was maintained. 5- HT fluorescence was measured at 370 nm excitation wave and 470 nm fluorescence.

Intensity of fluorophors was analyzed with the "HITACHI"-MDF-4 spectrofluorometer.

Statistical analysis was performed according to Wilcox-

on-Mann-Whitney nonparametric method by MS EXCEL 2003 and C-PLUS 2000 computer programs.

Results and their discussion. It is known that, frontal part of neo-cortex takes part in the formation of complicated behavioral reactions. In medical literature there are scientific considerations indicating that emotional behavior, loco-motor activity, search activity, memory and cognitive homeostasis are under the influence of frontal part of cortex. Histo-chemical and immune-histochemical studies revealed rich mono-aminergic innervations of frontal cortex. In the present study the level of neurotransmitter was increased in frontal cortex and this increase was proportional to the dose. Diumancal and decurcinol in low doses increase the level of 5 -HT on frontal cortex by 1.1 times, while in high doses the increase was by 1.2 times.

When the effects of the studies compounds on the concentration of serotonin in frontal cortex are ranked in the ascendant order the following sequence was observed: decurcinol 10 mg/kg > diumancal 1 mg/kg > verapamil 15 mg/kg > verapamil 2 mg/kg > diumancal 0.1 mg/kg > decurcinol 1 mg/kg. The highest concentration of serotonin was observed in frontal cortex after administration of 10 mg/kg-dose decurcinol. The effect of diumancal and decurcinol on 5-HT concentration (ng/g) in rat brain is presented in Fig.

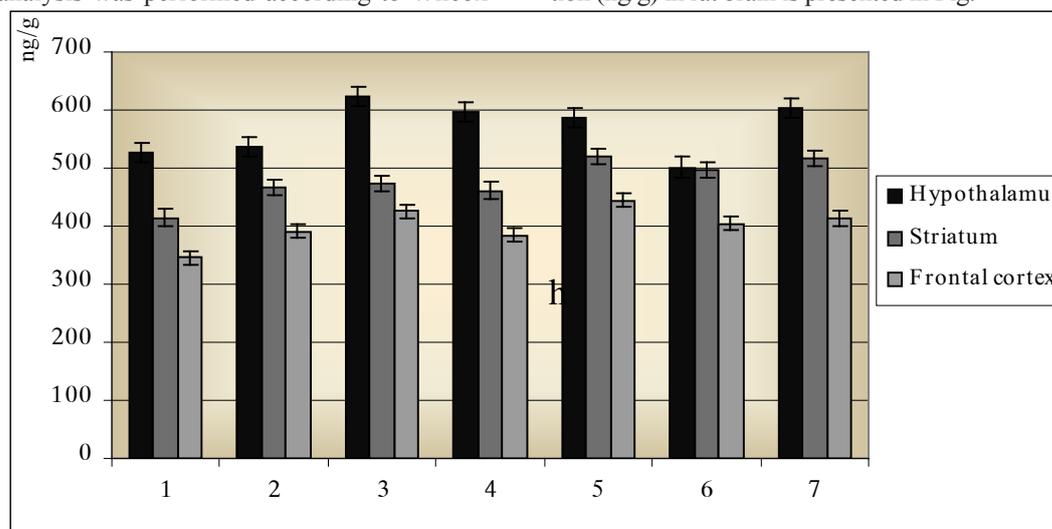


Fig. The effect of diumancal and decurcinol on 5-HT concentration (ng/g) in rat brain

In Figure: one is a control group of animals injected normal saline solution; two - diumancal 0.1mg/kg, hypothalamus $p > 0.05$; striatum, frontal cortex $p < 0.001$; three - diumancal 1mg/kg, $p < 0.001$; four - decurcinol 1mg/kg, $p < 0.001$; five - decurcinol 10 mg/kg $p < 0.001$; six - verapamil 2 mg/kg, hypothalamus $p < 0.005$; striatum, frontal cortex $p < 0.001$; seven - verapamil 15 mg/kg, $p < 0.001$

The study of the influence of diumancal and decurcinol on 5-HT concentration in the striatum revealed the increase in neurotransmitter level. 10 mg/kg decurcinol appeared to have the highest effect on serotonergic systems of striatum. Decurcinol increased the level of 5-HT by 125%. The results of neuro-chemical investigation performed with 15 mg/kg verapamil were identical to decurcinol. Both 2H 1 benzopyrane 2-on derivatives in low doses increased the concentration of 5HT to a similar degree (1.1 fold). High

doses of decurcinol possess more evident stimulating effects in comparison with diumancal. Decurcinol increased 5-HT level by 1.25 times, while diumancal only by 1.14 times.

The influence of diumancal and decurcinol on 5-HT concentration in hypothalamus was also investigated. Hypothalamus is considered the area of brain richest with serotonin. In our investigation diumancal at 0.1 mg/kg dose had no effect on 5-HT level in hypothalamus, but increas-

ing the dose to 10 mg/kg enhanced neurotransmitter level 1.2 fold in comparison with control group of animals. The comparison of low doses of both CCAs revealed that decurcinol at 1 mg/kg dose increased 5-HT concentration in hypothalamus in contrast to low dose of diumancal. Diumancal at high dose (1 mg/kg) increased the level of neurotransmitter more remarkably than 10-mg/kg-dose decurcinol. As shown, 2H 1 benzopyrane 2-on derivatives diumancal and decurcinol enhanced serotonin concentration in different areas of rat brain. The results of neuro-chemical investigation suggest that the dose-dependent opposite effects of diumancal and decurcinol on behavioral activity which was revealed in the previous ethological studies, are associated with serotonergic systems of brain and monoaminergic neurotransmission. This hypothesis can be the base for broad investigations of these medications as possible antidepressant drugs.

It is known that the great role in the pathogenesis of depressive disorders belongs to 5-HT_{1a} receptors [5]. The 5-HT_{1a} autoreceptors are localized at the presynaptic membrane of neurones and decrease the release of serotonin through negative feedback mechanism. The postsynaptic 5-HT_{1a} receptors are localized on inhibitory terminals and cause postsynaptic inhibition. There are scientific considerations in medical literature indicating that putative antidepressant activity of calcium antagonists is associated with activation of 5-HT_{1a} receptors and inhibition of intraneuronal re-uptake of serotonin [7]. On the other hand, there is information about calcium antagonist BAY K 8644, which like dihydropyridines stimulates serotonergic systems of brain in-vivo on rats [3].

It was speculated that activation of serotonergic system by CCAs could have been due to indirect actions and/or to interactions of the compounds with receptors other than the voltage-sensitive calcium channels. However blockade of these channels could account for the following effect: the 2H 1 benzopyrane 2-on derivatives-induced increases in the 5-HT level, which is, in general, the signs of activation of the serotonergic systems. It was also speculated that the data obtained could be of great interest in view of the possible use of calcium antagonists to treat some mood disorders and can be used for creating new strategy for the treatment depressive disorders.

REFERENCES

1. Абышев А.З., Агаев Э.М. Семенов Е.В. Антагонисты ионов кальция нового поколения. Баку: 2003.
2. Abdullayeva R.M., Agayev E.M. Ganiyev M.M., The role of presynaptic noradrenergic systems on the mechanism of action diumancal and decurcinol, a novel calcium channel blockers. Azerbaijan Medical Journal 2009; 2:12-14.
3. Asmetov V.Y., The role of calcium ions and their antagonists on the pathology of central nervous system. Health 2004; 8:100-104.
4. Biala G. Antidepressant-like properties of some serotonin receptor ligands and calcium channel antagonists measured with

the forced swimming test in mice. Polish Journal of Pharmacology. 1998; 50(2):117-124.

5. Ladewig T, Lalley PM, Keller BU. Serotonergic modulation of intracellular calcium dynamics in neonatal hypoglossal motoneurons from mouse. Brain Res. 2004; 1001(1-2):1-12.

6. Paul IA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades. Human Psychopharmacology 2001; 16(1):71-80.

7. Pucilowski O., Psychopharmacological properties of calcium channel inhibitors. J. Psychopharmacology 1992; (109) 12-29.

SUMMARY

EFFECTS OF DIUMANCAL AND DECURCINOL ON 5-HYDROXYTRYPTAMINE LEVEL IN RAT BRAIN

Abdullayeva R., Ganiyev M., Asmetov V.

Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

In an attempt to elucidate whether changes in serotonin (5-HT) levels were involved in the behavioral changes, monoamine concentrations in three brain regions (striatum, frontal cortex and hypothalamus) obtained from diumancal (0,1 mg/kg; 1 mg/kg) and decurcinol (1mg/kg; 10mg/kg)-treated rats were quantified by spectrofluorometer, and compared with monoamine concentrations in verapamil-treated animals (2 mg/kg; 15 mg/kg). It was found that both 2H1 benzopyrane 2-on derivatives diumancal and decurcinol, a novel calcium antagonists increase 5-HT levels in three brain regions as verapamil does. The highest concentration of serotonin was observed in frontal cortex and striatum after administration of 10 mg/kg-dose decurcinol. Diumancal at high dose (1 mg/kg) increased the level of neurotransmitter more remarkably in hypothalamus. Taking into account the activating effect of diumancal and decurcinol on serotonergic system they may have a place in the treatment of some depressive disorders. More detailed investigations are required though.

Key words: serotonergic system, 5-HT, depressive disorders, diumancal, decurcinol.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДИУМАНКАЛА И ДЕКУРСИНОЛА НА УРОВЕНЬ 5-ГИДРОКСИТРИПТАМИНА В МОЗГЕ КРЫС

Абдуллаева Р.М., Ганиев М.М., Асметов В.Я.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра фармакологии, Баку

С целью выявления связи между изменениями в поведенческих реакциях и уровнем серотонина был проведен нейрохимический анализ. После введения

диуманкала (0,1 мг/кг; 1 мг/кг) и декурсинола (1 мг/кг; 10 мг/кг) в сравнении с верапамилем (2 мг/кг; 5 мг/кг) в 3-х структурах мозга (стриатум, фронтальная кора, гипоталамус) с помощью спектрофлуорометра была установлена концентрация серотонина. Выявлено, что производные 2Н-1-бензопиран-2-она-диуманкал и декурсинол увеличивают концентрацию серотонина в трех структурах мозга. Самое высокое содержание

серотонина во фронтальной коре и стриатуме было выявлено при введении декурсинола в дозе 10 мг/кг. Диуманкал в дозе 1мг/кг больше других соединений повысил уровень серотонина в стриатуме. Учитывая активирующие действия на серотонинергическую систему, производные 2Н-1-бензопиран-2-она-диуманкал и декурсинол могут быть использованы в лечении депрессивных расстройств.

APOPTOSIS AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEPATOCYTES OF WHITE RATS DURING AGING

Giorgadze S., Gujabidze N., Tevzadze N., Rukhadze R

Department of Histology, Cytology, and Embryology. Tbilisi State Medical University

Apoptosis is a genetically controlled response by which eukaryotic cells undergo programmed cell death. The interest in apoptosis has accelerated tremendously in the past years [9]. This phenomenon provides a homeostatic balance of cell populations, and is deregulated in many diseases including cancer [4,6]. Tissue homeostasis requires a balance between cell proliferation and death. Apoptosis and proliferation are linked by cell cycle regulators, and apoptotic stimuli affect both cell proliferation and death [1,8,11,14].

Accurate quantitation of apoptosis, in conjunction with proliferation measurements, is critical for investigations of the mechanisms of chemically induced carcinogenesis and the development of assays for growth alterations and can be applied to biologically based cancer models [6].

It is emerged from studies of apoptosis that liver is privileged system. According to some authors under normal conditions apoptosis occurs at negligible rate in the liver. Whether aging enhances apoptosis in liver is still controversial. Quantitation of hepatocyte apoptosis allow to understand all the variables that might influence its occurrence, measurement, and interpretations [4].

The present study has been designed to evaluate the effects of age on hepatocyte apoptosis and proliferation in male rats under normal physiological conditions in vivo.

Material and methods. The study was performed on 24 white male rats. According to the age, the animals were distributed in four groups (I group – newborn, II – young, III – adult, IV – senescent rats).

The rats were killed under ether narcosis. Liver tissue was homogenized with a glass-Teflon Potter homogenizer

in the 2,2 M sucrose solution prepared on the phosphate buffer (pH 7,4). Nuclei were collected by centrifugation the homogenate at 18000 x g for 40 min. Received pure of nuclei was suspended in TMS solution and centrifuged at 600 x g during 10 min. 70% ethanol was added to the pellet and samples were incubated overnight at 4°C. Than 10 µl of RNase (10µg/ml) was added and samples were incubated during 30 min at RT. 1 ml of EB staining solution was added, samples were incubated during 30 min at RT.

Number of apoptotic, diploid (G_0/G_1), tetraploid (G_2/M) and poliploid nuclei was counted by a Becton Dickinson (Mountain View, CA) FACSScan flow cytometer.

Apoptosis was detected in liver sections by the in situ oligo ligation (ISOL) assay, using an ApopTag® Peroxidase ISOL assay kit (Serologicals, Norcross, GA). The sections were deparaffinized, rehydrated in a graded alcohol series, and incubated with proteinase K at room temperature for 15 minutes. Endogenous peroxidase in the sections was inhibited with 3% hydrogen peroxide for 20 minutes. The slides were then incubated with T4 DNA ligase at 16-20°C overnight as per the manufacturer's instructions to catalyze blunt-end ligation of biotinylated oligo A with fragmented double-strand DNA. Slides were then incubated with streptavidin peroxidase conjugate, and oligo A binding (i.e., DNA fragmentation) was detected by staining with DAB, and with methyl green as a counterstain. Sections from rat mammary gland, in which apoptosis is extensive, served as a positive control.

Statistical analysis was performed using Student's t-test for independent samples, and p values <0,05 were considered significant. Data are presented as mean (standard deviation).

Results and their discussion. In multicellular organisms, cell proliferation and death must be regulated to maintain tissue homeostasis. Many observations suggest that this regulation may be achieved, in part, by coupling the process of cell cycle progression and programmed cell death by using and controlling a shared set of factors. An argument in favor of a link between the cell cycle and apoptosis

arises from the accumulated evidence that manipulation of the cell cycle may either prevent or induce an apoptotic response [11].

To evaluate the proliferative activity of liver cells we studied the distribution of hepatocytes in cell cycle at different stages of age. Obtained data are listed in table.

Table. Distribution of hepatocyte' nuclei in cell cycle during aging

nuclei \ age	newborn	young	adult	senescent
diploid	81,6±4,74%	58,7±3,84%	76,12±4,23%	48,9±8,2%
S phase	9,83±3,9%	4,67±0,7%	2,13±0,01%	11,34±0,9%
tetraploid	5,51±0,23%	29,32±4,31%	22,24±0,6%	19,85±3,15%
poliploid	1,11±0,79%	5,12±2,19%	0,43±0,122%	13,04±0,07%
apoptotic	0,57±0,11%	1,40±0,4%	0,08±0,07%	13,98±0,85%

It must be mentioned, that the existing data concerning the age related changes in amount of hepatocytes of different ploidy in the liver of experimental animals are controversial. Guidotti et al. (2003) have shown that in adult rats about 10% of hepatocytes are diploid, 70% are tetraploid and 20%

octaploid. According to Gandillet et al. [7] in young rats most numerous are tetraploid hepatocytes (56,2±3,2%). On the other hand Awad, Gruppuso [2] indicate that, the term liver, obtained 6 h after birth, as well as adult liver, demonstrate a high proportion of cells in G₀/G₁ phase.

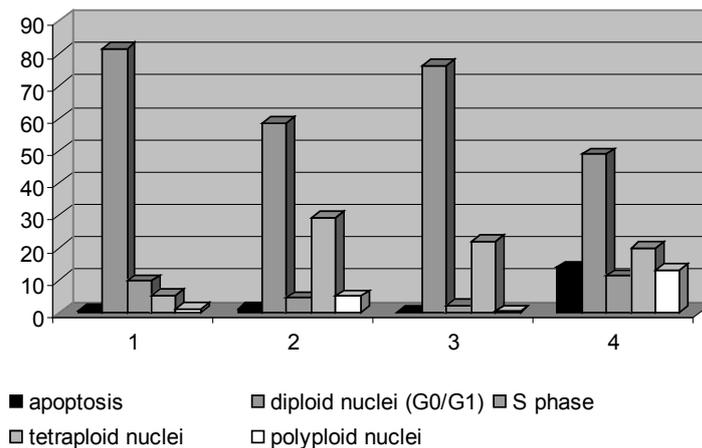


Fig.1. Distribution of hepatocyte' nuclei in cell cycle during aging (1-newborn, 2-young, 3-adult, 4-senescent)

According to our experimental data in all age groups the liver demonstrates a high proportion of cells in G₀/G₁ phase (fig. 1).

However, the amount of diploid nuclei varied greatly from one age group to another. This parameter was significantly high in newborns (p<0,01). A sharp decrease in diploid nuclei (p<0,02) was observed in senescent rats.

In all experimental groups there were a large proportion of cells that were identified as G₂/M. These findings could be accounted for by the tetraploid nature of nonproliferating adult hepatocytes.

The amount of tetraploid nuclei was low in newborns, but it increased soon in young rats (p<0,01) and remained high in adult and senescent rats. Beginning from young age, in all following age groups, tetraploid nuclei proportionally were

most numerous after diploid nuclei. This was attributable to the increased ploidy. Guidotti et al. [6] indicate that 20% of mononuclear 2n hepatocytes failed to undergo cytokinesis. Several studies have shown that tetraploidy causes all cells to arrest in G₁ [2,10].

The amount of nuclei in S phase was high in newborns, and similarly decreased in young and adult rats (p<0,01). Thus, in young and adult ages decrease in diploid population and pronounced increase in hepatocyte polyploid population was observed. However, liver cell population involved in S phase was unchanged. So, it seems that proliferative potential of liver declines step by step with age.

In senescent rats the amount of liver cells involved in S phase was significantly high, than in previous two age groups (p<0,05). At the same time the senescence was accompanied by rapid increase in polyploid nuclei.

Polyploid nuclei were revealed in all age groups, but their amount was dramatically high in senescent rats ($p < 0,05$). Polyploidy is a general physiological process that prevails in many cellular systems including plants, insects and mammals [12] and indicates a terminal differentiation of cells. Polyploidization is a general strategy of cell growth that enables an increase in metabolic output, cell mass, and cell size and may constitute an alternative to cell division [12]. The biological significance of hepatic polyploidy remains unclear. Hepatic polyploidy accompanies late fetal development and postnatal maturation [13] and its onset in the adult liver is well recognized. The entire process of hepatocyte polyploidization is considered to be a mechanism of evolutionary adaptation, reflecting an increasing degree of irreversible hepatocellular differentiation adopted to decrease the high risk of genomic damage to which the liver is exposed.

Our experiments have shown that in all age groups liver contains the different amount of apoptotic nuclei. This parameter was significantly high in two - young and senescent age groups.

To characterise more precisely the rate of apoptosis in the liver of rats we used ISOL method. ISOL (in situ oligo ligation) Kits allow us to detect the exact amount of apoptotic cell. Apoptotic hepatocytes were revealed in all age groups.

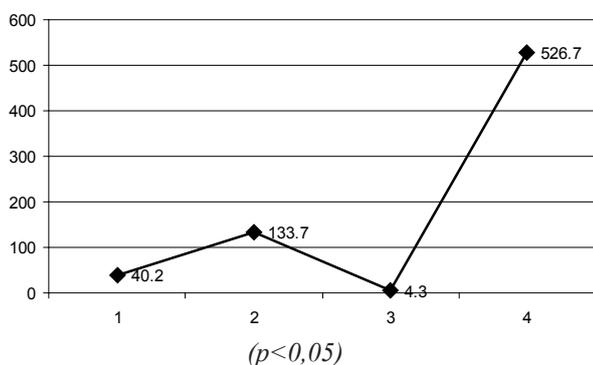


Fig. 2. The amount of apoptotic nuclei in the liver of white rats (1-newborn, 2-young, 3-adult, 4-aged)

In newborns there were $40,2 \pm 20,3$ apoptotic nuclei per 10 000 hepatocyte. In the liver of young rats the amount of apoptotic nuclei was increased up to $133,7 \pm 25,8$ ($p < 0,05$). It could be mentioned that in adult rats the liver displayed the lowest amount of apoptotic nuclei. Particularly, there were only $4,3 \pm 1,15$ apoptotic nuclei per 10 000 hepatocyte.

In senescent rats amount of apoptotic nuclei increased greatly up to $526,7 \pm 42,12$ and significantly ($p < 0,05$) differed from those of other groups.

The increase of the rate of apoptosis in young and senescent age groups correlates well with the increased rate of polyploidy in appropriate age groups (fig. 3).

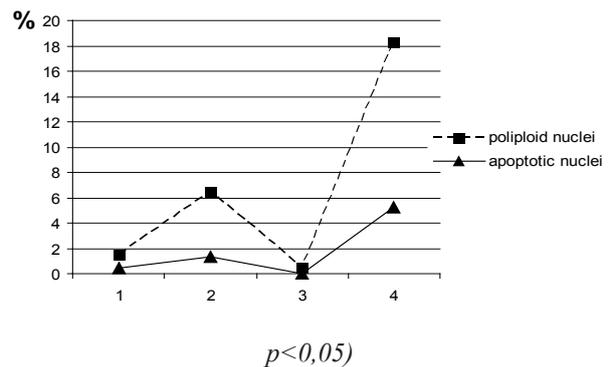


Fig. 3. The rate of apoptosis and polyploidy in the liver of white rats in different age groups (1-newborn, 2-young, 3-adult, 4-senescent)

As insights into significance of polyploidy accumulate gradually it is becoming clear that cells belonging to high ploidy classes exhibit advancement toward terminal differentiation and cellular senescence with greater probabilities of apoptosis. The extreme polyploidy would be expected to be associated with cell senescence and eventual cell loss. One consideration is that if an organ contains excessive numbers of polyploid cells with depletion of renewing cell units, organ failure may occur in the setting of continuing liver injury, because polyploid cells with exhibit survival disadvantage. To escape this fate nonpolyploid cell clones may emerge and confer greater propensity for proliferation and regeneration. The revealed high amount of nuclei in S phase in senescent rats confirms this consideration.

Thus, according to our experimental data that aging influences the susceptibility of hepatocytes to apoptosis. The most high rate of apoptosis is characteristic for young and senescent age groups and correlates with increased rate of ploidy of hepatocytes. We can consider that apoptosis in the liver could have the protective effect during aging.

REFERENCES

- Ademi E, Santiago-Walker, Aphrothiti J, Fikaris, Gary G.D. Kao, Eric J. Brown, Marcelo G. Kazanietz, Judy L. Meinkoth. Protein kinase C stimulates apoptosis by initiating G1 phase cell cycle progression and S phase arrest. *J. Biol. Chem.* 2005; 9.
- Andreassen P., Lobez O., Lacroix F. Margolis R. *Moll. Biol. Cell.* 2001; 12: 1315-1328.
- Awad M.M., Gruppuso P.A. Cell Cycle Control during Liver Development in the Rat: Evidence Indicating a Role for Cyclin D1 Posttranscriptional Regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999; 276: 155-163.
- Fotadar R, Diederich L, Fotadar A. Apoptosis and the cell cycle. *Prog Cell Cycle Res.* 1996; 2: 147-63.
- Gandillet A, Alexandre E, Royer C, Cinqualbre J, Jaeck D, Richert L. Hepatocyte ploidy in regenerating livers after partial hepatectomy, drug-induced necrosis, and cirrhosis. *Eur Surg Res* 2003; 35:148-60.
- Goldsworthy TL, Fransson-Steen R, Maronpot RR. Importance of and approaches to quantification of hepatocyte apoptosis. *Toxicol Pathol.* 1996; 24(1): 24-35.

7. Guidotti J-E., Br gerie O., Aude R., Debey P., Brechot Ch., Desdouets Ch. Liver Cell Polyploidization: A Pivotal Role for Binuclear Hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278(21): 19095-19101.
8. Koji Tsuboi, Takashi Moritake, Yukihiko Tsuchida, Koichi Tokuyue, Akira Matsumura and Koichi Ando. Cell Cycle Checkpoint and Apoptosis Induction in Glioblastoma Cells and Fibroblasts Irradiated with Carbon Beam *Journal of Radiation Research* 2007; 48(4):317-325.
9. Malcolm R. Alison. Identifying and quantifying apoptosis: a growth industry in the face of death *J. Pathol.* 1999; 188: 117-118.
10. Meraldi P., Honda R., Nigg E. Aurora-A overexpression reveals tetraploidization as a major route to centrosome amplification in p53-cells. *EMBO J.* 2002;21:483-492.
11. Pucci B, Kasten M, Giordano A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia* 2000; 2 (4): 291-9.
12. Ravid K. Lu J. Zimmet J. Jones M. J. *Cell Physiol.* 2002; 190: 7-20.
13. Sigal S.H., Rajvanshi P., Gorla G.R., Saxena R., Sokhi R.P., Gebhardt D.F., Reid L.M. Gupta S. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocyte replication and activates cell aging events. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 1260-G1272.
14. Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell Prolif.* 2003;36(3):165-75.

SUMMARY

APOPTOSIS AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HEPATOCYTES OF WHITE RATS DURING AGING

Giorgadze S., Gujabidze N., Tevzadze N., Rukhadze R.

Department of Histology, Cytology, and Embryology, Tbilisi State Medical University

Apoptosis is a genetically controlled response by which eukaryotic cells undergo programmed cell death. Tissue homeostasis requires a balance between cell proliferation and death. Apoptosis and proliferation are linked by cell cycle regulators, and apoptotic stimuli affect both cell proliferation and death.

The present study has been designed to evaluate the effects of age on hepatocyte apoptosis and proliferation in male rats under normal physiological conditions in vivo. The study was performed on 24 white male rats, distributed in four age groups (newborns, youngs, adults, senescents).

Apoptosis was detected in liver sections by the in situ oligonucleotide (ISOL) assay, using an ApopTag ISOL assay kit. To evaluate the proliferative activity of hepatocytes the method of flow cytometry was used.

It was shown that aging influences the susceptibility of hepatocytes to apoptosis and polyploidy. The most high

rate of apoptosis is characteristic for young and senescent age groups and correlates with increased rate of ploidy of hepatocytes. It can be considered that apoptosis in the liver could have the protective effect during aging.

Key words: apoptosis, proliferation, polyploidy, hepatocyte, liver, ISOL.

РЕЗЮМЕ

АПОПТОЗ И ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Гиоргадзе С.Г., Гуджабидзе Н.Б., Тевзадзе Н.Т., Рухадзе Р.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент гистологии, цитологии и эмбриологии

Программированная гибель клеток – апоптоз, играет значительную роль в сохранении гомеостаза клеточных популяций. Известно, что нарушение нормального течения апоптоза лежит в основе развития многих заболеваний, в том числе и опухолевого процесса. Однако, следует отметить, что тканевой гомеостаз определяется равновесием между апоптозом и пролиферативной активностью клеток. Литературные данные, касающиеся течения апоптоза в печени весьма противоречивы.

Исходя из вышесказанного, целью нашего исследования явилось изучить возрастные особенности апоптоза и пролиферативной активности гепатоцитов белых крыс.

Эксперименты проводились на 24-х белых крысах. Животные были распределены в 4-х возрастных группах (новорожденные, молодые, зрелые и старые). Для выполнения поставленной задачи были использованы методы динамической цитофлюориметрии и иммуноморфологии. Апоптотические ядра обнаруживали посредством ApopTag® Peroxidase ISOL кит (Serologicals, Norcross, Джорджия).

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что количество апоптотических гепатоцитов статистически достоверно меняется во всех возрастных группах. Наиболее высокие показатели выявлены у молодых и старых животных. Увеличение числа апоптотических гепатоцитов в данных возрастных группах коррелирует с резким увеличением плоидности гепатоцитов. Можно предположить, что в ходе физиологического старения апоптоз способствует сохранению тканевого гомеостаза в печени белых крыс.

ADDICTIVE POTENTIAL OF TIANEPTINE – THE THREATENING REALITY

Vadachkoria* D., Gabunia L., Gambashidze K., Pkhaladze N., Kuridze N.

*Scientific-Research Institute of Addiction; Tbilisi State Medical University

In recent years number of individuals using Tianeptine in an attempt to gain narcotic euphoria has been increased extremely, and sufferers from withdrawal syndrome is quite significant in Georgia. However, information about the above mentioned problem in other countries has not been reported yet, and in available literature, there are only several data about withdrawal syndrome developed in Tianeptine consumers respectively [17].

The present article is the first attempt to describe clinical cases of withdrawal syndrome at Tianeptine abuse.

Tianeptine (Coaxil, Stablon, Tatinol - 3-chloro-6-methyl-5,5-dioxo-6,11-dihydro-(c,f)-dibenzo-(thiazepine)- 11-yl) amino]-7 heptanoic acid, sodium salt), is claimed to have strong antidepressant and anxiolytic properties with a relative lack of sedative, anticholinergic and cardiovascular adverse effects. Tianeptine is described as a selective serotonin reuptake enhancer (SSRE). Unlike conventional tricyclic antidepressants, Tianeptine enhances the reuptake of serotonin instead of inhibiting it, opposite to the action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Tianeptine, indicated as a thymoleptic, antagonizes the effects of serotonin in the limbic system and the pre-frontal cortex, giving rise to a mood elevation, as well as SSRIs [1,6,11,16]. Tianeptine decreases synaptic concentration of serotonin, which in turn increases sensitivity of post-synaptic 5-HT-2 α and presynaptic 5-HT-1 receptors, as a compensatory reaction [8,10]. However, reduction of synaptic concentration of serotonin increases release of noradrenaline, and dopamine in *nucleus Accumbens* of CNS and nerve endings on the background of increased sensitivity of presynaptic 5-HT-1 receptors (activation of pre-synaptic serotonin receptors decreases release of the above-mentioned neuro mediators) [4,14,15]. So, effect of Tianeptine on the one hand seems paradoxically because, according to the modern theories, neurochemical basis of depression is serotonin insufficiency in CNS [2,3,5,7,9,12], while Tianeptine works in contrast. Tianeptine has no effect on neuronal re-uptake of noradrenaline/dopamine, and nowadays, it has been used successfully worldwide at pharmacotherapy of various depressions.

Side effects are as follows: dry mouth (38% vs 20%), constipation (19% vs 15%), dizziness/syncope (23% vs 13%), drowsiness (17% vs 10%), postural hypotension (8% vs 3%), Insomnia and vivid dreams, nightmares (7% vs 20%) [13].

Recently new and reliable evidences came to hand about addictive potential of Tianeptine in former opiate consum-

ers (one patient reportedly consumed a total of two hundred and forty 12.5 mg tablets (3000 mg) per day for several months), and even in individuals, who have never been opiate addicts before [17.18.19.20]. Significant number of patients, suffering from Tianeptine addiction applied to the scientific-research institute of addiction during the period from 2006-2008 years. Due to serious evidences of Tianeptine addiction revealed in Georgia, we considered it interesting to study in details the addictive potential of Tianeptine.

Materials and methods. A total of 24 patients (male volunteers), suffering from Tianeptine abuse and consumers of opiates in the past, applied to scientific-research institute of addiction with treatment purposes in the period from 2006-2008 years. Patients confidentiality was not breached, and were under clinical observations with their consent. The age range of patients was from 21 to 33 years. Tianeptine consumption history was 5 months duration on the average. The daily dose of preparation was 40 tablets (consumers itself prepared solution of 500 mg Tianeptine diluted in 0,9% NaCl, for intravenous injections. The maximal daily dose was 1500 mg (3 times a day), and the minimal dose was – 250 mg. Patients used Tianeptine in combination with antihistamines (Promethazine, Suprastin). In clinic all patients were subjected to detoxification therapy (15 days on the average) using: analgesics, antidepressants, neuroleptics, clonidin, tranquilizers, hemo-transfusion and vitamin therapy. Investigations were carried out with the use of clinical-psychopathological and laboratory methods.

Symptoms of removal state have been evaluated according to the scale of 4 grade points. 0 – absence of symptoms; 1 – weakly expressed symptoms; 2 – symptoms of moderate intensity; 3 – well expressed symptoms.

The above-used scale of appraisal has been elaborated in the scientific-research institute of psychiatry in 1988 years, and thereafter underwent modification in the scientific-research institute of addiction. For evaluation of the anxiety and depression have been used Ch. Spilberger's scale of anxiety and T. Balashov's scale of depression. Description and evaluation of withdrawal syndrome were based on following symptoms: algic symptoms (pain in muscles, joints, bones), vegetodysfunction (rhinorrhea, watering, chilling, sweating), level of anxiety and depression.

Results and their discussion. Results of investigations are presented on tables 1-3. Observations have shown that euphoria developed in Tianeptine consumer patients had close resemblance to those of developed in patients using opiates.

However, euphoria developed after Tianeptine use was of lesser magnitude – relatively weak and of short-duration. It lasted approximately 2 hours and mainly was expressed by stimulating effects. Tianeptine addicts reported “It makes us to move”. All of Tianeptine addicts at periods of intoxication had fever. They could not find difference between withdrawal syndrome developed after cessation of Tianeptine use, and withdrawal syndrome developed after cessation of opiates consumption. During treatment period all patients had sleeping problems (sleep

disorders, interrupted and shallow sleep, nightmares, waking before the time), dreams mainly toward Tianeptine. Patients mentioned that large doses of Tianeptine removed withdrawal syndrome developed after cessation of opiates consumption for 3 to 4 hours. Average intensity of pain and vegetodysfunction in patients, suffering from Tianeptine withdrawal syndrome was significant during 1 to 6 days however, later it was reduced and by 9-10 days – disappeared, but anxiety and depression was significant during 5-10 days.

Table 1. Average intensity of pain in patients suffering from Tianeptine withdrawal syndrome

Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensity	1.8	1.8	1.6	1.2	1.0	1.0	0.4	0.1	0	0

Table 2. Average intensity of vegetodysfunction in patients suffering from Tianeptine withdrawal syndrome

Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intensity	2.0	1.9	1.9	1.7	1.4	1.1	0.8	0.6	0	0

Table 3. Average intensity of anxiety and depression in patients suffering from Tianeptine withdrawal syndrome

Days	Anxiety				Depression			
	1	5	10	15	1	5	10	15
Intensity	38	44	54	32	68	74	76	62

< 30 Low level of anxiety < 50 state without depression;
31-45 Moderate level of anxiety 50-59 – light depression;
46 and above - High level of anxiety 60-69 - hidden depression;
70 and above - well-expressed depression

Thus, according to the results of observation it's hard to explain, why Tianeptine reveals addictive potential compared to other anti-depressants? Why euphoria developed at Tianeptine consumption has close resemblance with euphoria developed at opiate consumption? Why withdrawal syndrome developed after cessation of opiates consumption has close resemblance with withdrawal syndrome developed after cessation of Tianeptine consumption? How large doses of Tianeptine removes withdrawal syndrome developed after cessation of opiates consumption?

Thus, proceeding from the results of our observations could be concluded that investigations raised more questions than we could answer and explain. However, the aim of carried out investigations more likely was to inform medical society about potential threat that may develop after Tianeptine consumption without medical purposes. We think that problem requires further detailed study and elucidation of drug addiction mechanisms, which in turn could support us to elaborate specific methods of prophylaxis and threatment of patients suffering from drug abuse and withdrawal syndrome.

According to the basis of literature, could be supposed that Tianeptine, in contrast to other anti-depressants, stimulates release of neurotransmitter dopamine in *nucleus Accumbens*, that probably determine addictive potential of this drug. We suppose that high level of anxiety, excitability and vegetodysfunctions, could be explained by activation of the NMDA (glutamate receptors) receptor system in *Locus coeruleus*, and in vegetative ganglia.

REFERENCES

Comparison of withdrawal syndromes developed after cessation of Tianeptine and opiates consumption has shown that in case of Tianeptine, in the dynamic of withdrawal syndrome predominates well expressed high-level of anxiety and depression, while at opiates consumption – withdrawal syndrome mainly is characterized by algescic events and vegetodysfunctions.

1. De Simoni M., et al. In vivo studies on the enhancement of serotonin reuptake by tianeptine. *Brain Res.* 1992; 574:93-7.
2. Drevets W. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive emotional manifestations of mood disorders. *Curr. Op. Neurobiol.* 2001; 11: 240–249
3. Frankfurt M. et al. Tianeptine treatment induces regionally specific changes in monoamines. *Brain Res.* 1995. 696:1-6.
4. Gerhard Vogel H. *Drug Discovery and Evaluation.* 3rd ed. Springer: Heidelberg; 2008.
5. Grislain L. et al. The metabolic pathways of tianeptine, a new antidepressant, in healthy volunteers. *Drug metabolism and disposition* 1990; 18(5): 804-808.
6. Invernizzi G. et al. Tianeptine increases the extracellular concentration of dopamine in the nucleus. *Neuropharmacology* 1992; 31:221-7.
7. Kato G, et al. Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol.* 1988; 11:43.
8. Kroeze W., et al. Molecular biology of serotonin receptors

- structure and function at the molecular level. *Curr Top Med Chem.* 2002; 2:507-28.
9. Maes M., Meltzer H. The serotonergic hypothesis of depression. *Top Med Chem.* 2005.
10. Marinesco S. et al. Effects of tianeptine, sertraline and clomipramine on brain serotonin metabolism: A voltammetric approach in the rat. *Brain Res.* 1996; 736:82-90.
11. Oluyomi A. et al. Effects of the (+) and (-) enantiomers of the antidepressant drug tianeptine on 5-HTP-induced behavior. *Neuropharmacology* 1997; 36:383-7.
12. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress.* Eds. Bloom F.E. & Kupfer D.J. 921-932
13. Preskorn C. Sheldon H. Tianeptine: A facilitator of the reuptake of serotonin and norepinephrine as an anti-depressant? *Journal of Psychiatric Practice* 2004; 10(5):323-330.
14. Pineyro G. et al. Effect of acute and prolonged tianeptine administration on the 5-HT transporter: Electrophysiological, biochemical and radioligand binding studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1995; 351:111-8.
15. Pineyro G. et al. Effect of prolonged administration of tianeptine on 5-HT neurotransmission: An electrophysiological study in the rat hippocampus and dorsal raphe. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1995; 351:119-25.
16. Royer RJ, Albin H, et al., Pharmacokinetic and metabolic parameters of tianeptine in healthy volunteers and in populations with risk factors. *Clinical Neuropharmacology* 1988; 11 (2): 90-6.
17. Saateioglu O., Erim R., et al. A Case of Tianeptine Abuse. *Turk Psychiatry.* 2006; 17(1):72-75.
18. Sacchetti G. et al. Tianeptine raises dopamine and blocks stress-induced noradrenaline release in the rat frontal cortex. *Eur J Pharm.* 1993; 236:171-5.
19. Uzbay T. Tianeptine: Potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects; *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 32(4):915-924.
20. Watanabe Y. et al. Stress and antidepressant effects on hippocampal and cortical 5-HT1A and 5-HT2 receptors and transport sites for serotonin. *Brain Res.* 1993; 615:87-94.

SUMMARY

ADDICTIVE POTENTIAL OF TIANEPTINE – THE THREATENING REALITY

Vadachkoria* D., Gabunia L., Gambashidze K., Pkhaladze N., Kuridze N.

**Scientific-Research Institute of Addiction; Tbilisi State Medical University*

A total of 24 patients (male volunteers), consumers of opiates in the past and suffering from Tianeptine abuse, were under clinical observation. The age range of patients was from 21 to 33 years. Tianeptine consumption history was 5 months duration on the average. The daily dose of preparation was 40 tablets (500 mg intravenous injections on the average). Patients used Tianeptine in combination with antihistamines (Promethazine, Suprastin). Research was carried out with the use of clinical, psychological and laboratory methods. Has been used Ch. Spilberger's scale of anxiety and T. Balashov's scale of depression. Compari-

son of withdrawal syndrome developed after cessation of Tianeptine and opiates consumption has shown that in case of Tianeptine, in the dynamic of withdrawal syndrome predominates well expressed high-level of anxiety and depression, while at opiates consumption – withdrawal syndrome is characterized by algesic events and vegetodysfunctions. Supposedly, Tianeptine, in contrast to other anti-depressants, stimulates release of neurotransmitter dopamine in *nucleus Accumbens*, that probably determine addictive potential of this drug. High level of anxiety, excitability and vegetodysfunctions, presumably could be explained by activation of the NMDA (glutamate receptors) receptor system in *Locus coeruleus*, and in vegetative ganglion. In the present article potential threat that may develop at Tianeptine consumption, especially in former opiate consumers, without medical purposes has been emphasized.

Key words: addictive potential, tianeptine, opiates, withdrawal syndrome.

РЕЗЮМЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ К ТИАНЕПТИНУ – УГРОЖАЮЩАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

Вадачкория* Д.К., Габуния Л.Ю., Гамбашидзе К.Г., Пхаладзе Н.Г., Куридзе Н.Н.

**Научно-исследовательский институт наркологии; Тбилисский государственный медицинский университет*

Наблюдения проводились на 24-х пациентах, в прошлом зависимых от опиоидов, которые употребляли тианептин, в среднем, 5 месяцев. Средняя суточная доза препарата составляла 1500 мг (по 500 мг 3 раза в день внутривенно). Тианептин принимали в комбинации с антигистаминными препаратами (прометазин, сурастин). Исследования проводились с применением клинических, психологических и лабораторных методов, шкалы тревоги по Спилбергеру и шкалы депрессии по Балашову.

Результаты исследования показали, что синдром отмены у потребителей тианептина был сходен с опиоидным синдромом отмены, хотя у потребителей тианептина на первый план выступали тревога и депрессия. В отличие от других антидепрессантов тианептин стимулирует высвобождение дофамина из *Nucleus Accumbens*, что, возможно, обуславливает развитие лекарственной зависимости. В нашей статье показана потенциальная угроза, которую несет злоупотребление тианептина, особенно у лиц зависимых от опиоидов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного изучения механизмов развития лекарственной зависимости к тианептину с целью дальнейшей разработки методов профилактики и лечения этой зависимости.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ДИФфуЗИИ ТАБЛЕТОК ГЕНТИНА ЧЕРЕЗ ИСКУССТВЕННЫЙ ЛИПИДНЫЙ БАРЬЕР

Цагареишвили Н.Т., Бакуридзе А.Д., Джикия Т.Д., Курдиани Н.Г., Курцикидзе М.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии

Заболевания гастродуоденальной зоны занимают одну из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. В настоящее время, при медикаментозных методах лечения больных, особое внимание уделяется лекарственным средствам природного происхождения, которые можно длительно использовать при указанных заболеваниях в лечебно-профилактических целях без выраженного отрицательного воздействия на значимые функции и структуры организма.

Таблетки гентина (технология получения разработана в департаменте фармацевтической технологии Тбилисского государственного медицинского университета) [10], представляют собой фитопрепарат, рекомендованный для профилактики и лечения заболеваний пищеварительной системы организма [2].

Когда речь заходит о многокомпонентной растительной лекарственной форме, изучение зависимости скорости абсорбции активных веществ от профиля растворения твердой лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте является особенно актуальной биофармацевтической проблемой, которая в свою очередь дает представление о полноте высвобождения действующих веществ из лекарственной формы и их биодоступности [1,3-5].

Целью данных биофармацевтических исследований является изучение процесса диффузии биологически активных веществ таблеток гентина через искусственный липидный барьер.

Для достижения поставленной цели было необходимо

решить следующую задачу: изучить кинетику диффузии действующих веществ таблеток гентина в опытах *in vitro* [7].

Материал и методы. В исследовании была использована мембранная модель "SARTORIUS" Sm 16750 (ФРГ), которая позволяет проводить исследования скорости диффузии лекарственных веществ в условиях близких к желудочно-кишечному тракту [8,9].

Наилучшим периодом для определения константы диффузии является первый этап процесса диффузии, когда концентрация исследуемой субстанции в I фазе уменьшается линейно по отношению ко времени.

Результаты и их обсуждение. Исследование процесса диффузии действующих веществ таблеток гентина через искусственный липидный барьер, при использовании аппарата "SARTORIUS" Sm 16750 (ФРГ), который позволяет проводить исследования скорости диффузии лекарственных веществ в условиях близких к желудочно-кишечному тракту, показали, что процесс диффузии интенсивнее протекает в среде кишечного сока, где $pH=6,8$.

При изучении процесса диффузии действующих веществ таблеток гентина через искусственный липидный барьер, в диализате определяли содержание γ -пироновых соединений хроматоспектрофотометрическим методом анализа. В таблице 1 представлены результаты изменения концентрации γ -пироновых соединений при переходе через мембрану в условиях желудка.

Таблица 1. Значения концентраций γ -пироновых соединений в I и II фазах (искусственный желудочный сок; $n=5$)

Время (мин.)	Количество γ -пироновых соединений (мг/мл)	
	фаза I (искусственный желудочный сок; $pH=1,2$) (C_1)	фаза II (искусственная плазма; $pH=7,5$) (C_2)
30	$11,23 \cdot 10^{-2}$	$0,11 \cdot 10^{-2}$
60	$11,12 \cdot 10^{-2}$	$0,21 \cdot 10^{-2}$
90	$10,96 \cdot 10^{-2}$	$0,34 \cdot 10^{-2}$
120	$10,85 \cdot 10^{-2}$	$0,45 \cdot 10^{-2}$
150	$10,61 \cdot 10^{-2}$	$0,68 \cdot 10^{-2}$

Далее исследования проводили в условиях, имитирующих диффузию препарата в кишечнике (фаза I; $pH=6,8$).

В таблице 2 представлены результаты изменения концентрации γ -пироновых соединений при переходе через мембрану в условиях кишечного сока.

Таблица 2. Значения концентраций γ -пионовых соединений в I и II фазах (искусственный кишечный сок; n=5)

Время (мин.)	Количество γ -пионовых соединений (мг/мл)	
	фаза I (искусственный кишечный сок; pH=6,8) (C _I)	фаза II (искусственная плазма; pH=7,5) (C _{II})
30	11,52·10 ⁻²	0,30·10 ⁻²
60	11,52·10 ⁻²	0,40·10 ⁻²
90	10,52·10 ⁻²	1,00·10 ⁻²
120	9,62·10 ⁻²	1,9·10 ⁻²
150	8,33·10 ⁻²	3,2·10 ⁻²

На основании полученных данных кинетика диффузии концентрации γ -пионовых соединений из искусственного желудочного и кишечного соков в искусственную плазму свидетельствует о первом этапе диффузии. Это позволило определить кон-

станту скорости диффузии на основе полученных данных. В таблице 3 представлены данные вычисленных констант диффузии суммы γ -пионовых соединений в отдельных участках желудочно-кишечного тракта.

Таблица 3. Значения констант скорости диффузии γ -пионовых соединений в различных средах (n=5)

Среда	k _d ·10 ⁻³ см/мин	Метрологические данные			
		S	Sx	Δx	E%
Искусственный желудочный сок; pH=1,2	1,63	0,045	0,02	0,055	±3,37
Искусственный кишечный сок; pH=6,8	9,17	0,235	0,105	0,292	±3,18

Полученные данные указывают на то, что γ -пионовые соединения лучше всасываются в кишечнике, чем в желудке, так как k_d в кишечном соке (pH=6,8) составляет 9,17·10⁻³ см/мин, а в k_d в желудочном соке (pH=1,2) - 1,63·10⁻³ см/мин. Показатель скорости диффузии для абсорбционной модели "SARTORIUS", показывающий хорошую всасываемость равен k_d=5·10⁻³ см/мин.

На основе проведенных биофармацевтических экспериментов следует заключить о целесообразности разработки кишечнорастворимых таблеток, которые обеспечат максимальную полноту и скорость всасывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оболенцева Г.В., Чайка Л.А., Васильченко Е.А. Биофармация, как основа оптимизации лекарственной формы и повышение эффективности фармакотерапии. Технология и стандартизация лекарств. Государственный научный центр лекарственных средств. Сборник научных трудов. Харьков: 1996; 295.
2. Мускаева С.М., Ажунова Т.А., Бакуридзе А.Д. Противовоспалительная активность сухого экстракта из надземной части горечавки желтой. Биологические ресурсы и ведение государственной кадастров Бурятской АССР: Материалы науч. конф. Улан-уде: 1991; 148.
3. Цагареишвили Н.Т., Болквадзе А.И. Биофармацевтическое исследование таблеток гентина. Аллергология и иммунология 2004; III: 446-448.
4. Цагареишвили Н.Т., Бакуридзе А.Д., Курдиани Н.Г., Джикия Т.Д., Мурташавили Т.Ж. Изучение растворимости таблеток гентина. Georgian Medical News 2006; 4: 94-96.
5. Арзамасцев А.П., Содчикова Н.П., Лутцева Т.Ю. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозиро-

ванных лекарственных форм в испытаниях in vitro. Фармация 2004; 4: 6-9.

6. Carbonaro M, Grant G. Absorption of quercetin and rutin in rat small intestine. Ann Nutr Metab. 2005; 49(3): 178-182.

7. Costa P., Lobo J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. Europe Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2001; 13: 123-133.

8. Matsumoto M, Chiji H, Hara H. Intestinal absorption and metabolism of a soluble flavonoid, alpha G-rutin in postal cannulated rats. Free Radic Res. 2005; 39(10): 1139- 1142.

9. Ковязина Н.А., Решетников В.И., Функнер Е.В., Ефимова М.Г. Разработка состава и технологии желудочно-резистентных таблеток секстафаг. Фармация 2008; 7: 36-39.

10. Цагареишвили Н.Т. Технологические и биофармацевтические основы разработки кишечнорастворимых таблеток гентина. Автореф. дисс... канд. фарм. наук. Тбилиси. Институт фармакохимии имени И.Г. Кутателадзе: 2006.

SUMMARY

STUDY OF THE PROCESS OF DIFFUSION OF GENTIN TABLETS THROUGH THE ARTIFICIAL LIPID BARRIER

Tsagareishvili N., Bakuridze A., Jikia T., Kurdiani N., Kurtsikidze M.

Tbilisi State Medical University, Pharmaceutical Technology Department

Currently during medical treatment of the patients suffering with gastrointestinal system diseases, particular attention is being devoted to the medical remedies of plant origin,

which allow its protracted use during these diseases without expressed negative influence on important functions and structures of organism. Study of the dependence of the diffusion rate of active substances presented here as a multi-component plant origin dosage form, from the dissolution profile of solid dosage form in gastrointestinal tract, is an actual biopharmaceutical problem, which gives an information about the completeness of release of the active substances from the dosage form and its bioavailability. Gentin tablets developed at the department of pharmaceutical technology of Tbilisi State Medical University, presents the phytopreparation recommended for the prevention and treatment of the diseases of gastro-intestinal system. In-vitro study of the diffusion kinetics of active compounds

from gentin tablets were performed using membrane model "SARTORIUS" Sm 16750 (FRG), which allows study of the diffusion rate of medical substances in the conditions closely imitating gastro-intestinal tract.

Obtained experimental data showed that γ -pyronic compounds are better absorbed in intestines than in stomach, as the value of diffusion rate constant k_d in intestinal juice (pH=6,8) is $9,17 \cdot 10^{-3}$ cm/min, while k_d in gastric juice (pH=1,2) is $1,63 \cdot 10^{-3}$ cm/min, thus the diffusion process is much more intensive in intestinal media with pH=6,8.

Key words: Gentiana lutea L., phytopreparation, diffusion rate, gastro-intestinal system.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ДИФФУЗИИ ТАБЛЕТОК ГЕНТИНА ЧЕРЕЗ ИСКУССТВЕННЫЙ ЛИПИДНЫЙ БАРЬЕР

Цагарейшвили Н.Т., Бакуридзе А.Д., Джикия Т.Д., Курдиани Н.Г., Курцикидзе М.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии

В настоящее время при медикаментозных методах лечения больных, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, особое внимание уделяется лекарственным средствам природного происхождения, которые можно длительно использовать при указанных заболеваниях в лечебно-профилактических целях без выраженного отрицательного воздействия на важные функции и структуры организма. Изучение зависимости скорости диффузии активных веществ в многокомпонентной растительной лекарственной форме от профиля растворения твердой лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте является актуальной биофармацевтической проблемой, которая в свою очередь дает представление о полноте высвобождения действующих веществ из лекарственной формы и их биодоступности. Таблетки гентина, полученные в департаменте фармацевтической технологии Тбилисского

государственного медицинского университета, представляют собой фитопрепарат, рекомендованный для профилактики и лечения заболеваний пищеварительной системы организма. In vitro опыты для изучения кинетики диффузии действующих веществ таблеток гентина проводили при использовании мембранной модели "SARTORIUS" Sm 16750 (ФРГ), которая позволяет проводить исследования скорости диффузии лекарственных веществ в условиях, близких к желудочно-кишечному тракту. В результате экспериментальных данных нами установлено, что γ -пирионовые соединения лучше всасываются в кишечнике, чем в желудке, так как значение константы скорости диффузии k_d в кишечном соке (pH=6,8) составляет $9,17 \cdot 10^{-3}$ см/мин, а k_d в желудочном соке (pH=1,2) - $1,63 \cdot 10^{-3}$ см/мин, т.е. процесс диффузии интенсивнее протекает в среде кишечного сока, где pH=6,8.

АТОМНО-АБСОРБЦИОННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ В ИЗУЧЕНИИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЯДА ГЮРЗЫ

Бабаев¹ Э.Т., Абиев² Г.А., Топчиева¹ Ш.А., Чумбуридзе³ Т.Б., Немсицверидзе³ Н.Г.

¹Институт зоологии НАН Азербайджана; ²Азербайджанский медицинский университет;

³Тбилисский государственный медицинский университет

Изучение ядовитых продуктов биосинтеза змей, являющихся уникальной группой биологически активных веществ по химическому составу и физиологическому действию, выявление воздействия биотических и абиотических факторов окружающей среды на химический состав яда кавказской гюрзы (*Vipera lebetina obtusa*) являются актуальной проблемой медико-биологической науки.

Несмотря на имеющиеся достижения в диагностике и лечении отравлений змеиными ядами [1-4,6,7], в изучении их химического состава, физико-химических свойств, токсичности [5,10-15] фармакокинетики и метаболизма [8,9] не установлены общие закономерности влияния экологических факторов на элементарный состав яда гюрзы.

Поэтому весьма актуальным является выяснение влияния экологических факторов в формировании химического состава яда гюрзы. Важным является разработка наиболее чувствительных и точных методов определения элементарного состава змеиного яда. Значительный прогресс в изучении количественного и качественного содержания микроэлементов в биологических жидкостях был достигнут после практической реализации атомно-абсорбционного метода, обладающего целым рядом достоинств: высокой чувствительностью, избирательностью, производительностью, достаточно хорошей воспроизводимостью результатов и простотой выполнения анализов. Атомно-абсорбционная спектроскопия является адекватным методом контроля качественного и количественного содержания микроэлементов и тяжелых металлов: кальция, магния, натрия, калия и др. в биологических жидкостях.

Целью настоящего исследования явилась разработка метода атомно-абсорбционной спектроскопии для определения элементарного состава змеиного яда.

Материал и методы. В образцах яда гюрзы, отловленных в районе Гобустана (Азербайджан) определяли состав и концентрацию микроэлементов методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Методика определения яда гюрзы атомно-абсорбционным способом заключается в следующем: змеиный яд в количестве 20 мг помещали в центрифужную пробирку, добавляли 10 мл раствора HCl (1:1), далее раствор оставляли в термостате при 40°С на 1 час. После этого добавляли 2 мл 20% раствора CCl₃COOH, с последующим выдерживанием в течение 1 часа при комнатной температуре и центрифугировали в течение 10-и минут при 1500об/мин. В фильтрате определяли Fe, Cr, Cu, Cd.

Для количественного определения концентрации исследуемых металлов в биообъектах нами были построены калибровочные графики определения металлов в стандартных образцах в координатах А-С. По калибровочным графикам в координатах А-С находили концентрацию определяемого элемента в образцах змеиного яда.

Определение металлов в яде гюрзы осуществляли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе AAS-300, Perkin-Elmer.

Результаты и их обсуждение. Данные спектроскопического определения оптической плотности металлов в стандартных образцах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели спектроскопического определения оптической плотности Fe, Ca, Mn, Cr, Zn в стандартных образцах

Fe		Ca		Mn		Cr		Zn	
мкг	Опт. Пл. А	мкг	Опт. Пл. А	мкг	Опт. Пл. А	мкг	Опт. Пл. А	мкг	Опт. Пл. А
0,5	0,009	1,0	0,10	1,0	0,08	0,5	0,02	0,5	0,08
1,0	0,018	2,0	0,20	2,0	0,16	1,0	0,04	1,0	0,018
2,0	0,036	4,0	0,41	4,0	0,32	2,0	0,08	2,0	0,36
4,0	0,072	6,0	0,61	6,0	0,47	4,0	0,16	4,0	0,70
8,0	0,150	8,0	0,79	8,0	0,61	8,0	0,32		
10,0	0,190			10,0	0,65	10,0	0,40		

На основании полученных данных были построены калибровочные графики определения металлов в стандартных образцах в координатах А-С.

Данные о концентрации микроэлементов в змеином яде, установленные на основании калибровочного графика в координатах А-С представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели концентрации микроэлементов в змеином яде

Наименование микроэлемента	Концентрация микроэлементов, %
Cd	0,012
Ca	1,234
Fe	0,487
Cr	0,171
Zn	0,78

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований в образцах яда гюрз, отловленных в районе Гобустана, определены концентрации ионов следующих металлов: Cd (0,012%), Ca (1,234%), Fe (0,487%), Cr (0,171%), Zn (0,78%).

Как следует из данных таблицы 2, наиболее высокая концентрация отмечается для кальция, затем следуют Zn, Fe, Cr, Cd. В яде гюрз определены следовые концентрации Cu, As, Ni, Hg, Pb. Как правило, все вышеперечисленные элементы принимают участие в регулировании активности ферментов змеиного яда и тем самым могут изменять его токсичность.

Таким образом, нами экспериментально подобраны оптимальные условия определения металлов Ca, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Ni, Pb, Cd, As в образцах змеиного яда методом атомно-абсорбционной спектрометрии. В яде гюрз, отловленных на территории Гобустана (Азербайджан) определены следующие металлы: Cd, Ca, Fe, Cr, Zn в концентрации 0,012%, 1,234%, 0,487%, 0,171% и 0,78%, соответственно.

Полученные данные по определению содержания тяжелых металлов в образцах змеиного яда могут быть применены для стандартизации змеиного яда, а также при установлении подлинности как в судебно-медицинской экспертизе, так и при анализе лекарственных препаратов на основе змеиного яда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абиев Г.А., Топчиева Ш.А., Бабаев Э. Т. Электронный парамагнитный резонанс в изучении яда гюрзы *Vipera lebetina obtusa*. Здоровье. Баку: 2008; 8: 127-134.
2. Caraballo, A., Navarro, J., Sánchez, E.E., Pérez, J. C., Rodríguez-Acosta, A., Epidemiological and clinical aspects of snakebites in Bolivar State. *Revista de Medicina Venezuela*: 2004; 27: 25-28.
3. Navarro, J., Caraballo, A., Sánchez, E., Pérez, J. C., Rodríguez-Acosta, A., Epidemiological and clinical aspects of snakebites in Monagas State. *Revista de la Facultad de Medicina. Venezuela*: 2003; 26: 100-104.
4. Samel M., Subbi J., Siigur J., Siigur E. Biochemical char-

acterization of fibrinolytic serine proteinases from *Vipera lebetina* snake venom. *Toxicon* 2002; 40 (1): 51-54.

5. Sánchez, E.E., Ramírez, M.S., Galán, J.A., López, G., Rodríguez-Acosta, A., Pérez, J. C., Cross reactivity of three antivenoms against North American snake venoms. *Toxicon* 2003; 41: 315-320.

6. Sánchez, E.E., Galán, J.A., Powell, R.L., Reyes, S.R., Soto, J.G., Russell, W.K., Russell, D.H., Pérez, J. C., Disintegrins, hemorrhagic, and proteolytic activities of Mojave rattlesnake, *Crotalus scutulatus scutulatus*, venoms lacking Mojave toxin. *J. Comp. Biochem. Physiol.* 2005; (Part C): 124-132.

7. Topchiyeva Sh.A. Chromatographic and spectral characteristics of snake venom, proteins and products of metabolism of ones. *Journal Farmakom. Xarkov*: 2002; 4: 75-81.

8. Topchiyeva Sh.A. Fluorescent probes in snake venom investigation. *Journal Farmakom. Xarkov*: 2002; 3: 174-179.

9. Topchiyeva Sh.A., Abiyev H.A. Ecological factor's and chemical structure of venom of *Vipera lebetina obtusa*. *Ж. Экоэнергетика Баку* 2004; 1: 21-23.

10. Topchiyeva Sh., Abiyev H., Ecological geochemical aspects of variation of the elementary ingredients of the *Vipera lebetina obtusa*'s venom. ICSAM-2007. International Conference on Structural Analysis of Advanced Materials. September 2-6, 2007. Patras (Greece). 190.

11. Topchiyeva Sh.A., Abiyev H.A., Babayev E.T., Application of ionising radiation of sterilisation on the basis of snake venom. The Fifth Eurasian Conference on Nuclear Science and its Application, 2008, 14-17 October. Ankara, Turkey. 268-269.

SUMMARY

ATOM-ABSORPTION SPECTROMETRY IN STUDYING OF VIPERA LEBETINA OBTUSA VENOM

Babayev¹ E., Abiyev² H., Topchiyeva¹ Sh., Chumburidze³ T., Nemsitsveridze³ N.

¹Institute of Zoology of Azerbaijan Academy of Science; ²Medical University of Azerbaijan; ³Tbilisi State medical University

The aim of the investigation was to work out the atom-absorption spectrometry method for definition of elemen-

tary structure of snake venom. The investigation was conducted on venom vipers, caught in the Gobustan district. Determination of heavy metals in venom vipers, was conducted by means of atom-absorption spectrometry (Perkin-Elmer AAS-300). The concentration of the following metals in samples of *Vipera Lebetina obtusa* venom was defined: Cd (0,012%), Ca (1,234%), Fe (0,487%), Cr (0,171%), Zn (0,78%).

The obtained data by means of proposed method of definition of heavy metals in samples of snake venom can be applied to standardize the snake venom, to establish the authenticity in a forensic medical examination, in analyses of medication on the basis of snake venom.

Key words: atom-absorption spectrometry, snake venom, microelements.

РЕЗЮМЕ

АТОМНО-АБСОРБЦИОННАЯ СПЕКТРОМЕТРИЯ В ИЗУЧЕНИИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЯДА ГЮРЗЫ

Бабаев¹ Э.Т., Абиев² Г.А., Топчиева¹ Ш.А., Чумбуридзе³ Т.Б., Немсицверидзе³ Н.Г.

¹Институт зоологии НАН Азербайджана; ²Азербайджанский медицинский университет;

³Тбилисский государственный медицинский университет

Изучение ядовитых продуктов биосинтеза змей, являющихся уникальной по химическому составу и физиологическому действию группой биологически активных веществ, выявление воздействия биотических и абиотических факторов окружающей среды на яд кавказской гюрзы (*Vipera lebetina obtusa*) являются актуальной проблемой медико-биологической науки. В работе представлены экспериментальные данные по разработке метода атомно-абсорбционной спектрометрии для определения элементарного состава змеиного яда.

Методом атомно-абсорбционной спектрометрии на приборе, Perkin-Elmer AAS-300 в яде гюрз, отлов-

ленных в районе Гобустана, проведено определение тяжелых металлов. В результате проведенных экспериментальных исследований в образцах яда гюрзы определены концентрации следующих металлов: Cd (0,012%), Ca(1,234%), Fe (0,487%), Cr (0,171%), Zn (0,78%).

Полученные данные по определению содержания тяжелых металлов в образцах змеиного яда могут быть применены для стандартизации змеиного яда, а также при установлении подлинности как в судебно-медицинской экспертизе, так и при анализе лекарственных препаратов на основе змеиного яда.

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗУБНОЙ ПАСТЫ ИЗ RUBUS IDAEUS

Бакуридзе А.Д., Николаев* С.М., Цурцумия И.Г., Берашвили Д.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии;

*Институт общей и экспериментальной биологии, Сибирское отделение АН России

Поиск новых растительных источников биологически активных веществ с целью пополнения номенклатуры лекарственного сырья и на их основе создания лекарственных препаратов, по сей день, представляет актуальную проблему [7,8].

При длительной терапии хронических процессов в большинстве случаев, предпочтение отдается препаратам растительного происхождения, так как они обладают влиянием на биологические процессы организма с минимальными токсическими эффектами.

Актуальность исследования связана с необходимостью создания средств природного происхождения, обладающих противовоспалительной активностью [5,9].

В настоящее время в стоматологической практике актуальна проблема профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта [1-3].

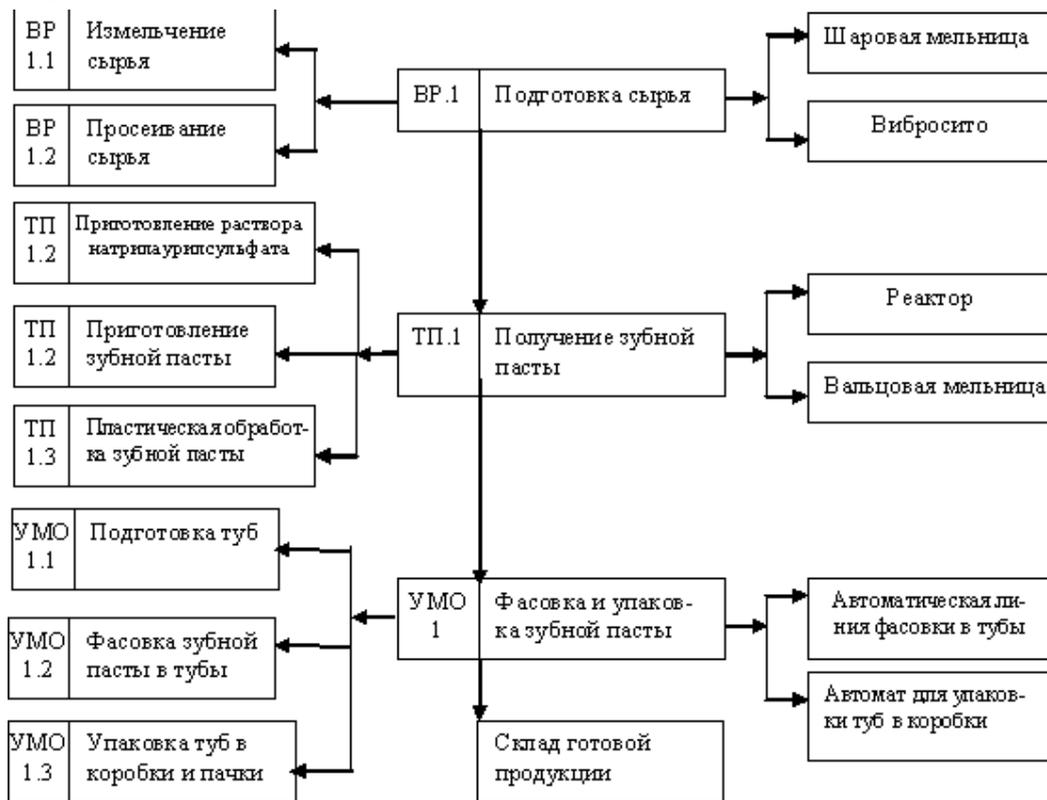
На основании предварительных фармакологических исследований установлено, что экстракт ежевики обладает противовоспалительным действием.

Целью исследования явилась разработка состава и технологии зубной пасты с содержанием экстракта из побегов ежевики.

Материал и методы. Основываясь на данных о химическом составе ежевики и совместимости, разработан состав зубной пасты (в граммах), а также технология ее изготовления:

Экстракт ежевики - 3.0 5.0 7.0
 Алюминия гидроксид – 30,0

Глицерин– 10,0
 Натрий карбоксиметилцеллюлоза – 1,5
 Натрия лаурилсульфат – 2,0
 Кальция глицерофосфат – 1,5
 Натрия монофторфосфат – 1,0
 Двоокись титана – 1,0
 Отдушка – 1,0
 Сорбит – 1,0
 Вода очищенная - до 100,0



Блок – схема технологического процесса производства зубной пасты [4,6,10].

Экстракт ежевики готовили из побегов *Rubus* методом перколяции.

Измельченные алюминия гидроксид, кальция глицерофосфат и натрия монофторфосфат отвешивали на весах и просеивали на вибросите, используя сито №61, размером отверстий 0,09±0,015 мм.

В реактор загружали часть воды очищенной. Воду брали в пять раз больше по отношению к натриулаурилсульфату, нагревали в реакторе до температуры 60-70°C и вручную загружали в нее отвешенный на весах натрия лаурилсульфат. Содержимое реактора перемешивали до полного растворения натрия лаурилсульфата. После растворения лаурилсульфата смесь в реакторе охлаждали до температуры 18-22°C пуском холодной воды в рубашку реактора.

Натрий карбоксиметилцеллюлозу отвешивали на весах. Часть воды очищенной отмеряли через мерник; залива-

ли в реактор, туда же загружали глицерин из мерника. При постоянном перемешивании в реактор вручную загружали отвешенное количество натрия карбоксиметилцеллюлозы. Раствор в реакторе оставляли для набухания в течение 1-го часа. После набухания содержимое реактора нагревали до температуры 65-70°C пуском пара в рубашку реактора. Раствор перемешивали до образования однородной массы. Охлаждали реактор пуском холодной воды в рубашку аппарата. Забирали пробу для определения пластической вязкости.

После получения положительных результатов в реактор загружали алюминия гидроксид, включали мешалку и перемешивали массу до получения однородной смеси в течение 10-15-и минут. Затем, при постоянно работающей мешалке, загружали кальция глицерофосфат и натрия монофторфосфат. Смесь в реакторе перемешивали в течение 15-20-и минут; добавляли отвешенные на весах сорбит, двоокись титана; перемешивали 10 минут; забирали пробу для определения алюминия гидроксида

в пасте. При получении положительного результата в реактор с помощью сжатого воздуха загружали раствор натрия лаурилсульфата. Вручную добавили из сборника отдушку, отвешенную на весах; перемешивали 10 минут. Массу вакуумировали в течение 20-и минут для удаления воздуха из зубной пасты. Из разных мест реактора забирали среднюю пробу приготовленной зубной пасты и проводили анализ. После получения положительных результатов анализа, массу передавали на стадию пластической обработки зубной пасты.

Полученную массу с помощью сжатого воздуха из реактора передавали в бункер вальцовочной машины. Между вальцами устанавливали зазор в 0,08-0,12 мм.

Провальцованная зубная паста самотеком поступала в бункер тубонаполнительной машины.

Упакованную готовую продукцию отправляли для полного анализа всех показателей.

На следующем этапе исследования изучали влияние зубной пасты, содержащей экстракт ежевики, на фазы воспалительной реакции [9].

Результаты и их обсуждение. Результаты влияния зубной пасты, содержащей 3%, 5%, 7% экстракта ежевики, на процессы экссудации при формалиновом отеке лапок белых крыс представлены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние зубной пасты, содержащей экстракт ежевики на экссудативную фазу воспаления

Концентрация экстракта ежевики в зубной пасте	Относительный прирост массы лапок с отеком и без отека (мг)	% угнетения отека
3%	103,4±1,3*	25
5%	98,0±12,9*	29
7%	81,7±13,9*	41
Дистиллированная вода	137,2±10,6	0

примечание: количество животных n=6; * - различие достоверно по отношению к контролю при p<0,05

Таким образом, зубная паста, содержащая экстракт ежевики, обладает антиэкссудативным действием, степень которого зависит от концентрации экстракта.

Результаты влияния зубной пасты, содержащей 3%, 5%, 7% экстракта ежевики, на процесс альтерации при развитии воспалительной реакции представлены в таблице 2.

Таблица 2. Влияние зубной пасты, содержащей экстракт ежевики, на процесс альтерации у белых крыс

Концентрация экстракта ежевики в зубной пасте	Средняя площадь некроза (мм)			
	2 сут.	7 сут.	14 сут.	25 сут.
3%	171,5±5,4	198,0±22,5*	102,3±13,7*	заживление
5%	183,0±21,8	265,5±16,0*	119,0±19,8*	34,5±6,9*
7%	175,0±14,5	269,0±34,7*	128,0±20,5*	29,5±7,6*
Дистиллированная вода	194,0±17,3	415,0±44,3	173,5±10,5	78,5±9,9

примечание: количество животных n=6; * - различие достоверно по отношению к контролю при p<0,05

Из представленных в таблице данных следует, что зубная паста, содержащая экстракт ежевики, уменьшает развитие некроза и способствует активному заживлению раны.

Результаты влияния зубной пасты, содержащей 3%, 5%, 7% экстракта ежевики, на фазу пролиферации при воспалении представлены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние зубной пасты, содержащей экстракт ежевики, на фазу пролиферации

Концентрация экстракта ежевики в зубной пасте	Средняя масса сухой гранулемы (мг)
3%	45,80±2,02*
5%	34,20±2,09
7%	32,70±5,00
Дистиллированная вода	38,70±2,90

примечание: количество животных n=6; * - различие достоверно по отношению к контролю при p<0,05

Из представленных в таблице данных следует, что зубная паста, содержащая 3% экстракта, стимулирует образование грануляционно-фиброзной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемева И.А., Аксенова Г.И., Зюбр Т.П., Скуратова А.В., Черешкова О.В. Исследование по созданию гелей для лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорск: 2004; 59: 73-74.
2. Алиева М.У., Анищенко Н.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Изучение витаминной растительной композиции как репаративного средства. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорск: 2004; 59: 241-242.
3. Барер Г.М., Мелецкая Т.И. Болезни пародонта. Клиника, диагностика и лечение. М.: 1996; 86.
4. Башура А.Р., Гладух Е.В., Киселева Н.П., Прокопенко Т.С. Аппаратурные и блок-схемы производства парфюмерно-косметических средств. Харьков: 2001; 82.
5. Залялютдинова Л.Н., Насыбуллина Н.М., Захматова Е.Ю., Зверев Р.Р. Изучение противовоспалительной активности кислоты тиоктовой. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорск: 2004; 59: 275-276.
6. Краснюк И.И., Михайлова Р.В., Чинова Е.Т. Лечебно косметические средства. М.: 2006; 437.
7. Пешкова Г.И., Шретер А.И. Растения в домашней косметике и дерматологии. Справочник. М.: 2001; 599-605.
8. Самилина И.А. Лекарственные растения Государственной фармакопеи. М.: АНМИ; 1999: 487.
9. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев Л.П., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. М.: Медицина; 1988: 240.
10. Чижова Е.Т., Михайлова Г.В. Медицинские и лечебно-косметические мази. М.: 1999; 404.

SUMMARY

TECHNOLOGY OF PRODUCTION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF TOOTHPASTE FROM *RUBUS IDAEUS*

Bakurdize A., Nikolaev* S., Tsurtsumia I., Berashvili D.

*Department of Pharmaceutical Technology, Tbilisi State Medical University; *Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences*

Composition and the technology of manufacturing of toothpaste from extract of blackberry with anti-inflammatory activity have been developed.

Toothpaste contains the following ingredients (g):
Blackberry extract - 3.0 5.0 7.0

Aluminum hydroxide - 30,0
Glycerin - 10,0
Sodium carboxymethylcellulose - 1,5
Sodium laurilsulfate - 2,0
Calcium glycerophosphate - 1,5
Sodium monofluorophosphate - 1.0
Titanium dioxide - 1,0
Perfume - 1,0
Sorbit - 1,0
Purified water to 100 ml

Toothpaste containing 3%, 5% and 7% of blackberry extract possesses higher antioedemic activity and has mild influence on alteration and proliferation processes. This allows us to recommend researched toothpaste for application.

Key words: blackberry extract, toothpaste, anti-inflammatory activity.

РЕЗЮМЕ

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗУБНОЙ ПАСТЫ ИЗ *RUBUS IDAEUS*

Бакурдзе А.Д., Николаев* С.М., Цурцумия И. Г., Берашвили Д.Т.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармацевтической технологии; *Институт общей и экспериментальной биологии, Сибирское отделение АН России*

Разработаны состав и технология изготовления зубной пасты противовоспалительного действия с содержанием экстракта ежевики следующего состава (в граммах):

Экстракт ежевики - 3.0 5.0 7.0
Алюминия гидроксид – 30,0
Глицерин – 10,0
Натрий карбоксиметилцеллюлоза – 1,5
Натрия лаурилсульфат – 2,0
Кальция глицерофосфат – 1,5
Натрия монофторфосфа – 1,0
Двуокись титана – 1,0
Отдушка – 1,0
Сорбит – 1,0
Вода очищенная - до 100,0

Зубная паста, содержащая 3%, 5%, 7% экстракта ежевики, обладает выраженным антиэкссудативным действием и умеренно влияет на процессы альтерации и пролиферации, что позволяет рекомендовать ее к применению.

ETIOPATHOGENESIS OF CARDIOMYOPATHIES: A REVIEW

Kirvalidze I., Jorbenadze T., Khetsuriani R.

Tbilisi Scientific Practical Center of Clinical Pathology

About half a century has been passed since English scientist Bridgen has first introduced the definition of “cardiomyopathy” for the characterization of myocardium pathologies of unknown etiology and non coronary origin. Regardless of the fact that early days many fundamental investigations were devoted to the cardiomyopathy problem, still there is no common consideration concerning the etiology, pathogenesis, morphogenesis, classification and therapy of cardiomyopathy.

According to former World Public Health Services’ classification accepted in 1980, two groups of cardiomyopathy subsist: primary and secondary. Primary cardiomyopathy includes hypertrophic (constrictive), dilatational (congestive), and restrictional (endomyocardial fibrosis) cardiomyopathy. Secondary cardiomyopathy is considered as supplementary event of various types of intoxications, infections, digestive system and genetic disorders as well [37]. It must be admitted that since the constrictive cardiomyopathy is the result of amyloid determined infiltration of endocardium it can be excluded from the classification herein [30].

In 1996 on behalf of World Public Health Services cardiologists’ work group major version of cardiomyopathies classification has been developed. Current classification along with hypertrophic, dilatational and restrictional cardiomyopathy clusters right ventricle arrhythmogenic cardiomyopathy, non classified and specific cardiomyopathies. Among cited the special group comprises ischemic, valvate, hypertensive and inflammatory cardiomyopathies. Non infectious, inflammatory, dilatational cardiomyopathy group encloses autoimmune periparturic, allergic and post transplantation cardiomyopathies.

The problem of etiology of cardiomyopathy is of greatest importance for many researchers. Current day literature contain vast amount of data related to the role of B group coxsackie viruses in the evolution of cardiomyopathy. It seems well established that above mentioned group of enteroviruses are characterized by marked cardiotropic features [4,7,21,29]. On the basis of morphological investigation of endomyocardial tissues in quite a number of patients with dilatational cardiomyopathy different stages of myocarditis has been examined: 45% of cases were characterized by B group coxsackie viruses neutralizing antibodies high titre, as a result hampering morphological pattern of myocarditis. Therefore searching for additional criteria seems urgent [1,24,31].

According to data obtained from serological investigations N. Qipshidze (1984) puts emphasize on the role of B₂ group coxsackie and influenza A and B viruses in the development of dilatational cardiomyopathy and myocarditis. On the ground of cellular and humoral immunity comparative analysis evidence has been made that during myocardial ischemia, cardiomyopathies and myocarditis immune status nonspecific disorder takes place [47].

Smoking is believed to play significant role in the evolution of cardiomyopathy and its negative effect is specified both by the nicotine and carbon oxide generated during smoking [23]. Smoking has a drastic effect on the oxidative and energetic processes of the cells. Energy deficiency strongly influences cardiac hystiocyte membranes enzymatic activity with concomitant increase of membrane permeability, leading to enzyme efflux out of the cells. Thus, the term “cardiomyopathy during smoking” seems quite relevant.

Present day investigations tend to establish interrelationship between cardiomyopathy and myocarditis, still many issues remain disputable and currently no common idea is accepted. For that reason cardiomyopathy problem remains urgent and needs further investigation. On behalf of World Public Health Services recommendation the term cardiomyopathy encloses patients with myocarditis of unknown origin with well defined features – megalocardia and cardiac decompensation. However, heart valve, coronary and lung vessels injuries are excluded. Apparently it’s generally accepted to submit the term “cardiomyopathy” conceivably conditional and accidental. Furthermore while specifying etiological designation, the number of several pathologies clustered under the term would be restricted. Note worthily, concept “secondary cardiomyopathy” is not well interpreted, especially as etiology is well understood. Similarity of clinical pattern of cardiomyopathy and myocarditis, occasions of acute and/or chronicle courses of decease, observed hypertrophy or megalocardia development of myocardium due to blood circulation abnormalities sets conditions for hyperdiagnostics of cardiomyopathy [6,8,13,20,44,45].

Several other researchers observed the expression of macrophage migration inhibitory factors under the action of neutralizing antibodies during autoimmune experimental cardiomyopathy. Matsui and coauthors [27] arrived to a conclusion about a core role of these factors in cardiomyopathy pathogenesis. Blockage of macrophage migration inhibitory factors would become a future strategy for cardiomyopathy therapy.

Ummunoglobulines play an important role in cardiomyopathy pathogenesis. It has been well substantiated that during cardiomyopathy T lymphocyte function is regulated by specific genes. Moreover, T lymphocyte antigen triggered stimulation in all cases lead to liberation of several active compounds and actually are considered as invariable traits of the procedure [28].

Scientists make account of genetic as well as environmental factors in immune system mediated myocarditis pathogenesis. For examination of genetic mechanisms experimental autoimmune myocarditis model in rats was elaborated. Obtained experimental data have established that pathogenic mechanisms determining thrombocytes or peripheral T cells apoptosis are common features for various autoimmune deceases [17,33,41,43].

As we've already mentioned initiation of autoimmune cardiomyopathy greatly depends on the attendance of myocarditis [16]. Experimental study showed that expression of tissue compatibility fundamental complex on cardiac hystiocytes membranes during coxsackie virus B₃ induced acute myocarditis is closely related to the disturbance of regulation on transcriptional level but not to genetic disorder. According to Seko and colleagues [35] in comparable cases cardiac hystiocytes actually are surrounded by tissue compatibility fundamental complex antigen. Having negative effect on cardiac hystiocytes /T-lymphocytes interrelation, complex finally leads to cytotoxic damage of myocardium. By Chazov E and coauthors [9] coxsackie viruses B₁₋₅, A₄ and A₁₆ are considered as the most active cardiotoxic viruses causing autoimmune damage of myocardium. T suppressors' activation and natural killers (NK cells) amplification occur herein. As to Tracy and coauthors [40] coxsackie virus B₃ infection leads to heavy changes of myocardium i.e. focal necrosis and cardiac hystiocytes lysis takes place. The presence of viruses in blood is well substantiated by the production of antiviral antibodies. Besides, several authors indicate to coexistence of enteroviruses too. An idea about the anti cardiac antibodies formation in model experiments is proven by other researchers as well. Therewith, production of antibodies increases under cyclosporine treatment [25,26].

Tapia P.S. and coauthors [39] have studied the role of cardiac hystiocytes plasma membrane phospholipase C (PLC) beta-3 in diabetic cardiomyopathy. It has been established that 8 weeks later one-time intravenous introduction of streptozotocine (65mg/kg) sarcolemma phospholipase C activity was decreased owing to the lessening of relative amount of beta-3 protein. Related to represented data supposition has been made about the (PLC) beta-3 mediated disorder of signal transduction mechanisms therein initiating cardiac dysfunction during diabetic cardiomyopathy. Diabetic cardiomyopathy implies development of fibrosis too. Scientific literature contains data about the human kallikrein gene's transgenic expression as a protective mean

against myocardium fibrosis and left ventricle dysfunction. Experiments conducted on rats have shown that during diabetic cardiomyopathy, in streptozotocine induced conditions total amount of collagen is much higher compared to that of normoglycemia. In transgenic animals collagen decrease correlates with function maintenance. Transgenic expression of kallikrein impairs progressive development of left ventricle contractile dysfunction [5,18,22,34,46].

Tschope C. and colleagues [42] have noted that diabetic cardiomyopathy initiation as well as kallikrein-kinin system protective mechanisms are not fully understood and need further investigation. The purpose of study was examination of clinical course of myocarditis in rats during streptozotocine induced diabetic cardiomyopathy. It became clear that kallikrein-kinin systems' protective effect is resulted in the inhibition of intra myocardial inflammation and oxidative stress feature [3,10,38].

During experimental cardiomyopathy damaged are all the cellular organelles. According to Capelico V. data (1996) cells are loading with Ca²⁺ and intra cellular concentration is increased up to 28-30%. Accumulation of Ca²⁺ affects cells contraction ability that is related to the lessening of kreatin phosphate and augmentation of H⁺. These processes always go in parallel with mitochondrial damage and energy deficiency. Accordingly, myofibrils' Ca²⁺ dependent activity is declined. Ca²⁺ uptake amplification by mitochondria inhibit energy production. In contrast, in sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ efflux from the cells ceases and myocardium contracture or paroxysmal tachycardia occur.

Yurneev I. and coauthors [11,19,48] investigations have elucidated that during hypertrophic as well as dilatational cardiomyopathy primary link between HLA system and DR4 antigen exist. Amount of T and B lymphocytes' major population is altered and suppressors' functional deficiency exists. With respect to dilatational cardiomyopathy pointed decrease of natural killers (NK) functional activity in peripheral blood was detected which may become a valuable criterion for the prediction of cardiomyopathy.

Regarding Bachov N. and colleagues [2] heavy course of dilatational cardiomyopathy is accompanied by the alteration of natural killers and K cells functional activity. Clearly, dilatational cardiomyopathy's relatively heavy and heavy courses are assisted by marked increase of natural killers and K cells functional activity. In contrast, during innocent course of dilatational cardiomyopathy their function is somehow retained. Authors suppose that depression of killer features of a population is the result of inhibitors activation. Consequently, sarcolemma of cardiac hystiocytes must be guarded from its autologous NK and K cells.

Besides, Samsonov M. and authors [32] indicate to the role of neopterin in dilatational cardiomyopathy. Being a product of guanosinetriphosphate metabolism neopterin

is synthesized in macrophages after gamma-interferon stimulation and its blood serum concentration undergoes dynamic changes. High level of this compound is a common feature of autoimmune processes and viral or bacterial infections as well. Sharov E. and coauthors [36] have investigated mitochondrial NADH reductase activity throughout the early stages of dilatational cardiomyopathy. Disturbance of oxidative phosphorylation process was detected. In contrast, later stages were characterized by sharp decrease of non etherified fatty acids and amplification of lactate release in cardiac hystiocytes. According to Chasov E. [9], in cardiomyopathies activity of phosphatase and succinate dehydrogenase is decreased, as well as glycogen amount is significantly declined.

Key role in cardiac dysfunction during cardiomyopathies play intracellular Ca metabolism disorder. Particularly, Ca - ATP, Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP), K, Na-ATP-ase, Na/Ca metabolism disorder take place. K, Na-ATP-ase receptor apparatus with clear-cut positive inotropic effect loses its function in decompensated myocardium. Accordingly therapeutic response towards cardiac glycosides alters and becomes ineffective [14].

In line with Daly P. and colleagues [12] observations cardiac muscle contractile function is closely related to the depression of parasympathetic nervous system function and intensification of sympathetic tonus as well. Intensification of sympathetic tonus enhances effect of noradrenaline upon myocardium leading to the depletion of energy resources and destruction of intra cardiac nerve endings. All the above mentioned determine impairment of systole/diastole coordination.

Available literature indicates to the relationship of Ca metabolism disorder and changes of endoplasmic reticulum. Apparently sarcoplasmic reticulum is considered as a main regulator of intracellular Ca concentration in cardiac muscle. So and so during cardiomyopathies transportation of Ca ions through endoplasmic reticulum declines though mechanism of this phenomenon stays unexplored [15].

Taking into account all the above mentioned data it is evident that regarding etio pathogenesis, cardiomyopathy is not completely explored pathology and needs further investigation. The goal here is revelation of factors affecting cardiac contractile function. Besides, elaboration of new, effective pharmaceutical means is note worthily.

REFERENCES

1. Ahn M., Lee Y., et al. Increased expression of phospholipase D in the heart with experimental autoimmune myocarditis in Lewis rats. *Immunol Invest.* 2004; 33(1): 95-105.
2. Bachov N.N., Alexandrova L.Z., Osipov S.G., et al. Antibody dependent and general cellular cytotoxicity in patients with dilatational cardiomyopathy. *Arch. in Therapy* 1986; 10: 62-66.
3. Bialke B, Schwimmbeck PL, Haas CS, Lindemann S. et al

Effect of interleukin-15 on the course of myocarditis in Coxsackievirus B3-infected BALB/c mice. *Canadian journal of cardiology* 2009; 25(7):248-54.

4. Bohm M., Gierschik P., Jacobs K. H. et al. Increase of G. alpha in human hearts with dilated but not ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82 (4): 1249-1265.
5. Broderick TL., Poirier P. et al. Exercise training restores abnormal myocardial glucose utilization and cardiac function in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(1): 44-50.
6. Caforio A.L.P., Bonifacio E., Stewart G.T. et al. Novel organ-specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *J. Amer. coll. Cardiol.* 1990; 15 (8): 1527-1534.
7. Cambridge G., Mac Arthur C.G., Waterson A. P. et al. Antibodies to Coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Brif Heart J.* 1979; 41(6): 692-696.
8. Cesta MF., Baty CJ. et al. Pathology of end-stage remodeling in a family of cats with hypertrophic cardio-myopathy. *Vet Pathol.* 2005; 42(4): 458-57.
9. Chazov E.I. *Fundamental research and Practice of cardiology.* Arch. in Therapy. 1992; 64 (9): 3-8.
10. Chen HS., Shan YX. Et al. Insulin deficiency downregulated heat shock protein 60 and IGF-1 receptor signaling in diabetic myocardium. *Diabetes* 2005; 54(1): 175-81.
11. Cunha-Neto E, Nogueira LG, Teixeira PC. et al. Immunological and non-immunological effects of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy. PMID: [Pubmed-in process], 2009; 104(4). 252-8.
12. Daly P.A., Sole M.J. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation* 1990; 82 (2): 135-143.
13. Das S.K., Stein L.D., Reynolds R.T. Immunologic studies in cardiomyopathy and pathophysiologic implication. *Congestive cardiomyopathy* E.D.G.F. Goodwin-Kiruna: 1980; 87-92.
14. Depover De, Souza AP., Tanowitz HB. et al. Effects of early and late verapamil administration on the development of cardiomyopathy in experimental chronic Trypanosoma cruzi (Brazil - strain) infection. *Parasitol Res.* 2004; 92(6): 496-501.
15. Edes I., Elnaggar R. et al. The effect of hydrodynamics-based delivery of an 11-13 ly fusion gene for experimental autoimmune myocarditis in rats and its possible mechanism. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35 (6): 1995-2005.
16. Erefoglu M., Gul M. et al. Effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester on testicular injury induced by myocardial ischemia / reperfusion in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005; N19(3): 365-72.
17. Guler M.L. Two autoimmune diabetes loci influencing I cell apoptosis control susceptibility to experimental autoimmune myocarditis. *J. Immunol.* 2005; 174(4): 2167-73.
18. Howarth FC., Qureshi A. et al. Effects of single high-dose and multiple low-dose streptozotocin on contraction and intracellular Ca²⁺ in ventricular myocytes from diabetes resistant and susceptible rats. *Mol Cell Biochem.* 2005; 269(1-2): 103-8.
19. Kim EM, Park JH. et al. Catecholamines may play an important role in the pathogenesis of transient mid-and basal ventricular ballooning syndrome. PMID: 18955801 [pubMed – indexed for MEDLINE] 2008; 23(5): 898-902.
20. Kiss L., Szabo C. et al. The pathogenesis of diabetic complications: the role of DNA injury and poly (ADP-ribose) polymerase activation in peroxynitrite-mediated cytotoxicity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100 Suppl 1: 29-37.
21. Komarov F.U. *Internal deceases. M.: Medicine;* 1990: 688.
22. Korte FS., Mokolke EA. et al. Exercise improves impaired ventricular function and alterations of cardiac myofibrillar proteins in diabetic dyslipidemic pigs. *J Appl Physiol.* 2005; 98(2): 461-7.
23. Leone A. Biochemical markers of cardiovascular damage from

tobacco smoke. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(17): 2199-208.

24. Li MK. et al. Unexpected hazard of illegal immigration: Outbreak of viral myocarditis exacerbated by confinement and deprivation in a shipboard cargo container. *Am J Forensic Med Pathol.* 2004; 25(2):117-24.

25. Lim BK., Shin JO. et al. Myocardial injury occurs earlier than myocardial inflammation in acute experimental viral myocarditis. *Exp Mol Med.* 2005; 37(1): 51-7.

26. Matoba Y., Matsumori A., Okada I., Ohkusa T., Kawai Ch. The effect of cyclosporine on the immunopathogenesis of viral myocarditis in mice. *Jap. Circulat. J.* 1991; 55 (4):- 407-416.

27. Matsui Y., Okamoto H. et al. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis. *Y. Mol. Cell Cardiol.* 2004;- 37 (2): 557-66.

28. Mores E., Mendlovic Sh. et al. Cell-helper factors in autoimmunity. *Israel J. Med. Sc.* 1988; 24 (7): 355-358.

29. Mucharliamov N. M. Cardiomyopathies. Heart and vessels deceases. In Ed. of Chasov E.I. M.: *Medicine* 1992; 2(7): 199-249.

30. Ninoshvili L. Morphological-functional changes during autoimmune cardiomyopathy. Ph. D. thesis. Tbilisi: 1998.

31. Olsen E.G. Pathogenetic mechanisms of cardiomyopathy. *Cardiomyopathy., Materials of Symposium.* Tbilisi: 1984.

32. Samsonov M.U., Nasonov E.L., Masenko V.P. et al. Clinical role of interactive assessment of serum neopterin level in patients with dilatational cardiomyopathy. *Arch. in Therapy*1991; 9: 133-136.

33. Sarikas A., Carrier L. et al. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by truncated cardiac myosin binding protein C mutants. *Cardiovasc Res.* 2005; 66(1): 33-34.

34. Scognamiglio R., Negut C. et al. Abnormal myocardial perfusion and contractile recruitment during exercise in type-1 diabetic patients. *Clin Cardiol.* 2005; 28(2): 93-9.

35. Seko Y., Tsuchimochi H., Nakamuura T. et al. Expression of major histocompatibility complex class I antigen in murine ventricular myocytes infected with. Cocksackie virus B3. *Circulation Res.* 1990; 67 (2): 360-367.

36. Sharov V.G., Severin V.V., Mogilevsky G.M., Tolokon A.M. Ultrastructure of calcic necrosis of myocardium. *Bull. Beec. of Scientific Center of Cardiology.* AMS, Sov. Union. 1985: 1: 68-77.

37. Strukov A.I., Serov V.V. *Pathologic anatomy.* M.: *Medicine:* 1995. Strukov A.I., Serov V.V. *Pathologic anatomy., Moscow., "medicine,"* 1995.

38. Szabo C. et al. Roles of poly (ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Pharmacol Res.* 2005; 52(1): 60-71.

39. Tappia PS., Asemu G. et al. Defective sarcolemmal phospholipase C signaling in diabetic cardiomyopathy. *Mol. Cell Biochem.* 2004; 261 (1-2): 193-9.

40. Tracy S., Wiegand V., Mcmanus B. et al. Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1990; 15 (7): 1688-1694.

41. Timothy E. Quan, Richard Bucala et al. little information about the precise etiopathogenesis of cardiomyopathy. *DOI* 2007; 8-28.

42. Tschöpe C., Walther T., Escher F. et al. Transgenic activation of the kallikrein-kinin system inhibits intramyocardial inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress in experimental diabetic cardiomyopathy. *FAS E B J* 2005; [Epub ahead of print].

43. Van Driest SL., Ommen SR. et al. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (4): 463-9.

44. Walsh MC., Bourcier T. et al. Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Immunol.* 2005; 175 (1): 541-6.

45. Webb-Peploe M. et al. Obliterative and restrictive cardiomyopathies. *Europ. Heart. J.* 1988; 9: 159-167.

46. Wold LE., Ren J. et al. Streptozotocin directly impairs cardiac contractile function in isolated ventricular myocytes via a p 38 map kinase-dependent oxidative stress mechanism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 318(4): 1066-71.

47. Yuan Z., Shioji K. et al. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis. *Mol Cell Biochem.* 2004; 259(1-2): 223-7.

48. Yurneev A.P., Chumburidze V.V., Polianskaya I. S. et al. Role of immunological investigation for study of various forms of cardiomyopathy. *Bull. Beec of Scientific center of cardiology.* AMS, Sov. Union 1987; 2: 101-105.

SUMMARY

ETIOPATHOGENESIS OF CARDIOMYOPATHIES: A REVIEW

Kirvalidze I., Jorbenadze T., Khetsuriani R.

Tbilisi Scientific Practical Center of Clinical Pathology

An article reviews etiopathogenesis of cardiomyopathy. Regardless of the fact that many early days' fundamental investigations are devoted to cardiomyopathy problem, still there is no common consideration concerning the etiology, pathogenesis, morphogenesis, classification and therapy of cardiomyopathy as well. Problem concerning the etiology of cardiomyopathy appear of particular interest. Great number of authors put an emphasis on the role of coxsackie B viruses' group encompasses enteroviruses with well defined cardiotropic features. Smoking is believed to play significant role in the evolution of cardiomyopathy, having drastic effect on the oxidative and energetic processes of the cells. Consequently, the phrase "cardiomyopathy during smoking" seems quite relevant.

On behalf of World Public Health Services recommendation the term cardiomyopathy encloses patients with myocarditis of unknown origin with well defined characteristic features – megalocardia and cardiac decomensation. However, heart valve, coronary and lung vessels injuries are excluded. Note worthily, concept "secondary cardiomyopathy" is not well interpreted, especially as in this case etiology is well understood. Due to the complexity of differential diagnostics for congestive cardiomyopathy and myocardial ischemia in present day literature the term "ischemic cardiomyopathy" is widely applicable. Frequently, patients with congestive cardiomyopathy and myocardial ischemia reveal identical clinical-angiocardiographic set of symptoms determined by generalized injury of cardiac muscle. Taking into account all the above mentioned data it is evident that regarding etiopathogenesis and morphogenesis cardiomyopathy is not completely explored pathology and needs further investigation. The goal here is revelation of factors affecting cardiac contractile function. Besides, elaboration of new, effective pharmaceutical means seems of great importance.

Key words: cardiomyopathy, etiopathogenesis, review.

РЕЗЮМЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОМИОПАТИИ: ОБЗОР

Кирвалидзе И.Г., Джорбенадзе Т.А., Хецуриани Р.Г.

Научно-практический центр клинической патологии, Тбилиси

Актуальной проблемой современной медицины является кардиомиопатия. Несмотря на то, что более полувека ведутся фундаментальные исследования в этом направлении, ряд вопросов, связанных с данной патологией, остается нерешенным.

Особый интерес вызывает проблема этиологии и патогенеза заболевания. Большинство авторов отмечает значение вирусов коксаки группы В. Наибольшей кардиотропностью характеризуются энтеровирусы этой группы. В развитии кардиомиопатии значительная роль приписывается курению, которое губительно действует на окислительные и энергетические процессы. Следовательно, вполне обоснованным считается термин “кардиомиопатия при курении”. В литературе

также имеются данные о существовании алкогольной кардиомиопатии.

В патогенезе кардиомиопатии значительную роль играет первичное аутоиммунное повреждение сердечной мышцы, при котором отмечается специфическое повреждение кардиомиоцитов. Некоторые авторы гипертрофическую кардиомиопатию рассматривают как генетически детерминированную патологию, а аутоиммунным процессам придают провоцирующую роль.

Имеются данные о значении состояния тромбоцитов в патогенезе кардиомиопатии, что объясняется их участием в микроциркуляторном гемостазе и иммуногенезе. Установлено, что изменения функциональной активности тромбоцитов имеют место как при первичных кардиомиопатиях, так и при неспецифическом миокардите.

Анализ большого количества ретроспективной и современной литературы об этиопатогенетических аспектах кардиомиопатии позволяет нам заключить, что эти вопросы не полностью изучены и ставят перед необходимостью проведения дальнейших углубленных исследований для их окончательного решения.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА ПРИ ГЕПАТЭКТОМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРОЛИКАХ

Парцахашвили¹ Д.Д., Азмаипарашвили² Э.Л., Чхаидзе¹ З.А., Ходели¹ Н.Г., Томадзе³ Г.Д.

¹Научно-тренинговый центр экспериментальной хирургии института морфологии;

²Тбилисский государственный университет; ³Ассоциация трансплантологов Грузии

Среди многочисленных методов лечения ряда диффузных и очаговых поражений печени радикальный метод ортотопической трансплантации занимает особое место [9,12]. Успеху клинической трансплантации печени во многом способствует применение вено-венозного обхода, который применяют на протяжении агепатического периода (АП), для предотвращения гемодинамических нарушений в организме реципиента [3,4]. Несмотря на явный прогресс, при оценке клинических результатов ортотопической трансплантации печени, авторы выделяют ряд недостатков и нерешенных проблем, среди которых можно назвать нарушения гемодинамики, постоянно требующие коррекции [2,8,10,11].

Целью исследования является сохранение в пределах физиологической нормы гемодинамических показателей организма реципиента посредством применения искусственных контуров шунтирования в экспериментальной модели агепатического периода.

Материал и методы. В качестве экспериментальных животных использовались кролики породы шиншилла, весом 3,0-3,5 кг. Операции были проведены согласно требованиям международного законодательства по содержанию и использованию животных в научных экспериментах и с учетом принципов биомедицинской этики [1] под общим наркозом. Премедикация – дроперидол 0,5 мг/кг, димедрол 1,5 мг/кг, кетолонг 2,0 мг/кг; внутривенный наркоз – тиопенталом натрия (10 мг/кг) с применением миорелаксантов (курамед 0,3 мг/кг) и анальгетиков (кетолонг 2,0 мг/кг) в условиях искусственной вентиляции легких. Гепатэктомия проведена в трех экспериментальных группах: I контрольная группа (n=3) – гепатэктомия в условиях непринудительного шунтирования венозной крови по схеме: инфрагепатическая часть полой вены (ИГПВ) – воротная вена (ВВ) / плечеголовная вена (через подмышечную вену). II группа (n=3) – гепатэктомия шунтированием с применением искусственного кровообращения [5-7].

Для обхода печени использовали ту же схему, что и в I группе. III группа (n=3) – гепатэктомия нетрадиционным методом принудительного шунтирования по разработанной нами схеме: инфрагепатическая часть полой вены – воротная вена/супрагепатическая часть полой вены (СГПВ).

В I и II группах экспериментов нагнетание крови производили с помощью канюли, введенной в плечеголовную вену через правую подмышечную вену. В ИГПВ канюлю располагали проксимальнее почечных вен, а канюляцию СГПВ производили непосредственно под диафрагмой. Для регистрации давления катетеризировали воротную вену (ВВ), левую подмышечную вену, левую бедренную артерию и вену. Для регистрации объемной скорости кровотока (ОСК) выделяли правую наружную яремную вену (ПНЯВ). Регистрацию показателей гемодинамики проводили на протяжении 3-х часов АП. Каждый эксперимент завершали эвтаназией животного углублением наркоза. Для мониторинга давления использовали многоканальный монитор –

PM-9000 express (Mindray, China-USA). ОСК измеряли флоуметром - T402-PT (Transonic Systems, USA).

Результаты и их обсуждение. Регистрацию исходных показателей производили перед затягиванием лигатур. Во всех экспериментах среднее артериальное давление поддерживали в пределах 75,0±15,4 – 93,3±10,5 mmHg. Давление в левой плечеголовной вене в контрольной группе, перед гепатэктомией составляло 0,7±0,1 mmHg, а к концу третьего часа АП достигало 5,9±1,2 mmHg (p<0,05). В экспериментах II группы эти показатели составили, соответственно, 0,6±0,2 mmHg и 7,5±1,6 mmHg, а в III группе как перед гепатэктомией, так и в АП колебались в пределах 0,6±0,2 mmHg (p<0,05), что отражено на диаграмме 1. В этой же системе (ПНЯВ) ОСК в контрольной группе перед гепатэктомией составляла 8,7±2,5 мл/мин, а в конце третьего часа АП снижалась до 3,0±1,8 мл/мин (p<0,05). Во II группе эти показатели составили, соответственно, 8,3±2,1 мл/мин и 2,0±0,7 мл/мин, а в III группе – 8,3±2,0 мл/мин и 9,0±2,5 мл/мин (p<0,05) (таблица).

Таблица. ОСК в различных участках венозной системы (мл/мин) по группам

Участок измерения	Группы	Исход	1 час	2 часа	3 часа
ПНЯВ	I	8,7±2,5	2,4±0,3	2,9±0,5	3,0±1,8
	II	8,3±2,1	4,4±0,6	3,8±0,5	2,0±0,7
	III	8,3±2,0	8,4±2,0	7,8±1,7	9,0±2,5
ИГПВ	I	105,5±9,7	76,9±5,6	66,8±4,7	68,4±5,5
	II	103,7±11,0	102,5±11,9	104,1±11,1	99,5±9,8
	III	102,9±12,2	101,9±10,3	105,1±10,6	101,0±10,2
ВВ	I	54,2±5,0	53,5±5,0	44,0±3,1	39,8±3,6
	II	55,7±6,2	50,3±6,0	42,2±5,5	39,1±4,4
	III	56,0±5,1	55,2±4,5	52,0±4,6	47,1±3,8

Давление в ИГПВ в I группе перед гепатэктомией составило 5,0±0,7 mmHg, однако, к концу третьего часа АП возрастало до 9,3±2,1 mmHg (p<0,05). В экспериментах II группы эти показатели составили 4,9±0,5 mmHg и 4,7±0,5 mmHg соответственно, а в III группе – 5,1±0,6 mmHg и 5,1±0,9 mmHg (p<0,05), что отображено на диаграмме 2. На этом же участке венозной системы ОСК в I группе перед гепатэктомией составила 105,5±9,7 мл/мин, а к концу третьего часа АП снижалась до 68,4±5,5 мл/мин (p<0,05). В опытах II группы эти показатели составили соответственно 103,7±11,0 мл/мин и 99,5±9,8 мл/мин, а в III группе – 102,9±12,2 мл/мин и 101,0±10,2 мл/мин (p<0,05) (таблица).

Давление в ВВ в I группе перед гепатэктомией составляло 7,4±1,1 mmHg, а к концу третьего часа АП незначительно возрастало до 8,5±1,2 mmHg (p<0,05). В экспериментах II группы эти показатели составили 8,1±1,4 mmHg и 7,4±1,4 mmHg, соответственно, а в III группе – 9,1±1,7 mmHg и 7,1±0,9 mmHg (p<0,05),

что отображено на диаграмме 3. В этом же сосуде ОСК в I группе перед гепатэктомией составила 54,2±5,0 мл/мин, а к концу третьего часа АП снижалась до 39,8±3,6 мл/мин (p<0,05). В экспериментах II группы эти показатели составили соответственно 55,7±6,2 мл/мин и 39,1±4,4 мл/мин, а в III группе – 56,0±5,1 мл/мин и 47,1±3,8 мл/мин (p<0,05) (таблица). В экспериментах II и III групп давление и ОСК в нагнетательной магистрали искусственного контура определялись и регулировались объемом крови, поступающей в венозные резервуары, а также размером канюли. Эти параметры в экспериментах II группы составили, соответственно, 18,4±4,3 mmHg и 100,5±10,5 мл/мин, а в III группе – 8,0±2,0 mmHg и 103,4±9,8 мл/мин (p<0,05).

Шунтирование крови одновременно из воротной и нижней полой вены в плечеголовную вену (в I и II группах) приводило к резкой гипертензии в системе краниальной полой вены, в то время как шунтирование в СГПВ (III группа) исключает это осложнение.

Так, в экспериментах I группы давление в плечеголовной вене уже к концу первого часа АП от $0,7 \pm 0,1$ mmHg возрастало до $5,6 \pm 1,4$ mmHg и стабильно оставалось на этом уровне до конца наблюдения. Такая же тенденция (от $0,6 \pm 0,1$ mmHg до $6,6 \pm 1,5$ mmHg к концу первого часа) наблюдалась во II группе, однако с той разницей, что здесь нарастание давления было более выражено (на 16,9%), чем в I группе. Это нарастание объема шунтирования задавалось системой управления насосом и объяснялось необходимостью полного переброса поступающей в аппарат крови, из полых и воротной вен, за единицу времени. В отличие от этого, в экспериментах III группы данный показатель оставался на исходном уровне, на всем протяжении АП (диаграмма 1). В этих опытах переборс крови из нижних отделов тела (не менее 50% объема циркулирующей крови), в отличие от традиционного метода, производили не в систему краниальной полых вен, а в терминальный отдел нижней полых вен – СГПВ. Таким образом, исключалась перегрузка венозного русла на любом его участке и, особенно, в системе мозговых вен. О состоянии венозного оттока по краниальным венам судили по мониторингу ОСК. Так, в экспериментах I группы этот показатель в ПНЯВ уже к концу первого часа с $8,7 \pm 2,5$ мл/мин значительно снижался до $2,4 \pm 0,3$ мл/мин и до конца эксперимента оставался на этом же уровне. Аналогичная (но менее резко выраженная) тенденция наблюдалась в экспериментах II группы (с $8,3 \pm 2,1$ мл/мин до $4,4 \pm 0,6$ мл/мин к концу первого часа). Это различие можно объяснить задаваемым режимом шунтирования. Данный параметр в экспериментах III группы, в течение всего АП, оставался на исходных уровнях (таблица). В экспериментах I группы, в которых шунтирование производили самотеком, венозный застой был зафиксирован также в ИГПВ, что кроме непринудительного метода шунтирования обуславливалось размером канюли, вставленной в подмышечную вену. Указанное осложнение не наблюдалось в экспериментах II и III групп, что было обусловлено беспрепятственным стеканием крови в открытые венозные резервуары. Так, в I группе давление, регистрируемое в ИГПВ, уже к концу первого часа АП повышалось от $5,0 \pm 0,9$ mmHg до $15,1 \pm 2,0$ mmHg, а затем, несколько снижалось лишь к концу эксперимента ($9,3 \pm 2,1$ mmHg). В отличие от этого, в экспериментах II и III групп данный параметр на протяжении АП оставался в пределах исходных величин (диаграмма 2). При непринудительном шунтировании (I группа) на застой крови в ИГПВ указывают также показатели ОСК. Так, показатели ОСК в ИГПВ к концу первого часа АП в этой группе снижались с $105,5 \pm 9,7$ мл/мин до $76,9 \pm 5,6$ мл/мин и до конца наблюдения продолжали снижаться. Указанные параметры во II и III группах незначительно колебались в пределах физиологической нормы на протяжении всего АП (таблица).

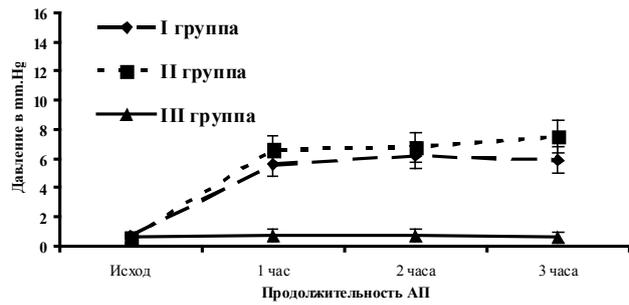


Диаграмма 1. Показатели давления в плечеголовной вене во время АП по группам

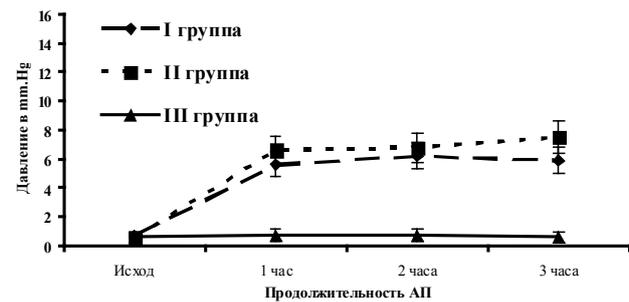


Диаграмма 2. Показатели давления в ИГПВ во время АП по группам

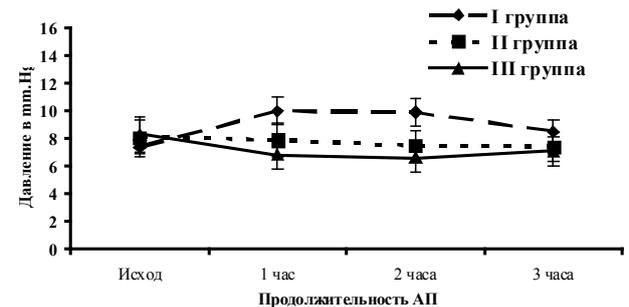


Диаграмма 3. Показатели давления в ВВ во время АП по группам

В экспериментах I группы застой крови, вызванный теми же причинами, что и в ИГПВ, зафиксирован также и в ВВ. В этих опытах застой со второго часа АП уменьшался, однако, исходных величин не достигал, что можно объяснить включением в венозный возврат портокавальных анастомозов. Диаграмма 3 отображает повышение давления в ВВ на 35,1% к концу первого часа АП и некоторое его понижение ($8,5 \pm 1,2$ mmHg) к концу третьего часа. Во II и III группах давление в ВВ незначительно колебалось в пределах физиологической нормы, что подтверждается показателями ОСК в этом же участке.

Анализ данных проведенных исследований показывает, что в процессе гепатэктомии, для возврата крови к сердцу из воротной вены и нижних частей организма реципиента, на протяжении всего агепатического периода целесообразно применение искусственного контура шунтирования. При шунтировании крови искусственным контуром в супрагепатическую часть по-

лой вены исключается застой в краниальной венозной системе. Поддержание давления и объема кровотока в пределах физиологической нормы в венозной системе реципиента (краниальная, нижняя полая и воротная вены) дает возможность безопасного пролонгирования агепатического периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Lange JJ, Hoitsma HF, Meijer S. Anaesthetic management in experimental orthotopic liver transplantation in the pig. *Eur Surg Res.* 1984; 16:360-5.
2. Gruttadauria S, Marino G, Catalano F, Sgroi AV, Di Mauro GL, Basile F. Porcine orthotopic liver auto transplantation: facilitated technique. *J Invest Surg.* 2001; 14:79-82.
3. Falcini F, Martini E, Marsili M, Benassai C, Fabbri LP. Venovenous bypass in experimental liver transplantation: portal-jugular versus cavalportal-jugular. *G Chir.* 1990; 11:206-10.
4. Ikeda T, Yanaga K, Lebeau G. Hemodynamic changes during normothermic sanguinous perfusion of the porcine hepatic graft. *Transplantation* 1990; 50:564–567.
5. McCarthy M, Ellis AJ, Wendon JA. Use of extracorporeal assist device and auxiliary liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9:407-412.
6. Miao X, Zhao H, Qi H. The model of piggyback orthotopic liver transplantation in pigs. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999; 24:77-9.
7. Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y. At least thirty days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal oxygenation system. *Artif Organs.* 2002; 26:548-551.
8. Oldhafer KJ, Schuttler W, Hauss J. Analysis of hepatic hemodynamics after orthotopic liver transplantation: an experimental study in pigs. *Transplant Proc.* 1993; 25:25-29.
9. Rela M, Agarwal A. Liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17:294-297.
10. Ringe B, Lübke N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg.* 1993; 218(1):1-2.
11. Smyrni V, Farantos C, Arkadopoulos N. Vascular control during hepatectomy: review of methods and results. *World J Surg.* 2005; 29:1384-96.
12. Torres O, Barbosa E, Barros P, Santiago E, Servin C. Hemodynamics alterations during orthotopic liver transplantation in pigs. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2008; 23 (2):139.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE VENOUS RETURN DURING EXPERIMENTAL HEPATECTOMY IN RABBITS

Partskhashvili¹ D., Azmaiparashvili² E., Chkhaidze¹ Z., Khodeli¹ N., Tomadze³ G.

¹Scientific-training Center of Experimental Surgery, Institute of Morphology; ²Association of Georgian Transplantologists; ³Tbilisi State University

A traditional bypass pattern applied in hepatectomy (venous return in superior vena cava system) is frequently attended by blood congestion in cranial veins. The study

objective is the maintenance of hemodynamic indices in normal physiological ranges via application of the new bypass scheme in the experimental model of the anhepatic period. 12 rabbits of Chinchilla breed were involved in the experiments, with weight ranging between 3,0-3,5 kg, which were divided into three groups (with 3 animals in each): I control group – hepatectomy under the condition of non-compulsory liver bypass with the return of the venous flow in brachiocephalic vein. II group – hepatectomy with the compulsory bypass, with an in-take of blood in the apparatus and injection in the brachiocephalic vein. III group – hepatectomy via non-traditional method of compulsory bypass in suprahepatic vena cava. The outcomes of the experiments indicated that blood congestion in cranial venous system occurred only in I and II groups, which was verified by the pressure rise ($5,9 \pm 1,2$ mmHg and $4,7 \pm 0,5$ mmHg, respectively) and diminished blood flow rate ($3,0 \pm 1,8$ ml/min and $2,0 \pm 0,7$ ml/min) in external jugular vein. These indices corresponded with the levels of $0,6 \pm 0,2$ mm Hg and $9,0 \pm 2,5$ ml/min respectively in the III group. Application of the artificial, compulsory bypass circuit has been established to be reasonable in anhepatic period, for achieving the blood return to the heart through portal vein and from the lower parts of the body. During blood return in suprahepatic portion of vena cava, the congestion in cranial venous system is prevented. Maintenance of the pressure and volume indices between normal physiological limits in venous system provides the opportunity of safe prolongation of the anhepatic period.

Key words: anhepatic period, venous return, artificial circuit, hepatectomy.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА ПРИ ГЕПАТЭКТОМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРОЛИКАХ

Парцхашвили¹ Д.Д., Азмаипарашвили² Э.Л., Чхайдзе¹ З.А., Ходели¹ Н.Г., Томадзе³ Г.Д.

¹Научно-тренинговый центр экспериментальной хирургии института морфологии; ²Тбилисский государственный университет; ³Ассоциация трансплантологов Грузии

При гепатэктомии традиционная схема шунтирования (венозный возврат в систему верхней полой вены) сопровождается застоем крови в краниальных венах. Целью исследования является сохранение в пределах физиологической нормы гемодинамических показателей организма с применением новой схемы шунтирования в экспериментальной модели агепатического периода. Эксперименты проведены на 12-и кроликах породы шиншилла, весом 3,0-3,5 кг, в трех группах (по 4 животных в каждой): I контрольная группа – гепатэк-

томия в условиях непринудительного шунтирования печени с возвратом венозной крови в плечеголовную вену. II группа – гепатэктомия с принудительным шунтированием, забором крови в аппарат и нагнетанием в плечеголовную вену. III группа – гепатэктомия нетрадиционным методом принудительного возврата крови в супрагепатическую часть полой вены. Результаты экспериментов показали, что застой крови в краниальной венозной системе наблюдался в I и II группах, о чем свидетельствуют увеличение давления ($5,9 \pm 1,2$ mmHg и $4,7 \pm 0,5$ mmHg, соответственно) и понижение объемной скорости кровотока ($3,0 \pm 1,8$ мл/мин и $2,0 \pm 0,7$ мл/мин) в

наружной яремной вене. В III группе эти показатели составили $0,6 \pm 0,2$ mm Hg и $9,0 \pm 2,5$ мл/мин соответственно. Установлено, что в агепатическом периоде для возврата крови к сердцу из воротной вены и нижних частей организма целесообразно применение искусственного, принудительного контура шунтирования. При шунтировании крови в супрагепатическую часть полой вены исключается застой в краниальной венозной системе. Поддержание давления и объема кровотока в пределах физиологической нормы в венозной системе дает возможность безопасного пролонгирования агепатического периода.

STUDY OF ANTIMUTAGENIC AND ANTICYTOTOXIC EFFECTS OF BIORAG IN CASE OF MUTATIONS INDUCED BY AMMONIUM NITRATE

Pirtskhelani¹ A., Gakhokidze¹R., Pirtskhelani² N., Gakhokidze¹ E.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University; ²Tbilisi State Medical University

Nowadays the mankind stands face to face with ecologic crisis. The environment is so changed that due to next influence on, it will be quite unsuitable for human being.

Many fertilizers and pesticides broadly used in agriculture cause the infiltration of the soil with different chemical substances characterized by mutagenic and toxic properties [2,3,7,8]. They are connected not only to the hereditary illnesses, inherited abnormalities, malignant tumors and premature aging, also cardiovascular, nervous, digestive, allergic and other ones [1,8]. Therefore the prophylactic procedures to avoid their harmful mutagenic, toxic influence on the organism are necessary: 1) to find and remove dangerous mutagenic and toxic substances and 2) to select and use effective antimutagenic and growth regulators will decrease the frequencies of mutations and chemicals' toxicity to the minimum level [1]. Many vitamins and bioactive compounds are more and less characterized with antimutagenic and antitoxic activity [1,2,5,8,9,11].

The goal of our research was to study chromosomal anomalies, pathologic mitosis and interphase nuclei disorders caused by exposure of ammonium nitrate (NH_4NO_3) on the laboratory mice cells and to determine protective ability of bioactivator – biorag (created by Prof. R. Gakhokidze).

Materials and methods. In the experiment the grown laboratory mice (without line) were inserted. Widely used mineral fertilizer – ammonium nitrate and bioactivator – biorag was studied. These substances were administered in mice Per Os through the mouth.

Investigation was conducted on 33 grown white mice, weight 20-25g, as 3 series:

I – Cytogenetic research of ammonium nitrate activity, given the mineral fertilizer to mice as once per oral dose 175 mg/kg ($1/2 \text{ LD}_{50}$), 70 mg/kg ($1/5 \text{ LD}_{50}$) and 35 mg/kg ($1/10 \text{ LD}_{50}$).

II – Cytogenetic research of mice' bone marrow cells after preliminary 5 days administration of biorag (50 mg/kg) followed ammonium nitrate once dose 175 mg/kg ($1/2 \text{ LD}_{50}$), 70 mg/kg ($1/5 \text{ LD}_{50}$) and 35 mg/kg ($1/10 \text{ LD}_{50}$) on sixth day.

III – Intact.

Chromosome preparation was made with method of Ford and Woollam [12]. Analysis of deterioration of interphase nucleus, pathological mitosis and chromosomal anomalies were conducted with light microscope (MBI-3). All digital data have been processed with Fisher's method, t-criteria was determined with Student's t-distribution.

Results and their discussion. According to our results, introduction of ammonium nitrate (doze $1/2$, $1/5 \text{ LD}_{50}$) in animals induces reliable increase ($p < 0,001$) in number of chromosomal aberrations (multiple fragmentation, lyses), a genomic mutations (triploidy, tetraploidy), pathological mitosis (K-mitosis, hollow metaphase, adhesion of chromosomes) and destruction of interphase nucleuses (hollow nucleus).

The table shows that, the frequency of structural destruction of chromosomes, pathological mitosis and interphase

nucleus destruction (doze $\frac{1}{2}$ LD₅₀) were accordingly 8,8%, 21,4% and 4,5% (in the control _0,8%, 3,7%, 0,5%). The chromosome lyses had been noted three times more then single or multiple fragments. Between pathological mitosis the K-mitosis, hollow metaphases

and chromosome adhesion were significantly frequent. More triploid cells then tetraploide ones were noted. Analyze has shown, that ammonium nitrate causes the augmentation of destruction frequency of interphase nucleus (Table).

Table. Antimutagenic and anticytotoxic influence of biorag on the cytogenetic disorders frequency induced by ammonium nitrate

Variants	Animals quantity	Number of meta phases	Dose (mg/kg)	Structural destruction of chromosomes and genomic mutation (%±SE)	Frequency of pathologic mitosis (%±SE)	Frequency of hollow interphase nucleus (%±SE)	P
Ammonium Nitrate	5	419	175 1/2LD ₅₀	8,8±1,51	21,4±2,0	4,5±0,18	
Ammonium Nitrate + Biorag	4	450	175+50	3,0±0,30	8,6±1,8	1,5±0,29	<0,001
Ammonium Nitrate	5	400	70 1/5LD ₅₀	5,73±1,07	15,3±1,79	2,6±0,29	
Ammonium Nitrate + Biorag	4	450	70+50	2,0±0,2	6,0±1,19	1,1±0,3	<0,001
Ammonium Nitrate	5	500	35 1/10LD ₅₀	4,3±0,19	8,9±1,62	2,1±0,26	
Ammonium Nitrate + Biorag	5	470	35+50	1,6±0,28	3,1±0,78	1,0±0,38	<0,01
Intact	5	500	-	0,8±0,39	3,7±0,6	0,5±0,1	

In that case chromosomes are allocated of the nucleus periphery as rings and in the center of microscope vision field are shown as the light emptiness.

During the study of ammonium nitrate influence on the cells, we had revealed the dose effect. Reduction of dose (1/5LD₅₀) causes the decrease of cytogenetic destruction. Anomalies of chromosomes were 5,73%, pathologic mitosis - 15,3% and destruction of interphase nucleuses - 2,6%. Cytogenetic destruction shown above is more decreased with application of ammonium nitrate dose 1/10LD₅₀. Scientific researches carried out in this field shows, that experiments on the human blood culture and mammalians, basically study genomic mutations and structural disorders of chromosome, which are the result of different environmental factors influenced on genetic apparatus [4,7,13]. Besides structural destruction of chromosomes, many chemical substances have an ability to induce pathological mitosis and hollow nucleus [2,3,8,9].

Besides chromosomal anomalies (structural destruction of chromosomes, genomic mutations) we also studied pathological mitosis (chromosomes adhesion, hollow metaphase, K-mitosis, hollow interphase nucleus). As it is

known from literature sources, the pathological mitosis is often produced during carcinogenesis, diseases caused by radioactive beam and virus infection [10]. It is known, that the cells with serious genetic destruction (fragmentation of chromosomes, lyses, K-mitosis, hollow metaphase, hollow interphase) are eliminated [6], i.e. the cytotoxic effect are exposure, which is the feature of mutagenic also common toxic action.

Conducted experiments show that ammonium nitrate causes different kinds of genome destruction. So, to reveal and remove such substances is very important to reduce genetic destructions to the minimum level.

The bioactivator – biorag, was used in our study. The table shows, that when we apply only ammonium nitrate (dose 1/2 LD₅₀) the frequency of chromosomal anomalies is 8,8%, pathologic mitosis – 21,4%, interphase nucleus destruction – 4,5%. After addition of biorag in diet, these indexes decreases accordingly to 3,0%; 8,6% and 1,5%.

When we apply only ammonium nitrate (dose 1/5 LD₅₀) the frequency of chromosomal anomalies is 5,73%, pathologic mitosis – 15,3%, interphase nucleus destruction – 2,6%.

After addition of biorag in diet, these indexes decreases accordingly to 2,0%; 6,0% and 1,1%. When we apply only ammonium nitrate (dose 1/10 LD₅₀) the frequency of chromosomal anomalies is 4,3%, pathologic mitosis – 8,9%, interphase nucleus destruction – 2,1%. After addition of biorag in diet, these indexes decreases accordingly to 1,6%; 3,1% and 1,0% and reaches to control ones (0,8; 3,7; 0,5).

According to the data received from our study, biorag revealed greatly expressed antimutagenic and anticytotoxic effect and reduction of cytogenetic effect of ammonium nitrate is statistically reliable (Table).

Antimutagens have an ability to participate in the different biological processes. One of the experimentally confirmed mechanisms of antimutagenic exposure is dismutagenization i.e. the inactivation of concrete mutagen. On the other way, antimutagenic factors may participate in DNA reparation at what time the systems of reparation are activated [1,5].

On the base of conducted experiments application of biorag for medical purpose is prospective, especially for people who are in contact with harmful, mutagenic substances, also for the individuals poisoned with pesticides and fertilizers.

Acknowledgment. The work was done with financial support of state scientific grant N GNSF/STO 6/8-065.

REFERENCES

1. Александров У.К. Антимутагенез. М.: “Наука” 1984; 13-17.
2. Бичикашвили Н. Изучение мутагенного действия пестицидов на хромосомы белых мышей. Автореф. дисс... кан. мед. наук. Тб.: 2003.
3. Василос А.ф. Цитотоксическое и цитогенетическое действие пестицидов. М.: Кишинев 1980;113-116.
4. Григоренко Н.В., Ларченко Е.А. Мутагенный эффект гербицида тмина и кукурузы. Цитология и генетика. 2000; 34(5): 50-54.
5. Засухина Г.Д., Синельщикова Т.А. Мутагенез, антимутагенез, репарация ДНК. Вести РАМН. 1993; 1: 9-14.
6. Михайлова Г.Р. Влияние вируса осповакцины на хромосомный аппарат клеток костного мозга животных. Молекулярные механизмы генетических процессов. М.: 1980; 304-308.
7. Пилинская М.А., Куринный и др. Первичная оценка цитогенетической активности 22-х пестицидов. Цитология и генетика. 1980; 6: 41-48.
8. Пирцхелани А.Г. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. 1994.
9. Пирцхелани Н.А., Пирцхелани А.Г., Гахокидзе Р.А. и др. Цитогенетический анализ антимутагенного действия комплекса витаминов пиковит, при индукции мутации у лабораторных мышей цехумом. Биомедицина 2008; 1: 44-46.
10. Худoley В.В. Химический канцерогенез. В кн. Общая токсикология 2002; 418-425.
11. Aly F.A.; Donya S.M. In vivo antimutagenic effect of vitamins C and E against rifampicin-induced chromosome aberrations in mouse bone-marrow cells. *Mutat. Res.* 2002; 27 (518): 1-7.
12. Ford E.H., Woollam D.H. A study of the mitotic chromosomes of mice of the strong a line. *Exp. Cell. Res.* 1963; 32:320-326.
13. Kusakabe H., Yamakage K., et al. Relevance of chemical structure and cytotoxicity to the induction of chromosome aberrations based on the testing results of 98 high production volume industrial chemicals. *Mutat. Res.* 2002; 653:99-108.

SUMMARY

STUDY OF ANTIMUTAGENIC AND ANTICYTOTOXIC EFFECTS OF BIORAG IN CASE OF MUTATIONS INDUCED BY AMMONIUM NITRATE

Pirtskhelani¹ A., Gakhokidze¹R., Pirtskhelani² N., Gakhokidze¹ E.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University; ²Tbilisi State Medical University

The antimutagenic and anticytotoxic effects of bioactivator – biorag (created by Prof. R. Gakhokidze) in the case of mutations induced by ammonium nitrate (NH₄NO₃) were studied on the laboratory mice.

The cytogenetic and toxicological methods of investigation were used in our research.

Ammonium nitrate is characterized by mutagenic, cytotoxic and consequently general toxic action. Introduction of ammonium nitrate (doze 1/2, 1/5 LD₅₀) per oral to animals induces strong increase (p<0,001) of frequency of chromosomal aberrations (multiple fragmentation, lyses), a genomic mutations (triploidy, tetraploidy), pathological mitosis (K-mitosis, hollow metaphase, adhesion of chromosomes) and

destruction of interphase nucleuses (hollow nucleus). Biorag is characterized with greatly expressed antimutagenic and anticytotoxic effect and statistically reliable reduces mutagenic and cytotoxic effect of ammonium nitrate. At separate effect of ammonium nitrate (dose 1/2 LD₅₀) the frequency of chromosomal anomalies was 8,8%, pathologic mitosis – 21,4%, interphase nucleus destruction – 4,5%. After addition of biorag in diet, these indexes decreases accordingly to 3,0%; 8,6% and 1,5%. (p<0,001).

On the base of conducted experiments application of biorag for medical purpose is prospective, especially for people who are in contact with harmful, mutagenic substances, also for the individuals poisoned with pesticides and fertilizers.

Key words: antimutagens, biorag, ammonium nitrate, chromosomes.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМУТАГЕННОГО И АНТИЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БИОРАГА ПРИ ИНДУКЦИИ МУТАЦИИ АММИАЧНОЙ СЕЛИТРОЙ

Пирцхелани¹ А.Г., Гахокидзе¹ Р.А., Пирцхелани² Н.А., Гахокидзе¹ Е.Р.

¹Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; ²Тбилисский государственный медицинский университет

На лабораторных мышах изучено антимутагенное и антицитотоксическое действие биоактиватора– биорага (активное вещество лукреазин) при индукции мутации аммиачной селитрой (NH₄NO₃). В работе применены цитогенетические и токсикологические методы исследования.

Аммиачная селитра характеризуется мутагенным и

цитотоксическим действием. Пероральное введение животным аммиачной селитры (доза 1/2, 1/5, Лд₅₀) вызывает достоверное повышение (p<0,001) количества структурных нарушений хромосом (одиночные и парные фрагменты, лизис хромосом), геномных мутаций (триплоидия, тетраплоидия), патологических митозов (К-митоз, полая метафаза, слипания хромосом) и нарушение интерфазных ядер (полное ядро). Биораг характеризуется выраженным антимутагенным и антицитотоксическим действием. Он статистически достоверно уменьшает мутагенный и цитотоксический эффект аммиачной селитры. При изолированном воздействии на животных аммиачной селитрой (доза 1/2 Лд₅₀) количество структурных нарушений хромосом составлял 8,8%, патологических митозов – 21,4%, нарушения интерфазных ядер – 4,5%. В случае предварительного введения животным биорага эти показатели снижались до 3,0%; 8,6% и 1,5% соответственно (p<0,001).

Результаты проведенного нами исследования позволяют рекомендовать использование биорага в лечебно-профилактических целях лицами, имеющими непосредственный контакт с мутагенами в сельском хозяйстве и производстве, а также при отравлениях пестицидами или удобрениями.

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ ПУЛЬМОНИТОВ ПРИ РАДИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

Кязимов К.И.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Неуклонный рост количества больных раком легкого за последние годы обуславливает актуальность данной проблемы в клинической онкологии. Использование современных методов лечения позволяет увеличить продолжительность и качество жизни. Развитие высоких технологий и появление новейших методик лучевой терапии позволяет все шире использовать радиотерапию в лечении больных раком легкого. Благодаря возможностям трехмерного компьютерного планирования лучевой терапии, возможно подведение более высоких, требуемых доз к областям местоположения опухоли, которые раньше невозможно было облучать, учитывая токсичность для нормальных окружающих тканей. Однако, в процессе лечения возникает повреждение, вызванное облучением, затрагивающее как опухоль, так и нормальные ткани вокруг опухоли, через которые проходит ионизирующее излучение [1,7,8].

Патофизиология лучевого повреждения. Точные механизмы развития радиационного пневмонита, по сей

день, окончательно не установлены [2,4,11,12]. Тем не менее, почти все планы облучения грудной клетки включают часть нормальной, функционирующей паренхимы легкого. Поэтому, ожидается, что почти у всех пациентов, получающих лучевую терапию на эту область, имеется вероятность радиационного повреждения, которое может проявиться специфическими симптомами [11,12,16-18].

После облучения легкого наблюдается первый паразитически быстрый ответ – поражение альвеолярных клеток II типа и раннее уменьшение синтеза сурфактанта. Следствием этого является повышение поверхностного натяжения и спадение стенок альвеол [15]. Эти два процесса проявляются в течение короткого времени (от нескольких минут – до нескольких часов). Если провести биопсию легкого в данный промежуток времени, то не будет обнаружено гистопатологических изменений при обычной (световой) микроскопии, но ультраструктурные изменения выявляются с драматической частотой [6,15].

Лучевая терапия также вызывает поражение капиллярного эндотелия, которое имеет самостоятельное значение для ранних и поздних эффектов. Последовательные ультраструктурные исследования выявили эпителиальные изменения альвеолярных капилляров спустя 5 дней после облучения, ведущие к образованию тромбов и обструкции просвета сосудов.

При умеренном повреждении, спустя какое-то время, утолщенная альвеолярно-капиллярная мембрана может раствориться и абсорбироваться, а капилляры - восстанавливаются. Альвеолярный эпителий восполняется клетками второго типа, продуцирующими сурфактант. Часть клеток II типа в последующем подвергается трансформации и дифференцировке в клетки I типа.

В случаях, когда действие излучения чрезмерно (по дозам и объему), одновременно поражаются эндотелиальные и эпителиальные клетки альвеол и их базальные мембраны, что, по всей вероятности, препятствует восстановлению тонкой трехмерной структуры альвеолярно-капиллярной единицы и ведет к формированию рубца, даже если клеточные компоненты способны еще к регенерации.

В серии ультраструктурных исследований показана временная последовательность событий: изменение пневмоцитов 2 типа на 1-7-ой дни, уменьшение альвеолярных макрофагов спустя 1-3 недели, перестройка эндотелиальных клеток через 1-15 дней.

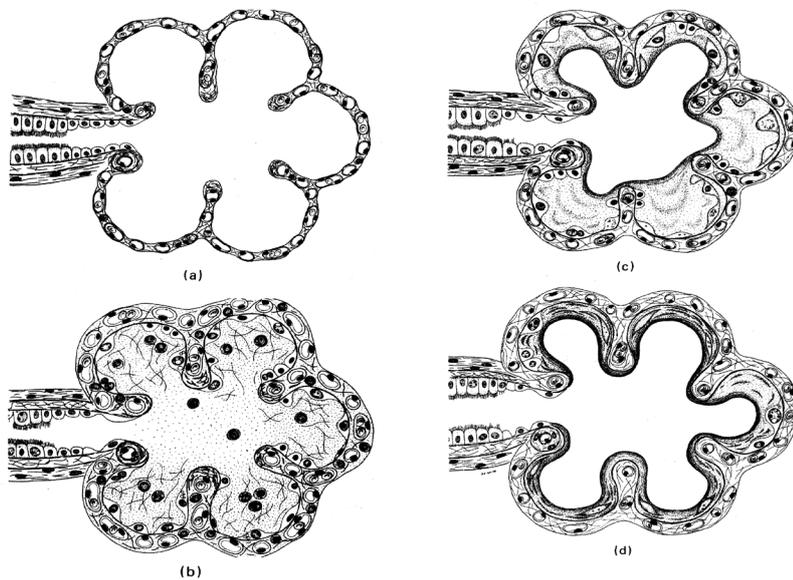


Рис. а - до облучения, нормальная альвеолярно-капиллярная структура; б - после облучения, ранний экссудативный альвеолит; с - после облучения, вдыхаемый воздух сжимает экссудат, альвеолярные клетки отделяются от мембраны. Утолщение экссудата; д - экссудат уплотняется, прилежит к альвеолярной стенке

Клинические проявления острого пульмонита. Возникновение и степень повреждения связаны с суммарной дозой облучения, объемом облученного легкого, режимом фракционирования и использованием радиосен-

Таким образом, благоприятный исход повреждающего действия излучения на орган определяется восстановлением ткани в результате репопуляции паренхиматозных клеток, а неблагоприятный - прогрессированием артериокапиллярных изменений, вплоть до фиброза, которые приводят к истощению клеток паренхимы [10,15].

Указанные процессы протекают во времени и в период от 1 до 3 месяцев (латентный период), что предшествует выявлению патологических и клинических симптомов.

Следует отметить, что увеличение числа фибробластов выявляется уже спустя 2 месяца от начала лучевого воздействия. При неблагоприятном исходе в сроки 3-6 месяцев начинается поздняя фиброзная стадия. Она распознается по склерозу альвеолярной стенки, выраженному поражению эндотелия с потерей и замещением части капилляров, окончательному замещению альвеолярной полости и фиброзу, с потерей функции части легкого. Реканализация сосудов осуществляется месяцами и позднее выражается в уменьшении легочного кровотока, артериальной гипоксии, особенно при мышечных нагрузках, а также в изменении диффузии углекислого газа.

В дополнение к этому классическому образцу лучевого пневмонита развивается аллергия к радиации в области легких, непосредственно не облучаемых. Этот синдром, встречаемый у небольшой части пациентов, характеризуется двусторонним лимфоцитарным альвеолитом.

сублизаторов. Если дозы облучения грудной клетки превышают толерантность легкого (15-20 Гр), легочные реакции могут проявляться объективно, клинически или в сочетанной форме [9]. Пациенты, спустя 1-3 ме-

сяца после завершения облучения, могут жаловаться на субфебрильную лихорадку, сухой непродуктивный кашель и одышку. Острота проявления признаков очень изменчива в зависимости от затронутого объема функционирующего легкого и может варьировать [14]. Признаки становятся более очевидными ко 2-3 месяцам после проведения лучевой терапии, и редко в течение первого месяца или позже шести месяцев. Раннее начало подразумевает более тяжелое клиническое течение.

Кардинальный признак лучевого пневмонита - одышка. Респираторный дистресс-синдром наблюдается при тяжелом поражении. Клинически отмечается продуктивный или непродуктивный кашель, реже мокрота с примесью крови. Лихорадка не характерна, но при генерализации процесса может отмечаться высокая температура. Боли в груди являются редким симптомом.

При физикальном исследовании изменения минимальны, иногда над областью облучения можно услышать влажные хрипы или шум трения плевры. В серьезных случаях развивается тахипноэ, может визуализироваться цианоз. Иногда при острой дыхательной недостаточности развивается фатальный исход.

Пациенты с фиброзом могут быть клинически бессимптомными, или имеется одышка различной степени выраженности.

Диагностика лучевых повреждений. Рентгенологическое исследование грудной клетки как правило является первым этапом диагностики лучевых пневмонитов. Рентгенограммы в этот момент, обычно, выявляют области инфильтрации, которые соответствуют границам области облучения. Эти области пневмонита могут генерализоваться и нечетко определяться у пациентов, которые облучались многопольным конформальным методом, где трудно четко обрисовать края границ полей облучения. В данных случаях классическое описание резко очерченных границ при пневмонитах не всегда обнаруживаются при радиологических исследованиях [3,11].

При выявлении изменений в легких следует дополнительно использовать КТ или МРТ для подтверждения пневмонитов или фиброзов. Пневмониты должны соответствовать полям облучения и наивысшему дозному распределению в облучаемом отделе легкого.

Исследования легочной функции включают легочные вентиляционные тесты, методы ядерной медицины для исследования кровотока, вентиляции, диффузионных возможностей (СПЕКТ - однофотонная эмиссионная КТ, типа гаммакамеры).

Используются также методы изучения альвеолярного содержимого, биопсийных анализов для определения содержания гидроксипролина. Для острой стадии лучевого пневмонита характерно наличие фибрина в альвеолярном экссудате, для хронических стадий - альвеолярный фиброз и субинтимальный склероз.

В сыворотке крови проводится определение сурфактанта апопротеина и коллагеназы. Указанные тесты позволяют выявить легочные изменения в более ранние сроки и у большего числа больных [13].

Дифференциальная диагностика должна проводиться между реакцией легкого (пневмонит, фиброз), рецидивами, метастазами, лимфангоитами, воспалительными процессами.

Лечение постлучевых пульмонитов. Лечебные мероприятия при лучевых пневмонитах зависят от степени тяжести патологического процесса и включают назначение кортикостероидов, антибиотиков, противокашлевых ненаркотических и наркотических препаратов, ингаляций, витаминов, иммуномодуляторов, бронхолитиков, антикоагулянтов, а также дыхательную гимнастику и кислородотерапию.

В большинстве случаев в первую же очередь применяются кортикостероиды. Кортикостероиды стимулируют синтез сурфактанта, уменьшают физиологические расстройства в альвеолах. При обычной практике, кортикостероиды назначают в небольших дозах. Если клиника усиливается, требуется эскалация дозы. В случаях, когда кортикостероиды являются частью схемы химиотерапии, прерывая их курс можно спровоцировать развитие острого лучевого пневмонита [8,19].

Обычно при указанных лечебных мероприятиях субъективное улучшение наступает довольно быстро, однако улучшение по рентгенологическим данным происходит значительно медленнее. Кортикостероиды назначают на несколько недель, а потом постепенно и медленно снижают, так как резкая отмена кортикостероидов обостряет симптомы пульмонита. Авторы не конкретизируют параметры уменьшения дозы кортикостероидов. В каждом случае это происходит индивидуально, учитывая клинические симптомы пульмонита [5,11,19].

Быстрое симптоматическое улучшение должно быть отмечено в течение 24 часов после инициирования лечения. Кроме того, постоянное наблюдение в ближайшие дни и последовательные рентгенограммы грудной клетки через каждые 4-7 дней должны быть проведены, чтобы зарегистрировать продолженное разрешение инфильтратов [5,8].

К большому сожалению, легочный фиброз остается необратимым процессом, который приводит к потере объёма легкого и его сокращению. При развитии постлучевых легочных фиброзов, никакие усилия не приводят к полному улучшению состояния. Лучшим действием в данном случае является направление всех усилий на предупреждение их возникновений. Этот факт обуславливает необходимость продолжения исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 17-22.
2. Bentzen S.M., Skoczylas J.Z., Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Biol.* 2000; 76(4): 453-62.
3. Bradley J, Movsas B. Radiation pneumonitis and esophagitis in thoracic irradiation. *Cancer Treat Res* 2006; 128: 43-64.
4. Claude L, Perol D, Ginestet C, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol* 2004; 71:175-181.
5. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3283-3290.
6. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. *Radiation pathology.* New York: Oxford University Press; 2001.
7. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-329.
8. Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition. 2008.
9. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 650-659.
10. Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 128-136.
11. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1-9.
12. Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:333-345.
13. McDonald S, Rubin P, Constine LC, et al. Biochemical markers as predictors for pneumonitis following multi-field radiation therapy. *Radiat Med.* 2007; 18(1): 59-61.
14. Poulson J.M., Vujaskovic Z., Gillette S.M., Chaney E.L., Gillette E.L. Volume and dose-response effects for severe symptomatic pneumonitis after fractionated irradiation of canine lung. *Int J Radiol Biol.* 2000; 76(4): 463-8.
15. Rubin P, Casarett GW. *Clinical radiation pathology*, vols I and II. Philadelphia: WB.
16. Seppenwolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis: normal tissue complication probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:724-735.
17. Tada T., Minakuchi, K., Matsui, K., Kawase, I., Fukuda, H., and

- Nakajima, T. Pneumonitis following multi-field radiation therapy. *Radiat Med.* 2000; 18(1): 59-61.
18. Trott K.R. Chemoradiotherapy interactions and lung toxicity. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 5): 77-81.
 19. Ward HE, Kemsley L, Davies L, Holecek M, Berend N. The effect of steroids on radiation-induced lung disease in the rat. *Radiat Res.* 1993; 136(1): 22-28.

SUMMARY

PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RADIATION PNEUMONITIS INDUCED BY RADIOTHERAPY OF LUNG CANCER

Kazimov K.

National Center of Oncology, Azerbaijan, Baku

The external beam therapy has a high significances in the treatment of lung cancer. The lung irradiation is used for radical and adjuvant treatment of lung cancer. Treatment with Ionising Radiation damages tumor as well as normal tissue round. Radiation pneumonitis and pneumofibrosis can occur as a side effect of radiation therapy for lung cancer. The treatment of radiation pneumonitis depends on the degree of pathological process. To achieve full recovery after development of radiation pneumonitis is a bootless effort; efforts should be taken to prevent the damage.

Key words: lung cancer, radiation pneumonitis.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ ПУЛЬМОНИТОВ ПРИ РАДИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

Кязимов К.И.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Лучевая терапия в лечении больных раком легкого весьма актуальна. Облучение при раке легкого используется как для радикального, так и для адьювантного лечения. Однако, в процессе лечения возникает повреждение, вызванное облучением, затрагивающее как опухоль, так и нормальные ткани вокруг опухоли, через которые проходит ионизирующее излучение. Воздействие радиации на легочную ткань приводит к образованию лучевых пневмонитов и лучевых фиброзов. Лечение лучевых пневмонитов зависят от степени тяжести патологического процесса. При развитии постлучевых легочных фиброзов никакие усилия не приводят к полному улучшению состояния. Лучшим действием в данном случае является направление всех усилий на предупреждение его возникновения.