

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (194) Май 2011

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (194) 2011

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences, is available on-line at www.geomednews.ge

In 2009, GMN's SJR - 0.038; SNIP- 0.030

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН, доступен в режиме on-line на www.geomednews.ge

В 2009 году рейтинг журнала (SJR) - 0.038; импакт фактор (SNIP)- 0.030.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში, ხელმისაწვდომია on-line რეჟიმში საიტზე

www.geomednews.org

2009 წელს ჟურნალის რეიტინგი (SJR) შეადგენს **0.038**; იმპაქტ ფაქტორი – **0.030**.

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-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл,
Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

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, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 995(32) 53 70 58

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

Lauri Managadze - Head of Editorial council

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Vadim Saakadze, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA)

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91
995 (32) 22-54-18
995 (32) 53-70-58
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 для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

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, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

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.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ за последние 5-8 лет, 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 тексте в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы.

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, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректурa авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials).

With computer-printed texts please enclose a CD 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, Russian and Georgian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა 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 რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

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.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოსურათები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

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. ტექსტში კვადრატულ ფხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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 სანდობა, 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, რუსულ და ქართულ 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:

Степанян С.А., Апоян В.Т., Абраамян Р.А., Драмбян А.Ф., Месропян Р.Н. ЛЕЧЕНИЕ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СПАЕЧНОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ	7
Степанян С.А. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОСПАЕЧНОГО БАРЬЕРНОГО СРЕДСТВА СЕПРАФИЛЬМ ПРИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ ЖИВОТА	12
Самсония М.Д., Гибрадзе О.Т., Канделаки М.А., Чанкселиани Г.С., Тевдорадзе Д.И. ОНКОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АУТОВАКЦИНЫ (обзор).....	19
Kenchadze R., Iverieli M., Okribelashvili N., Geladze N., Khachapuridze N. THE PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF BURNING MOUTH SYNDROME	24
Chipashvili N., Vadachkoria D., Beshkenadze E. GEMINATION OR FUSION? – CHALLENGE FOR DENTAL PRACTITIONERS (CASE STUDY)	28
Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G. C-REACTIVE PROTEIN LEVEL CORRELATION WITH DEPRESSION AND ANXIETY AMONG PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE	34
Aliyev R. REHABILITATION RESULTS IN PATIENTS WITH CERVICAL SPINE PROBLEMS	38
Mania M., Kasradze S., Okujava N. VALPROIC ACID RELATED METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH EPILEPSY.....	43
Шанава Ш.Г., Зерекидзе Т.В., Амашукели М.Т., Асатиани К.А. ВЛИЯНИЕ ЛЕПТИНА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ.....	47
Джндоян З.Т. РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В РАЗВИТИИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ДРУГИХ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	53
Darsania T., Zarnadze Sh. FEATURES AND PROBLEMS OF NUTRITION AMONG GEORGIAN POPULATION	56
Giorgadze T., Maisuradze I., Japaridze A., Utiashvili Z., Abesadze G. DISASTERS AND THEIR CONSEQUENCES FOR PUBLIC HEALTH.....	59
Monaselidze J., Gorgoshidze M., Jokhadze T., Gaiozishvili M., Lezhava T. INFLUENCE OF TETRAPEPTIDE ON CHROMATIN THERMOSTABILITY	64
Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Квачадзе И.Д., Ткешелашвили Б.Д., Бекая Г.Л. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ И РЕАКЦИИ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС, КОТОРЫЕ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОДВЕРГАЛИСЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ	67
Сухишвили Е.В., Бекая Г.Л., Квачадзе И.Д. ЭФФЕКТ ЭКЗОГЕННОГО КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-СВЯЗАННОГО ПЕПТИДА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС	71

Авазашвили Н.Н., Нозадзе Т.И., Чиквиладзе Д.П., Гаччиладзе Х.Э., Метревели Д.А., Микеладзе М.Л. МИКРОБНЫЙ СПЕКТР НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....	76
Амиранидзе М.В., Махароблидзе Э.Р., Гоишвили Н.З., Мchedlishvili М.Ю., Сихарулидзе И.Т. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕЗЕНКИ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ	80
Кипиани Нина В., Топуридзе М.Л., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Кипиани Нана В. АПОПТОЗ И ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ	84

НАУКА

ЛЕЧЕНИЕ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
СПАЕЧНОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

^{1,2}Степанян С.А., ²Апоян В.Т., ³Абраамян Р.А., ³Драмбян А.Ф., ^{1,2}Месропян Р.Н.

¹Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №2;
²Республиканский медицинский центр “Армения”, хирургическая клиника,
Министерство здравоохранения Республики Армения; ³Институт перинатологии,
акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Республики Армения

Спаечная кишечная непроходимость в подавляющем большинстве случаев является следствием лапаротомии. Спайки образуются в 93% случаев после внутрибрюшных вмешательств и в 55-100% случаев после операций на малом тазу [4,9]. Они могут быть бессимптомными и не вызывать какой-либо клиники в течение жизни. Однако у части больных послеоперационные спайки становятся причиной абдоминальной и тазовой боли, бесплодия женщин, острой тонкокишечной непроходимости. В 15-20% случаев бесплодие женщин связано с послеоперационными внутрибрюшными спайками [5]. Спайки являются причиной кишечной непроходимости у 5% лиц, когда-либо перенесших операции на брюшной полости [10].

Наиболее опасными и тяжелыми являются случаи ранней спаечной тонкокишечной непроходимости, которая развивается в течение 30 дней после перенесенной операции. В раннем послеоперационном периоде при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости кишечная непроходимость (в основном, спаечная) развивается в 0,7% случаев и составляет 16% от числа всех наблюдений острой кишечной непроходимости [1,11].

Диагностика непроходимости в раннем послеоперационном периоде довольно трудна. Состояние больных отягощено перенесенной операционной травмой, развившейся непроходимостью. Повторная операция в условиях отека и рыхлых тканей, раздутых петель технически трудно выполнима, каждое неосторожное движение может привести к повреждению тканей, случайной энтеротомии.

Применение лапароскопии в таких случаях кажется рискованным, опасным с точки зрения развития интраоперационных осложнений. Лапароскопия является методом, который обеспечивает: диагностику с минимальной травмой, определение наличия и места препятствия, разделение спаек и ликвидацию непроходимости.

В данном случае важна минимизация травмы, ведь больной и так уже травмирован перенесенным вмешательством (одним или несколькими). Применение лапароскопического адгезиолизиса в лечении острой спаечной тонкокишечной непроходимости прочно вошло в клиническую практику. Имеются сообщения о хороших и удовлетворительных результатах лапароскопического лечения острой спаечной непроходимости [3,12]. Однако, в литературе встречаются лишь единичные сообщения о применении лапароскопии с целью диагностики и лечения ранней послеоперационной спаечной тонкокишечной непроходимости [5-7].

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения ранней послеоперационной спаечной тонкокишечной непроходимости.

Материал и методы. В хирургической клинике Республиканского медицинского центра “Армения” и в отделении оперативной гинекологии Института перинатологии, акушерства и гинекологии Министерства Здравоохранения РА за апрель 2008 г. – март 2011 г. прооперированы 126 больных острой спаечной тонкокишечной непроходимостью. Из них 22 (17,4%) больных - по поводу ранней послеоперационной спаечной тонкокишечной непроходимости. Мужчин было 12, женщин – 10, средний возраст составил 42,8±13,4 (18-70) лет. Одну операцию в анамнезе отмечали 15 больных, две операции – 5, 3 операции – 2 больных.

У 11 больных непроходимость развилась после перенесенных операций в хирургической клинике Республиканского медицинского центра “Армения”, у 3 больных после операций в отделении оперативной гинекологии Института перинатологии, акушерства и гинекологии, 8 больных поступили в стационар из других медучреждений. Среди предыдущих оперативных вмешательств наиболее часто отмечались аппендэктомия, гинекологические операции (таблица). Средний период от предыдущей операции до развития непроходимости составил 11,1±8,0 (2-30) дней.

Таблица. Предшествующие кишечной непроходимости операции

Предшествующие операции	Количество больных
Аппендэктомия	6
Гинекологические вмешательства	7
Адгезиолизис по поводу кишечной непроходимости	2
Вмешательства по поводу травм живота	2
Радикальные операции паховых грыж	2
Резекция желудка	1
Холецистэктомия	1
Операция Гартмана	1

У 16 больных интраоперационно констатирована обтурационная, у 6 больных – странгуляционная непроходимость. С целью обследования и установления диагноза производились рентгенологическое исследование брюшной полости, контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, сонография брюшной полости, эзофагогастро-дуоденоскопия. Дооперационная подготовка больных включала назогастральное зондирование и промывание желудка, катетеризацию мочевого пузыря, очистительную клизму, обезбоживание нестероидными противовоспалительными средствами, инфузионную терапию.

Оперативные вмешательства произведены как открытым, так и лапароскопическим методами. Лапароскопические вмешательства выполнены с применением лапароскопической стойки фирмы “Karl Storz” (Германия), инструментов фирм “Karl Storz”, “Ethicon” (США), “Крыло” (Россия, Воронеж). Первый троакар вводили открытым методом в область, наиболее отдаленную от послеоперационной раны. У 9 больных он установлен в левой мезогастральной области, у 3 больных – в области пупка, у 1 больной - в эпигастральной области по средней линии, на 5 см ниже мечевидного отростка. Осмотром брюшной полости телескопом 45° оценивали состояние спаек, кишечных петель. Под контролем зрения в брюшную полость вводили два 5 мм троакара таким образом, чтобы они с троакаром телескопа составили треугольник. Кишечник ревизовали атравматичными зажимами, начиная со спавшихся петель, обычно от илеоцекального угла. Рыхлые спайки часто разделяли тупым методом атравматичным зажимом; мембранозные, а также плотные спайки разделяли тракцией с помощью атравматичных зажимов и выполняли электродиссекцию ножницами с монополярной коагуляцией; шнуровидные странгуляционные спаечные тяжи пересекали после обработки биполярной коагуляцией.

У 9 больных релапаротомия произведена через срединный доступ. Производили разделение спаек и восстанавливали проходимость кишечника. У 4 больных

с целью декомпрессии кишечника и обеспечения кар-касной функции производилась назоинтестинальная интубация (шинирование).

У 8 больных с целью предотвращения спайкообразования применяли противоспаечный жидкий барьер адепт (4% раствор икодекстрина) по общепринятой методике – в течение операции брюшную полость орошали 500 мл раствора, перед завершением операции - зашиванием лапаротомной раны или удалением инструментов и троакаров, после лапароскопии вливали в брюшную полость 1000 мл раствора адепт, закрывали дренажи брюшной полости. В течение 24 часов дренажи периодически открывали для контроля за содержимым брюшной полости, после чего их оставляли открытыми.

У 4 больных с целью предотвращения спайкообразования применен противоспаечный барьер (пленка) сепрафильм (гиалуронат натрия+карбоксиметилцеллюлеза). Во время операции пленка была прикреплена к поверхности париетальной брюшины передней стенки и/или к поверхности сальника и кишечных петель.

Обезболивание после операции проводили наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. В послеоперационном периоде больным проводилась периодическая аспирация из желудка назогастральным зондом, в некоторых случаях производились химическая стимуляция функции кишечника, гипербарическая оксигенация.

В послеоперационном периоде, исходя из жалоб, данных объективного и инструментального исследований (рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, сонография брюшной полости) производили оценку состояния больных.

В работе приводятся средние значения показателей со стандартным отклонением. Достоверность различий между средними значениями сравниваемых показателей (р) вычисляли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Из 22 больных у 14 произведена диагностическая лапароскопия, которая позволила определить место и характер непроходимости, оценить состояние кишечника. В 12 случаях непроходимость удалось разрешить лапароскопическим методом, у 2 больных произведена конверсия из-за наличия плотного спаечного конгломерата в брюшной полости. У 8 больных произведена лапаротомия. Показаниями для ее выполнения явились: клиника общего диффузного гнойного перитонита и наличие выраженного спаечного процесса в брюшной полости. У одного больного произведена релапаротомия после конверсии по поводу острой спаечной странгуляционной тонкокишечной непроходимости.

Наличие сопутствующего диффузного перитонита, распространенного спаечного процесса, вздутия петель кишечника, отека, рыхлости тканей в том числе кишечной стенки требует особой осторожности при выполнении лапароскопии, так как представляют угрозу произвольной энтеротомии.

Мнения авторов сходятся по вопросу места выбора первого троакара, которое должно быть наиболее отдалено от ран и рубцов предыдущих вмешательств. Учитывая более частое расположение послеоперационных ран и рубцов по средней линии, в гипогастриальной, правой подвздошной, правой подреберной областях, в большинстве случаев первый троакар устанавливается в левой мезогастральной и левой подреберной областях. Лучшие условия для лапароскопии создаются при ранах на ограниченном участке брюшной стенки [3,12]. В группе лапароскопического разрешения непроходимости у 7 из 12 больных послеоперационная рана локализовалась в надлобковой и правой подвздошной областях. В таких случаях создаются хорошие условия для лапароскопии, удается быстро создать рабочее пространство, экспозицию участка непроходимости.

При лапароскопических вмешательствах, особенно по поводу ургентной патологии, следует иметь низкий порог конверсии и всегда рассматривать её необходимость [3,7,12]. В нашем случае конверсия применена в двух случаях, при невозможности разделить спайки лапароскопическим методом. У одной больной произведена резекция конгломерата, формирование терминальной еюностомы, у другого больного произведено разделение спаек, восстановление проходимость тонкой кишки. Из 10 больных с ранней спаечной тонкокишечной непроходимостью, перенесших лапаротомию, в 4 случаях был обнаружен диффузный общий гнойный перитонит, в 3 случаях – диффузный общий серозно-фибринозный перитонит.

Следует учесть, что обнаруженные во время предыдущих операций изменения часто влияют на выбор опе-

ративного доступа и возможность выполнения лапароскопии. У одного из больных выполнено лапароскопическое разрешение острой спаечной тонкокишечной странгуляционной непроходимости – был обнаружен и пересечен спаечный тяж, сдавливающий брыжейку петли тонкой кишки. Однако наличие выраженного спаечного процесса между петлями тонкой кишки и неуверенность в окончательном разрешении непроходимости заставили хирургов выполнить конверсию. После разделения спаек и устранения непроходимости на 5 сутки развилась клиника острой ранней спаечной обтурационной тонкокишечной непроходимости. Учитывая историю предыдущего вмешательства, была произведена релапаротомия.

Многие лапароскопические вмешательства (холецистэктомия, аппендэктомия, разные виды фундопликаций, некоторые гинекологические вмешательства) занимают прочное место в плановой хирургии, являются методом выбора для лечения некоторых заболеваний органов брюшной полости. Намечается более осторожный подход при внедрении лапароскопических вмешательств в ургентной хирургии брюшной полости. Факторами, противодействующими широкому внедрению лапароскопии в лечение спаечной кишечной непроходимости являются недостаточное владение лапароскопической техникой и страх повреждения тканей при малом пространстве для манипуляций. Такие опасения имеют основу, хирурги приводят статистику случайных энтеротомий [7].

Последовательными этапами освоения метода лапароскопического адгезиолизиса явились для нас случаи разделения спаек и создания рабочего пространства при диагностических лапароскопиях, лапароскопических холецистэктомиях, аппендэктомиях, эхинококкэктомиях, после чего мы начали применять лапароскопический адгезиолизис по поводу болей в брюшной полости, малого таза, вызванных спайками. Многие авторы выделяют признаки, при которых возможно лапароскопическое разрешение спаечной непроходимости. Таковыми являются малое количество – 1 или 2 предыдущих операций на ограниченном участке брюшной полости, короткий анамнез непроходимости, рентгенологически определяемый диаметр петель тонких кишок не более 4 см [3,7,8,12]. Мы придерживались этих правил, однако по мере накопления опыта убедились, что у определенного количества больных, возможно выполнить лапароскопическое разрешение непроходимости после нескольких предыдущих вмешательств, при анамнезе непроходимости более 72 часов, диаметре петель кишок до 4 см. У части больных лапароскопия носит диагностический характер, у других, при наличии данных о непроходимости, она производится для уточнения характера, локализации обструкции, а также оценки состояния кишечных петель. Ревизией брюшной

полости, адгезиолизисом и созданием рабочего пространства определяли возможность достижения цели - выполнение основного этапа операции – восстановления проходимости кишечника.

Установка первого троакара открытым методом является неизменным правилом при лапароскопических вмешательствах по поводу кишечной непроходимости, особенно при ранней послеоперационной непроходимости, когда вероятность повреждения рыхлых тканей кишечника больше, чем в более поздние сроки - при оформленных спайках и отсутствии воспаления тканей. Более удобным является расположение троакара телескопа и троакаров рабочих инструментов в виде треугольника – чаще: телескоп в мезогастральной области, рабочие инструменты в левой подреберной и левой подвздошной областях. В 3 случаях, учитывая необходимость разделения спаек в левом подреберье, была произведена смена расположения троакаров - в подпеченочной области и в мезогастральной под мезоколоном, телескоп был перемещен в надлобковую область по средней линии, а один из 5 мм троакаров из левой подреберной области переставлен в правую подвздошную область. Особенностью адгезиолизиса в раннем послеоперационном периоде, чаще в первые дни послеоперационного периода, является более частое применение тупого метода разделения рыхлых, неоформленных спаек. Оформленные рубцовые тяжи, обычно вызывающие странгуляционную непроходимость, встречаются после третьей недели послеоперационного периода.

Первым этапом лапароскопического адгезиолизиса являются разделение спаек с помощью атравматичных кишечных зажимов и создание рабочего пространства для адекватного обзора и возможности ревизии кишечника. Ревизию кишечника начинали со спавшихся петель, обычно от области илеоцекального угла. Для ревизии кишечника применяли 5 мм атравматичные зажимы, при необходимости ревизии раздутых петель применяли зажимы Бекбока.

Продолжительность оперативных вмешательств в нашем наблюдении составила $83,6 \pm 17,1$ (50-120) мин. в отношении лапароскопического разрешения непроходимости и $131,9 \pm 33,3$ (85-180) мин. - при конверсии ($p < 0,001$).

В группе лапароскопии не наблюдалось послеоперационных осложнений. У 2 больных возникли явления пареза кишечника, которые исчезли после консервативных мероприятий. В группе лапаротомии необходимость в резекции кишечника возникла у 4 больных, у двух из них сформирована терминальная энтеростома. В этой группе наблюдались следующие послеоперационные осложнения: формирование тонкокишеч-

ных свищей - у 1 больного, подкожная эвентрация - у 1 больного.

У всех больных до или во время операции был установлен назогастральный зонд, который держали до 48-72 часов. Больные принимали жидкую пищу со вторых суток послеоперационного периода. Восстановление самостоятельной функции кишечника у большинства больных отмечено в течение 72 часов.

Средний период послеоперационного стационарного лечения составил $13,3 \pm 8,1$ (7-30) дней в отношении лапароскопического разрешения непроходимости и $17,6 \pm 8,1$ (6-40) дней - при конверсии ($p > 0,05$).

Учитывая данные литературы [4,10] и накопленный коллективом опыт, мы рекомендуем применение противовоспалительных барьеров адепт (4% раствор икодекстрина) и сепрафильм (гиалуронат натрия+карбоксиметилцеллюлеза) для профилактики спаечной болезни и предотвращения рецидива ранней спаечной непроходимости. Побочных эффектов и осложнений, связанных с применением адепта и сепрафильма, не отмечено.

Летальных исходов и случаев рецидива кишечной непроходимости не отмечено. Пять больных (двое – из группы лапароскопии, трое – из группы лапаротомии) отмечали периодические запоры, иногда – схваткообразные боли. Рентгенологическое исследование пищеварительного тракта обнаружило у данных больных нарушение моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки в виде гипомоторной дискинезии.

Таким образом, лапароскопическая диагностика является возможным методом в обследовании больного с ранней спаечной послеоперационной тонкокишечной непроходимостью, а лапароскопический адгезиолизис может с успехом применяться в лечении данной патологии. Изменения в брюшной полости диктуют необходимость более осторожных манипуляций при ранней послеоперационной непроходимости. При наличии диффузного распространенного перитонита, трудноразделимых спаек необходимо учитывать возможность конверсии. Помимо малоинвазивных вмешательств, для уменьшения риска послеоперационного спайкообразования и рецидива спаечной непроходимости, необходимо применять противовоспалительные барьерные средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жебровский В.В. Осложнения в хирургии живота. Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство. М.: 2006; 445.
2. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия пищевари-

- тельного тракта. Киев: “Здоров’я”; 1987: 567.
- Alexander Nagle, Michael Ujiki et al. Laparoscopic adhesiolysis for small bowel obstruction. Review. The American Journal of Surgery 2004; 187: 464-470.
 - Attard J-A.P, MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Canadian Journal of Surgery 2007; 50(4): 291-300.
 - Aysan E., Ayar E. et al., The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2002; 104: 152-155.
 - Barkan H., Webster S., Ozeran S. Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction. American Journal of Surgery 1995; 170: 361-365.
 - Farinella E., Ciocchi R., La Mura F. et al. Feasibility of laparoscopy for small bowel obstruction. World Journal of Emergency Surgery 2009; 4: 3.
 - Franklin M.E., Gonzales J.J., Miter D.B. et al. Laparoscopic diagnosis and treatment of intestinal obstruction. Surgical Endoscopy 2004; 18: 26-30.
 - Khaitan L., Scholz S., Houston H.L., Richards W.O. Results after laparoscopic lysis of adhesions and placement of Seprafilm for intractable abdominal pain. Surgical Endoscopy and Other Interventional techniques 2003; 17: 247-253.
 - Tingstedt B., Isaksson K. et al., Prevention of abdominal adhesions – present state and what's beyond the horizon. European Surgical Research 2007; 39: 259-268.
 - Whang E.E., Ashley S.W., Zinner M.J. Small intestine. Brunicaudi F.Ch., Andersen D.K. et al. Schwartz's Principles of Surgery. Eighth edition. McGraw-Hill: 2005; vol. II: 1949.
 - Zerey M., Sechrist C.W., Kercher K.W. et al. The laparoscopic management of small-bowel obstruction. The American Journal of Surgery 2007; 194: 882-888.

SUMMARY

TREATMENT OF EARLY POSTOPERATIVE ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION

^{1,2}Stepanyan S., ²Apoyan V., ³Abrahamyan R., ³Drampyan A., ^{1,2}Mesropyan R.

¹Yerevan State Medical University, Chair of Surgery №2; ²“Armenia” Republic Medical Centre, Clinic of Surgery, The Ministry of Health of the Republic of Armenia; ³Institute of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, The Ministry of Health of the Republic of Armenia

The results of treatment of 22 patients (12 men, 10 women) with acute early postoperative adhesive small bowel obstruction are presented. Obturation was detected in 16, strangulation - in 6 cases. In 12 patients obstruction was solved laparoscopically, in 8 patients laparotomy was performed, in two cases conversion was done. In 4 patients

resection of the small intestine was done, in two instances terminal enterostomy was made. The average period passed from the previous operation till the intervention for bowel obstruction was $11,1 \pm 8,0$ (2-30) days.

In the laparotomy group the following complications were observed: enteric fistulas - 1 patient, subcutaneous eventration - 1 patient. There was no mortality. During the period of observation no recurrence of intestinal obstruction was observed. Laparoscopic adhesiolysis provides minimal trauma, which is especially important in the early postoperative period.

Key words: acute adhesive small bowel obstruction, early postoperative adhesive obstruction, laparoscopy, laparoscopic adhesiolysis, Icodextrin, Seprafilm.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СПАЕЧНОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

^{1,2}Степанян С.А., ²Апоян В.Т., ³Абрамян Р.А., ³Дрампян А.Ф., ^{1,2}Месропян Р.Н.

¹Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №2; ²Республиканский медицинский центр “Армения”, хирургическая клиника, Министерство здравоохранения Республики Армения; ³Институт перинатологии, акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Республики Армения

Представлены результаты лечения 22 больных (12 мужчин, 10 женщин) острой ранней спаечной после-операционной тонкокишечной непроходимостью. Обтурация выявлена в 16, странгуляция – в 6 случаях. У 12 больных непроходимость разрешили лапароскопическим методом, 8 больным проведена лапаротомия, в двух случаях произведена конверсия; 4 больным - резекция тонкой кишки, в двух случаях сформирована терминальная энтеростома. Средний период от предыдущей операции до вмешательства по поводу непроходимости составил $11,1 \pm 8,0$ (2-30) дней.

В группе лапаротомии наблюдались следующие осложнения: тонкокишечные свищи – у 1 больного, подкожная эвентрация – у 1 больного. Летальных исходов не было. За период наблюдения рецидива кишечной непроходимости не отмечено.

Лапароскопический адгезиолизис обеспечивает минимальную травму, что особенно важно в раннем послеоперационном периоде.

რეზიუმე

ადრეული ოპერაციის შემდგომი წერილნაწლავური შეხორცებითი გაუვალობის მკურნალობა

¹ს. სტეპანიანი, ²ვ. აპოიანი, ³რ. აბრამიანი, ³ა. დრამაიანი, ¹რ. მესროპიანი

¹ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიის კათედრა №2; ²რესპუბლიკის სამედიცინო ცენტრი “არმენია”, ქირურგიული კლინიკა; ³სომხეთის რესპუბლიკის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს პერინატოლოგიის, მეანობისა და გინეკოლოგიის ინსტიტუტი

წარმოდგენილია 22 ავადმყოფის (12 მამაკაცი, 10 ქალი) მკურნალობის შედეგები მწვავე ადრეული შეხორცებითი ოპერაციის შემდგომი წერილნაწლავური გაუვალობით. ობტურაცია გამოვლენილია 16, სტრანგულაცია – 6 შემთხ-

ვევაში. 12 შემთხვევაში გაუვალობა გადაწყდა ლაპარასკოპიული მეთოდის გამოყენებით. 8 ავადმყოფმა გადაიტანა ლაპარატომია, ორ შემთხვევაში ჩატარებულია კონვერსია. 4 ავადმყოფს ჩაუტარდა წერილი ნაწლავის რეზექცია, ორ შემთხვევაში ჩამოყალიბდა ტერმინალური ენტეროსტომა. შუა პერიოდი წინამდებარე ოპერაციიდან ვიდრე ჩარევამდე გაუვალობასთან დაკავშირებით შეადგენდა 11,1±8,0 (2-30) დღეს.

ლაპარატომიის ჯგუფში აღინიშნა შემდეგი გართულებები: წერილნაწლავური ხვრელები – 1 ავადმყოფს, კანქვეშა ევენტრაცია – 1 ავადმყოფს. ლეტალურ შემთხვევებს ადგილი არ ჰქონია. მეთვალყურეობის პერიოდში ნაწლავური გაუვალობის რეციდივი არ აღინიშნა. ლაპარასკოპიური ადგეზიოლიზის უზრუნველყოფს მინიმალურ ტრავმას, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ადრეული ოპერაციის შემდგომ პერიოდში.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОСПАЕЧНОГО БАРЬЕРНОГО СРЕДСТВА СЕПРАФИЛЬМ ПРИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ ЖИВОТА

Степанян С.А.

*Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №2;
Республиканский медицинский центр “Армения”, хирургическая клиника,
Министерство здравоохранения Республики Армения*

Спайки брюшной полости образуются приблизительно в 93% случаев после всех брюшнополостных операций. Они могут быть морфологически невыраженные и клинически асимптоматичные, но в 5% случаев после внутрибрюшных вмешательств спайки становятся причиной повторной госпитализации по поводу кишечной непроходимости, абдоминальной и тазовой болей, бесплодия женщин [3,15]. После больших гинекологических операций спайки в брюшной полости образуются более чем в 90% случаев [13]. Из клинических проявлений спаечной болезни живота тонкокишечная непроходимость встречается в 49-74%, хроническая тазовая боль – в 20-50%, бесплодие вследствие воздействия спаек на яичники, матку, маточные трубы – в 15-20% случаев [3]. Спайки являются основной (в 75% слу-

чаев) причиной кишечной непроходимости в западных странах. Колоректальные резекции по поводу доброкачественных заболеваний приводят к спаечной кишечной непроходимости от 7 до 30% случаев [2,7].

Проблема, помимо медицинской, имеет еще и большое социально-экономическое значение. В США за 1992 г. с целью адгезиолизиса выполнено 400.000 операций. По поводу тонкокишечной непроходимости, вызванной спайками, были госпитализированы 200.000 больных, из них 50.000 были оперированы. Средний срок госпитализации больных, оперированных по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости, составил 10,6 дней, расходы на лечение одного больного составили, в среднем, 22.000 долларов США.

Общие расходы на лечение больных со спаечной болезнью живота составили 1.2 миллиарда долларов США [5,13]. В 1994 г. в США по поводу спаечной болезни живота отмечено 303.836 госпитализаций, что составило 1% от числа госпитализаций по всей стране [13], 846.415 дней нетрудоспособности и потребовало затрат на сумму 1,3 миллиарда долларов США [11,13]. В 1996 г. Medicare заплатил 3.22 миллиарда долларов за лечение осложнений, связанных со спайками [9]. В Швеции система здравоохранения для лечения спаечной болезни живота тратит почти 13 миллионов долларов США в год [2].

Очевидно, что вопрос такого медицинского и социально-экономического значения должен привлечь внимание многих учреждений и исследователей. Предложено и прошло клиническое испытание множество препаратов, однако лишь некоторые дошли до клинического применения. Апробированные и применяемые в течение десятилетий методы и лекарственные средства для предотвращения спайкообразования не дали желаемых результатов.

Относительно хорошие результаты получены при применении средств, которые объединяются в группу противоспаечных барьеров. Идея о “барьерах” не новая, она появилась в начале XX века. Жидкие барьеры могут разъединять предрасположенные к спаянию поверхности созданием “гидрофлотации”, а мембраны, пленки, сетки (плотные барьеры), покрывая поврежденные поверхности брюшины, препятствуют спайкообразованию. Плотные барьеры накладываются на освобожденные от спаек поверхности [15].

Наиболее популярным противоспаечным средством в настоящее время является пленка сепрафильм (seprafilm, Genzyme, Cambridge, MA, USA), которая представляет комбинацию гиалуроновой кислоты (гликозаминогликан), карбоксиметилцеллюлозы и двух анионных полисахаридов. Сепрафильм подавляет образование спаек, что доказано экспериментальными и клиническими исследованиями. Применение сепрафильма эффективно для предотвращения спаек, вызывающих тазовую и абдоминальную хроническую боль [10]. На сегодняшний день это единственное из противоспаечных средств, которое по результатам исследований уменьшает частоту спаечной тонкокишечной непроходимости [15]. Несмотря на продолжающийся поиск противоспаечных средств, мнения многих исследователей сходятся в отношении эффективности и целесообразности применения сепрафильма при спаечной болезни живота [4,5,7,10,12-16].

Цель исследования - продемонстрировать результаты применения противоспаечного барьерного средства сепрафильм в лечении больных спаечной болезнью живота.

Материал и методы. С мая 2010 г. по март 2011 г. у 16 больных спаечной болезнью живота, оперированных в Республиканском медицинском центре “Армения” (Республика Армения, Ереван) было применено противоспаечное средство сепрафильм. В обследуемой группе было 7 женщин, 9 мужчин. Средний возраст больных составил $47,7 \pm 14,0$ (23-71) лет, средняя длительность анамнеза кишечной непроходимости - $48,9 \pm 31,5$ (5-120) часов. Из них 12 больных поступили с клиникой острой тонкокишечной непроходимости, среди них у 7 больных интраоперационно констатирована обтурационная, у 5 больных – странгуляционная непроходимость. Ранняя послеоперационная спаечная тонкокишечная непроходимость констатирована у 3 больных с обтурационной и у 1 больного со странгуляционной непроходимостью. По поводу хронической абдоминальной боли оперированы 4 больных. Один больной не отмечал в анамнезе операций, 8 больных отметили одну операцию, 5 больных – 2 операции, и двое больных – 3 операции.

Стандартное обследование больных включало обзорное рентгенологическое исследование брюшной полости, контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, сонографию брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, электрокардиографию, клинические и биохимические анализы. Дооперационная подготовка больных включала назогастральное зондирование и промывание желудка, катетеризацию мочевого пузыря, обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами, инфузионную терапию, инъекцию антибиотика за один час до операции.

Применяли эндотрахеальный наркоз. У 3 больных с хронической абдоминальной болью и у 9 больных с острой тонкокишечной непроходимостью произведен лапароскопический адгезиолизис. У 3 больных с острой тонкокишечной непроходимостью и у одной больной по поводу хронической абдоминальной боли произведен открытый адгезиолизис.

Послеоперационное обезболивание проводили нестероидными противовоспалительными препаратами, наркотическими анальгетиками. В послеоперационном периоде назогастральный зонд держали в течение 2-3 дней, производили периодическую аспирацию. У некоторых больных производили химическую стимуляцию функции кишечника, гипербарическую оксигенацию. Больные получали инфузионную терапию, антибиотики. Послеоперационные результаты оценивали исходя из жалоб и данных рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта.

Во время эндовидеохирургических вмешательств применяли лапароскопическую стойку, набор троакаров и инструментов фирмы “Karl Storz” (Германия),

инструменты фирм “Ethicon” (США), “Крыло” (Воронеж), китайского производства. При лапароскопии установка первого троакара производилась только открытым методом в области, наиболее отдаленной от места предыдущей операции. Этой зоной в 10 случаях явилась левая мезогастральная область, в 2 случаях – эпигастральная область под мечевидным отростком. В брюшную полость вводили 45° телескоп, оценивали состояние спаек и кишечника, под контролем телескопа вводили два 5 мм или 10 мм троакара: в левой подвздошной области (при расположении телескопа в левой мезогастральной области), в подреберной области (при расположении телескопа в эпигастральной области). Для ревизии кишечника через 5 мм троакары в брюшную полость вводили атравматичные кишечные зажимы, атравматичные зажимы Беккока. Ревизию кишечника начинали со спавшихся петель во избежание перфорации стенки. Пересечение странгуляционных штрангов обычно производили после их обработки биполярной коагуляцией, сращения кишечника и сальника разделяли тупым методом тракцией с помощью атравматичных зажимов, пересечением ножницами с монополярной коагуляцией, аппаратом “LigaSure”. Троакары телескопа и рабочих инструментов составляли треугольник, обращенный своим основанием к области непроходимости. В течение

операции в 3 случаях меняли расположение троакаров в зависимости от области непроходимости.

Во время лапароскопических вмешательств вводили пленку сепрафильм, располагая ее в брюшной полости следующим образом: пленку вместе с защитной бумажной оболочкой сворачивали в рулон таким образом, чтобы края пленки и бумаги остались свободными. Взяв рулон лапароскопическим зажимом, вводили его в брюшную полость через 10 мм троакар (рис. 1). Внутри брюшной полости двумя зажимами разворачивали рулон (рис. 2), при аппликации пленки на переднюю брюшную стенку зажимом отводили верхний листок бумаги и снизу, подведя зажим под нижний листок бумаги (рис. 3), поднимали и прикрепляли пленку к передней брюшной стенке (рис. 4). С целью аппликации пленки на поверхности сальника и кишечника, зажимом отводили нижний листок бумаги, сверху последовательно надавливая и проведя зажимом по верхнему листку бумаги, прикрепляли пленку к поверхности сальника и/или кишечника. Защитную бумажную оболочку удаляли из брюшной полости через отверстие 10 мм троакара. Брюшную полость дренировали одним или двумя дренажами, которые подводили в малый таз и мезогастральную область через отверстия троакаров.

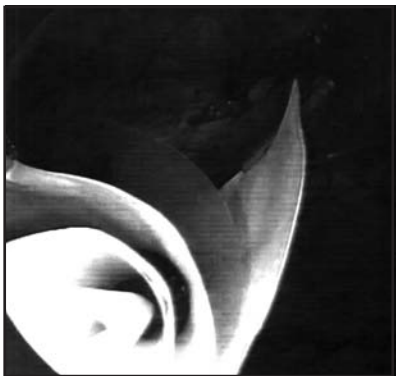


Рис. 1. Рулон пленки сепрафильм в брюшной полости

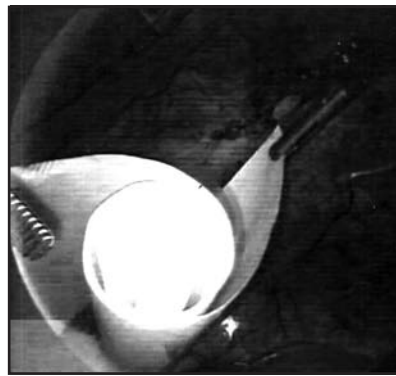


Рис. 2. Разворачивание рулона лапароскопическими зажимами

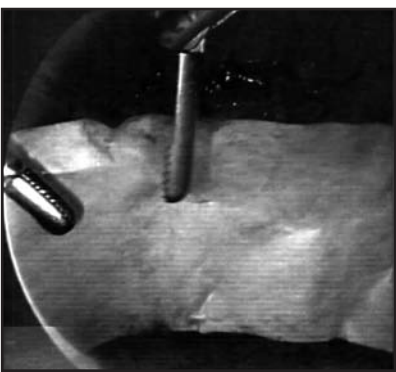


Рис. 3. Прикрепление пленки к передней брюшной стенке

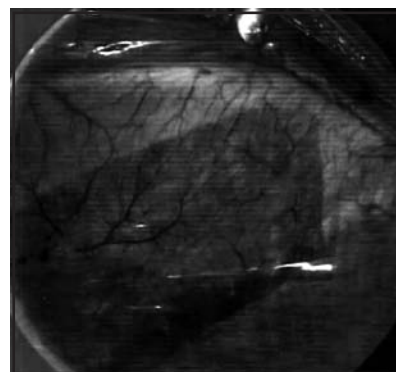


Рис. 4. Область прикрепления к передней брюшной стенке пленки сепрафильм

Открытые вмешательства выполняли через срединную лапаротомию, адгезиолизис производили тупым и острым путем, чаще с применением ножниц; при возникновении кровотечения проводили лигирование или биполярную коагуляцию. Произведена аппликация пленок сепрафильм на париетальную брюшину, наиболее поврежденную после адгезиолизиса и на поверхность кишечника и сальника под лапаротомной раной.

В работе приводятся средние значения показателей со стандартным отклонением. Достоверность различий между средними значениями сравниваемых показателей (р) вычисляли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Из 12 больных с острой тонкокишечной непроходимостью лапароскопическое разрешение удалось выполнить в 9 случаях, конверсия не произведена. Из них в 4 случаях причиной непроходимости был спаечный тяж, вызвавший странгуляцию петли тонкой кишки; в 5 случаях спайки привели к образованию колен петель тонкой кишки, что явилось причиной обтурации. У 3 больных произведен открытый адгезиолизис (1 случай странгуляции, 2 случая обтурации).

Из 4 больных, оперированных по поводу абдоминальной хронической боли, вызванной спайками, у трех удалось произвести лапароскопический адгезиолизис. Из них у одной больной причиной болей явились спайки под рубцом в правой подвздошной области после аппендэктомии и последующего открытого адгезиолизиса (разрез Ленандера). У второго больного боли появились после аппендэктомии (разрез Мак-Бурнея). У третьей больной спайки локализовались в гипогастральной области под рубцом после разреза Пфаненштиля в результате гинекологической операции. Одна больная перенесла лапаротомию и открытый адгезиолизис. Причиной болей и нарушения моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки у нее были спайки под срединным рубцом после операции по поводу пупочной грыжи.

Однако, как известно, даже после малотравматичных хирургических вмешательств, в том числе адгезиолизиса, внутрибрюшные спайки образуются в течение нескольких часов. В этом плане профилактика спайкообразования приобретает решающее значение.

Проспективные, рандомизированные, мультицентрические исследования доказали безопасность сепрафильма в отношении образования абсцессов в брюшной полости, развития эмболии легочной артерии после применения во время брюшнополостных вмешательств [4]. Аналогичные исследования

(175 больных) доказали эффективность сепрафильма в профилактике внутрибрюшного спайкообразования – после применения барьера в основной группе не оказалось спаек у 51% больных, в контрольной группе – у 6% больных [5]. Сепрафильм также не приводит к внутрибрюшному септическому состоянию и не вызывает системной реакции на воспаление [16]. Лапароскопический адгезиолизис и применение противоспаечного барьерного средства сепрафильм позволили обеспечить выполнение двух основных требований при операциях по поводу спаечной болезни живота – малотравматичности и подавление спайкообразования. Преимущества лапароскопии в лечении и профилактике спаечной болезни живота очевидны по мнению многих исследователей [1,6,8,10,11].

Первым этапом в применении сепрафильма является аппликация пленок после открытого адгезиолизиса. Во всех случаях открытые операции по поводу спаечной кишечной непроходимости производились срединным доступом. После основного этапа операции пленки сепрафильм прикреплялись к сторонам от срединной раны или же накладывались на сальник и кишечник, под раной перед зашиванием, учитывая то обстоятельство, что спайкообразование, в основном, происходит в области раны. Помимо местного действия в области аппликации, сепрафильм растворяется и распространяется в брюшной полости, препятствуя спайкообразованию.

Из 3 больных, оперированных открытым методом по поводу спаечной кишечной непроходимости, у двух интраоперационно выявлена обтурация, вызванная образованием колен тонкой кишки. После разделения спаек и восстановления проходимости тонкой кишки на поверхность петель кишок под лапаротомной раной и на париетальную брюшину по обеим сторонам от срединной раны накладывались пленки сепрафильм. У одного больного, который ранее не переносил внутрибрюшных вмешательств, выявлена странгуляция связкой Лена (врожденный спаечный тяж, идущий от основания брыжейки подвздошной кишки к её терминальной петле). После пересечения тяжа и восстановления проходимости тонкой кишки в правой подвздошной области на париетальную брюшину и на поверхность илеоцекальной зоны наложены пленки сепрафильм. У одной больной по поводу хронической абдоминальной боли произведена лапаротомия, обнаружен выраженный спаечный процесс между петлями тонкой кишки после перенесенной ранее радикальной операции пупочной грыжи. У нее имелась также рецидивная пупочная грыжа. Произведена радикальная операция грыжи, разделение спаек, аппликация пленок сепрафильм на поверхность сальника и ки-

щечника, пластика грыжевых ворот полипропиленовой сеткой методом inlay.

При лапароскопических вмешательствах необходимо учитывать способности сепрафильма прилипнуть к поверхности брюшины и раствориться в перитонеальной жидкости. Если применение противоспаечного средства не вызывает затруднений при открытых операциях, то это сталкивается с определенными трудностями при лапароскопии. Способность прилипания препятствует равномерному укладыванию пленки на поверхности, так как иногда она сворачивается в комок. Авторами предлагаются различные методы введения сепрафильма в брюшную полость.

Toshihiko Shinohara и соавт. [14] предлагают свернуть сепрафильм в рулон на трубке диаметром в 5 мм (в виде флага), ввести его в брюшную полость, развернуть рулон и прикрепить пленку к поверхности брюшины. Ortiz и Award [12] предлагают растворить пленки сепрафильм в теплом физиологическом растворе и раствор ввести в брюшную полость катетером через троакар. Применяемый нами метод не требует специальных устройств, растворения пленки, что, естественно, отрицательно может воздействовать на сохранение качества препарата. Введение рулона в брюшную полость и его развертывание, прикрепление пленки к поверхности брюшины требует 10-15 минут.

Наиболее удобно применение противоспаечного средства при лапароскопическом адгезиолизисе по поводу абдоминальной и тазовой боли во время плановых операций. Эта процедура несколько затруднена при кишечной непроходимости, когда брюшная полость заполнена раздутыми петлями кишок и ограничено пространство для манипуляций. Необходимо отметить, что в обоих случаях наиболее удобным является прикрепление пленки к передней брюшной стенке.

У 9 больных после лапароскопического разрешения спаечной кишечной непроходимости произведена аппликация пленок сепрафильм на переднюю брюшную стенку и на поверхность сальника и кишечника.

У трех больных с абдоминальной болью, вызванной спайками, после лапароскопического адгезиолизиса произведена аппликация пленки сепрафильм на переднюю брюшную стенку – у двух в правой подвздошной области под рубцом после разреза Ленандера и Мак-Бурнея, у одного – в гипогастриальной области под рубцом после разреза Пфаненштиля.

В обследуемой группе больных не наблюдалось интраоперационных случаев осложнений. Продолжительность оперативных вмешательств в нашем наблюдении составила $69,2 \pm 10,2$ мин. при лапароскопи-

ческом разрешении непроходимости и $87,5 \pm 5,0$ мин. при лапаротомии ($p < 0,01$).

Мультицентрические рандомизированные исследования на большом материале (1791 больной) доказали противоспаечную эффективность и безопасность сепрафильма при резекциях кишечника. Однако, авторы отмечают также вероятность несостоятельности анастомоза при окутывании межкишечного анастомоза пленкой [7]. Мы избегали применения сепрафильма при резекциях кишечника.

Во всех 16 случаях осложнений, связанных с применением сепрафильма не наблюдалось. Аллергических реакций, реакций на инородное тело, в виде скопления экссудата в брюшной полости, лихорадки неясной этиологии, нагноения, замедления заживления и расхождения краев лапаротомной раны не отмечено.

Средний период послеоперационного стационарного лечения составил $12,3 \pm 6,9$ (5-30) дней при лапароскопическом разрешении непроходимости и $13,3 \pm 3,4$ (10-18) дней - при лапаротомии ($p > 0,05$). В послеоперационном периоде назогастральный зонд обычно оставляли до 48-72 часов. Больные принимали жидкую пищу со вторых суток послеоперационного периода. Стул наблюдался на 3-4 сутки. В послеоперационном периоде у 1 больного после лапароскопии и у 2 больных после лапаротомии наблюдался парез кишечника, который удалось устранить консервативными мероприятиями. В течение 10 месяцев рецидивов непроходимости не отмечено. Летальных исходов не было.

Отдаленные результаты оценивались исходя из жалоб больных. 12 больных жалоб не отмечали, 2 после лапаротомии отмечали боль в области рубца лапаротомной раны, 2 больных беспокоили запоры.

В исследуемую группу были включены больные, подлежащие как плановому, так и urgentному оперативным вмешательствам. У всех больных применение противоспаечного средства обеспечило неосложненное послеоперационное течение. Лапароскопический адгезиолизис явился лучшим методом лечения спаечной болезни живота.

Выводы: 1. Применение противоспаечного барьерного средства сепрафильм является безопасным, надежным методом профилактики спайкообразования при открытом и лапароскопическом адгезиолизисе.

2. Сочетание лапароскопии и противоспаечного средства позволяет добиться лучших результатов путем минимизации оперативной травмы и воздействия на процесс спайкообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander Nagle, Michael Ujiki et al. Laparoscopic adhesiolysis for small bowel obstruction. Review. The American Journal of Surgery 2004; 187: 464-470.
2. Attard J-A.P, MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Canadian Journal of Surgery. 2007. 50(4): 291-300.
3. Aysan E., Ayar E. et al. The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2002; 104: 152-155.
4. Beck D.E., Cohen Z., et al., A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. Diseases of the colon and rectum 2003; 46: 1310-1319.
5. Becker J.M., Dayton M.T. et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. Journal of the American College of surgeons 1996; 183 (4): 297-306.
6. Farinella E., Cirocchi R., La Mura F. et al. Feasibility of laparoscopy for small-bowel obstruction. World Journal of Emergency Surgery 2009;4: 3.
7. Fazio V.W., Cohen Z., Fleshman J.W. et al., Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. Diseases of the Colon & rectum 2006; 49: 1-11.
8. Franklin M.E., Gonzales J.J., Miter D.B. et al. Laparoscopic diagnosis and treatment of intestinal obstruction. Surgical Endoscopy 2004: 18: 26-30.
9. Health Care Financing Administration. MEDPAR database. 1990; 96.
10. Khaitan L., Scholz S., Houston H.L., Richards W.O. Results after laparoscopic lysis of adhesions and placement of Seprafilm for intractable abdominal pain. Surgical Endoscopy and Other Interventional techniques 2003; 17: 247-253.
11. Mancini G.J., Petroski G.F. et al. Nationwide impact of laparoscopic Lysis of Adhesions in the management of intestinal obstruction in the US. Journal of the American College of Surgeons 2008; 207 (4): 520-526.
12. Ortiz M.V., Award Z.T. An easy technique for laparoscopic placement of Seprafilm. Surgical Laparoscopy and Endoscopic Percutan Technics 2009; 19(5): 181-183.
13. Ray N.F., Denton W.G. et al. Abdominal adhesiolysis: Inpatient care and expenditures in the United States in 1994. Journal of the American College of Surgeons 1998; 186 (1): 1-9.
14. Shinohara T., Kashiwagi H. et al., A simple and novel technique for the placement of antiadhesive membrane in laparoscopic surgery. Surgical Laparoscopy and Endoscopic Percutan Technics 2008; 18 (2): 188-191.

15. Tingstedt B., Isaksson K. et al., Prevention of abdominal adhesions – present state and whats beyond the horizon. European Surgical Research 2007; 39: 259-268.
16. Uchida K., Urata H., Mohri Y. et al., Seprafilm does not aggravate intraperitoneal septic conditions or evoke systemic inflammatory response. Surgery Today 2005; 35 (12): 1054-1059.
17. Zerey M., Sechrist C.W., Kercher K.W. et al. The laparoscopic management of small-bowel obstruction. The American Journal of Surgery 2007; 194: 882-888.

SUMMARY

THE RESULTS OF USE OF THE ANTIADHESIVE SEPRAFILM BARRIER IN ADHESIVE DISEASE OF ABDOMEN

Stepanyan S.

Yerevan State Medical University, Chair of Surgery №2; "Armenia" Republic Medical Centre, Clinic of Surgery, The Ministry of Health of the Republic of Armenia

The results of treatment of 16 patients with abdominal adhesive disease are presented. In the surveyed group there were 7 women and 9 men. The average age of patients was $47,7 \pm 14,0$ (23-71). Mean duration of history of intestinal obstruction were $48,9 \pm 31,5$ (5-120) hours. 12 patients underwent surgery for acute adhesive small bowel obstruction. In 7 patients obturative and in 5 patients strangulated obstructions were revealed. In 9 patients laparoscopic resolution of obstruction was performed (no cases of conversion), in 3 patients open surgery is done. 4 patients were operated on for abdominal chronic pain, among them in three cases laparoscopy was performed, in one case open adhesiolysis was done. In order to prevent adhesions antiadhesive seprafilm membrane was applied in all patients. During laparoscopy the following technique was used - rolling of the film seprafilm with protective paper wrapper, the introduction into the abdominal cavity, the deployment of the roll, application of film to the anterior abdominal wall and the surfaces of omentum or intestines. No intra- and postoperative complications were observed. During observation no evidence of intestinal obstruction was observed in the operated patients. There was no mortality.

The combination of laparoscopic adhesiolysis with antiadhesive barrier seprafilm is one of the best methods of treatment and prevention of adhesive disease of abdomen.

Key words: laparoscopy, laparoscopic adhesiolysis, adhesive disease of abdomen, antiadhesive barrier seprafilm.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВО-СПАЕЧНОГО БАРЬЕРНОГО СРЕДСТВА СЕПРАФИЛЬМ ПРИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ ЖИВОТА

Степанян С.А.

Ереванский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №2; Республиканский медицинский центр “Армения”, хирургическая клиника, Министерство здравоохранения Республики Армения

Представлены результаты лечения 16 больных со спаечной болезнью живота. В обследуемой группе было 7 женщин, 9 мужчин. Средний возраст больных составил $47,7 \pm 14,0$ (23-71) лет, средняя длительность анамнеза кишечной непроходимости - $48,9 \pm 31,5$ (5-120) часов. 12 больных оперированы по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости, у 7 из них выявлена обтурационная, у 5 - странгуляционная непроходимость. 9 больным произведено лапароскопическое разрешение непроходимости (без случаев конверсии), у 3 больных – открытое вмешательство. 4 больных оперированы по поводу абдоминальной хронической боли. В трех случаях произведен лапароскопический, в одном случае – открытый адгезиолизис. У всех больных с целью предотвращения спайкообразования применено противоспаечное средство сепрафильм. Во время лапароскопических вмешательств применялась следующая методика – рулонирование пленки сепрафильм с защитной бумажной оболочкой, введение в брюшную полость, развертывание рулона, аппликация пленки на переднюю брюшную стенку и поверхность сальника, кишечника. Интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось. За время наблюдения кишечной непроходимости у оперированных больных не отмечено. Летальных исходов не было.

Сочетание лапароскопического адгезиолизиса и противоспаечного барьерного средства сепрафильм является одним из оптимальных методов лечения и профилактики спаечной болезни живота.

რეზიუმე

შეხორცების საწინააღმდეგო ბარიერული საშუალების სეპრაფილმის გამოყენების შედეგები მუცლის შეხორცებითი დაავადების დროს

ს. სტეპანიანი

ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიის კათედრა №2; რესპუბლიკის სამედიცინო ცენტრი “არმენია”, ქირურგიული კლინიკა, სომხეთის რესპუბლიკის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტრო

წარმოდგენილია მუცლის შეხორცებითი დაავადების მქონე 16 ავადმყოფის მკურნალობის შედეგები. გამოსაკვლევე ჯგუფში იყო 7 ქალი, 9 მამაკაცი; ავადმყოფთა საშუალო ასაკი - $47,7 \pm 14,0$ (23-71) წ.; ნაწლავის გაუვალობის ანამნეზის საშუალო ხანგრძლივობა - $48,9 \pm 31,5$ (5-120) საათი. 12 ავადმყოფს ჩაუტარდა ოპერაცია მწვავე შეხორცებითი წვრილნაწლავური გაუვალობის გამო. 9 ავადმყოფის გაუვალობა გადაწყდა ლაპარასკოპიული გზით (კონვერსიის შემთხვევის გარეშე), 3 ავადმყოფს - ღია ჩარევა, 4 ავადმყოფს - ოპერაცია აბდომინალური ქრონიკული ტკივილის გამო; სამ შემთხვევაში გაკეთდა ლაპარასკოპიული ჩარევა, ერთ შემთხვევაში - ღია ადგეზიოლიზისი. ყველა შემთხვევაში შეხორცების თავიდან აცილების მიზნით გამოყენებულ იქნა შეხორცების საწინააღმდეგო საშუალება სეპრაფილმი. ლაპარასკოპიული ჩარევებს დროს გამოყენებულ იქნა შემდეგი მეთოდიკა - სეპრაფილმის ფირის რულონირება დამცავი ქაღალდის გარსით, შემდეგ მისი მუცლის ღრუში შეყვანა, რულონის გაშლა, ფირის აპლიკაცია მუცლის წინა კედელზე, ბადექონის ზედაპირზე და ნაწლავზე. ინტრა და ოპერაციის შემდგომი გართულებები არ აღინიშნა. ნაწლავის გაუვალობა დაკვირვების პერიოდში ოპერირებულ ავადმყოფებში არ აღინიშნა. ლეტალური გამოსავალი არ ყოფილა. ლაპარასკოპიული ადგეზიოლიზისა და ანთების საწინააღმდეგო ბარიერული საშუალების სეპრაფილმის კომპლექსური გამოყენება მუცლის შეხორცებითი დაავადების მკურნალობისა და პროფილაქტიკის ერთ-ერთი ოპტიმალური და ეფექტური მეთოდია.

ОНКОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АУТОВАКЦИНЫ (обзор)

Самсония М.Д., Гибрадзе О.Т., Канделаки М.А., Чанкселиани Г.С., Тевдорадзе Д.И.

Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет, Грузия

Любую терапию в онкологии можно признать эффективной, если она оказывает влияние на сущность болезни, продлевая жизнь. Хирургический метод, как средство локального воздействия, практически может излечить больного только тогда, когда первичная опухоль является собственно болезнью, а не элементом системного патологического процесса [6]. В последнее время в экспериментальной онкологии наблюдается прорыв в понимании молекулярно-генетических механизмов, ответственных за активацию иммунитета; интенсивно изучается комплексный подход к лечению злокачественных новообразований с применением онкотропных вирусов и вакцин на основе аутологичных опухолевых клеток [1-5,7,9]. Однако условия, при которых эти методы воздействия могут обеспечить оптимальный терапевтический эффект, по сей день, четко не сформулированы. Поэтому в статье рассматриваются основные механизмы прогрессии неопластически трансформированных клеток и процессы, определяющие подходы и методы антибластомной эффективности онкотропных (онколитических) вирусов и аутовакцин.

В организме человека опухолевая прогрессия ассоциируется с неоваскуляризацией, инвазией и метастазированием. По современным представлениям, первичные солидные опухоли размером 1-2 мм², получают кислород и питательные вещества из окружающей ткани путем простой диффузии и все функции неопластически трансформированных клеток концентрируются на росте. Однако, только после формирования новой капиллярной сети начинается интенсивное энергетическое и пластическое обеспечение усиленных анаболических процессов быстро делящихся бластомных клеток. К стимуляторам ангиогенеза относят ряд факторов роста, хемотаксических молекул и агентов ремодуляции стромы. Первые активируют пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, стимулируют выброс факторов роста из макрофагов, фибробластов и вновь образованных эндотелиальных клеток; вторые привлекают эндотелиальные и другие клетки в область строящегося сосуда, а третьи – расщепляют компоненты экстрацеллюлярного матрикса [7,11]. Атипизм обмена веществ, факторы роста, протеолитические ферменты (расщепляющие белки, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны), повышенный синтез простагландинов малигнизированными клетками и образование сосудов большого калибра улучшают перфузию опухолевой ткани и усиливают инвазивный рост бластомных клеток. Без ангиогенеза опухолевый узел не прогрессирует, подтверждением чего является

цитостатическое действие антиангиогенных препаратов: эндостатина, ангиостатина, глюкокортикоидов и блокаторов матриксных металлопротеиназ, которые не вызывают эрадикацию опухоли, однако значительно ограничивают ее рост и экспансию, переводя заболевание в относительно вялотекущий «хронический процесс» [7].

В опухолевой прогрессии инвазия и метастазирование определяют исход злокачественного заболевания. В основе процесса микрометастазирования лежит способность атипичных клеток к миграции. Дефицит в межклеточном пространстве и на поверхности опухолевых клеток молекул адгезии (например, кадгеринов, катенинов, ламинина, фибронектина, витронектина), повышенный гидролиз органических молекул межклеточного вещества ферментами (высвобождаемыми опухолевыми клетками) и способность к амёбовидному движению обеспечивают отталкивание бластомных клеток друг от друга и их отдаление от опухолевого узла [3,5,7]. В настоящее время очевидно, что микрометастазы агрессивных форм злокачественных новообразований (напр. рака молочной железы и колоректального рака), как правило, образуются задолго до клинического проявления опухоли. Причем сроки их клинической манифестации (т.е. продолжительность так называемого безрецидивного периода) определяются продолжительностью предклинической фазы опухоли (скоростью ее роста) и скоростью роста метастаза. Так как регионарные лимфатические узлы не являются механическим барьером для опухолевых клеток, как это считалось ранее, лимфогенная и гематогенная диссеминация происходит одновременно [3,11]. Поэтому очевидно, что на этапе клинической манифестации многие раковые заболевания по существу являются системными патологиями, что делает бесперспективным как хирургическое вмешательство, так и радиотерапию. Следовательно, разрабатываемые методы лечения злокачественных новообразований должны быть ориентированы как на саму опухоль, так и на процессы ангиогенеза, инвазии и микрометастазирования, иначе терапия будет носить исключительно паллиативный характер.

Экспериментальные работы на инбредных животных давно показали существование в злокачественных опухолях высокоспецифических антигенов, которые получили название «опухолеассоциированных» (ОАА). Они почти не определяются в нормальных клетках, но могут экспрессироваться на опухолях даже разного

гистологического типа, что является следствием вовлечения сходных внутриклеточных механизмов в процессы, лежащие в основе малигнизации клеток. Несмотря на то, что традиционно ОАА относят к числу слабо иммуногенных антигенов, противоопухолевая аутовакцинация может стимулировать иммунный ответ организма на собственную опухоль и элиминировать из организма только небольшое количество бластомных клеток. Иммунизация ОАА предотвращает развитие рецидива у лабораторных животных только после проведения радикальных операций [2,5]. Поэтому в режиме монотерапии, в условиях клиники, этот вид лечения злокачественных новообразований малоэффективен. Исследования опухолей животных - спонтанных, индуцированных и перевиваемых показали, что полной корреляции между экспериментальными и клиническими данными нет и, следовательно, прямой перенос результатов в клинику опухолей человека невозможен. Последнее касается прежде всего отбора противоопухолевых препаратов. Неудовлетворительные результаты вакцинотерапии связывают, с одной стороны, со слабой иммуногенностью ОАА, а с другой - с гистологическим полиморфизмом опухоли, который обеспечивается генетической нестабильностью неопластически трансформированных клеток в процессе роста и является проявлением прогрессии, означающей эволюцию «от плохого к худшему» [3]. В условиях химического бластомогенеза, лимитированного во времени, когда опухоль индуцируется однократным введением высокой дозы химического канцерогена, вероятность возникновения разно-образных субпопуляций мутантных клеток гораздо меньше, чем при развитии онкопатологии у человека. Следовательно, вакцина, приготовленная из клеток первичного опухолевого очага, охватывает почти весь спектр ОАА и поэтому эффективность терапии в условиях экспериментов высока. Интересно, что, согласно гипотезе клональной эволюции, злокачественная опухоль моноклональна не только на этапе клинической манифестации, но и на начальных этапах канцерогенеза [3]. Это не означает, что канцероген воздействует только на одну клетку. Канцерогенному воздействию и последующей неопластической трансформации подвергается множество клеток, однако большинство других неопластических или пренеопластических клеток в ткани, подвергшейся экспозиции канцерогенами, никогда в дальнейшем успешно не пролиферируют или разрушаются до прогрессирования. Выжившие, неопластически трансформированные клетки путем аутокринной и паракринной регуляции обеспечивают микросреду, которая оптимальна для их неограниченной пролиферации и образования субклонов. В свою очередь, многообразие в патологическом очаге субпопуляции клеток (по скорости роста, кариотипу, иммуноген-

ности, рецепторам на поверхности клеток и т.д.) приводит к тому, что при лечении опухоли вакцинами и иммунобиологическими препаратами на стадии клинической манифестации происходит эрадикация только определенной фракции чувствительных бластомных клеток, в результате чего получаем так называемую репопуляцию опухоли с агрессивным течением процесса.

Противоопухолевые вакцины на основе аутологичных опухолевых клеток представляют собой живые аллогенные опухолевые клетки, пролиферативные способности которых ограничены различными методами: облучением, митомицином С, либо девитализированным замораживанием и размораживанием или тепловым воздействием клетки [2,5,10,17]. Однако такое воздействие может изменить структуру и свойства опухолевых антигенов и, соответственно, уменьшить эффективность вакцины. Тем не менее, присутствующий в этом случае широкий спектр антигенов определяет возможность их использования при соответствующей опухоли без оценки экспрессии отдельных антигенных детерминант. Идентификация ОАА до сих пор не решила вопрос, какие опухолевые антигены являются клинически значимыми? В связи с этим интерес к использованию цельных опухолевых клеток с широким спектром ОАА является не менее актуальным, чем использование известных антигенов. Неидентифицированные аутологичные опухолевые антигены затрудняют, а подчас делают невозможным мониторинг иммунных ответов вакцинируемых пациентов *in vitro*. Основное преимущество аутологичных вакцин заключается в том, что они идентичны клеткам опухоли с соответствующими белками и другими структурами, активирующими клеточный иммунный ответ. Поэтому исчезают проблемы несовпадения антигенного профиля вакцины и опухоли, а также аллергических реакций на чужеродные неопухолеспецифичные антигены, что снижает риск связанных с этим осложнений, также как и снижает риск контаминации патогенными вирусами и внутриклеточными паразитами [2,17]. Такие вакцины являются фактически индивидуальными, однако, важным обстоятельством является то, что в процессе приготовления вакцин (с учетом гистологического полиморфизма атипичных клеток) опухолевую ткань следует брать из разных мест (основной очаг, метастазы, лимфоузлы), иначе иммунный ответ на одну или несколько опухолеассоциированных детерминант не приведет к замедлению развития опухолевого процесса, а лишь даст селективные преимущества для роста тем опухолевым клеткам, которые не экспрессируют эти детерминанты. Следовательно, перед фармацевтами, работающими над проблемой создания противоопухолевых вакцин, стоит сложная задача – при злокачественных новообразованиях преодолеть проблему гистологического полиморфизма опухоли и

вызвать развитие полноценного иммунного ответа на все субпопуляции (субклоны) неопластически трансформированных клеток.

Принимая во внимание тот факт, что именно биологическая гетерогенность обеспечивает выживаемость опухоли во время иммунотерапии, считаем целесообразным инфицирование организма-опухоленосителя онкотропными вирусами с целью экспрессии во всех субпопуляциях бластомных клеток дополнительных общих вирусных антигенов, а после проведения радикальной операции применение аутовакцины (схема). Виротерапия, в принципе, и без оперативного вмешательства "a priori" может вызвать эрадикацию опухоли, однако, вероятнее всего, ключевое значение будет иметь как механизм цитопатического действия вирусов, так и иммунный статус онкопациента [12-15]. Цитолитическое действие вирусов, по мнению Видяевой И.Г. [1], может складываться из двух компонентов – цитодеструктивного и апоптоз-индуцирующего. Но если цитодеструктивное действие в отношении опухолевых клеток у большинства онкотропных вирусов четко выражено, то апоптоз-индуцирующее проявляется у каждого вируса индивидуально. Вирусы способны размножаться и в опухолевых клетках, с сохраненной функцией p53, индуцируя их апоптотическую гибель с участием иммунных клеток, ответственных за этот процесс, который протекает по тем же законам, что

и апоптоз в нормальных клетках, инфицированных вирусом [1,8,16,18]. При использовании онкотропных/онколитических вирусов предпочтение следует отдавать тем аттенуированным штаммам, которые характеризуются эпителиотропным действием и создают поствакцинальный длительный иммунитет. В качестве онкотерапевтических агентов изучаются, в основном, аттенуированные штаммы природных вирусов: гриппа [8,12-17], болезни Ньюкастла [1,4,19], герпеса [1,20], кори, аденовирусов [1,4], а также различные рекомбинантные вирусы, полученные из природных путем генно-инженерных манипуляций [12,20]. Отмечены онколитические эффекты вирусов паротита, Сендай, Семлики, Синдбис, но мало известно о механизмах их противоопухолевой активности [1,4]. Следует подчеркнуть, что перечисленные вирусные штаммы клинически безвредны и эпидемиологически безопасны, но вопрос апатогенности даже аттенуированных штаммов вирусов у онкопациентов до конца не решен, так как у больных с различными формами рака наблюдается значительное подавление Т-клеточного иммунитета, и вероятность генерализации инфекционного процесса высока. В ходе виротерапии значение имеют и сроки проведения операции. В случае хирургического вмешательства после выработки противовирусных антител иммуноглобулины заблокируют процесс проникновения вирусных частиц в бластомные клетки и эффективность терапии снизится.

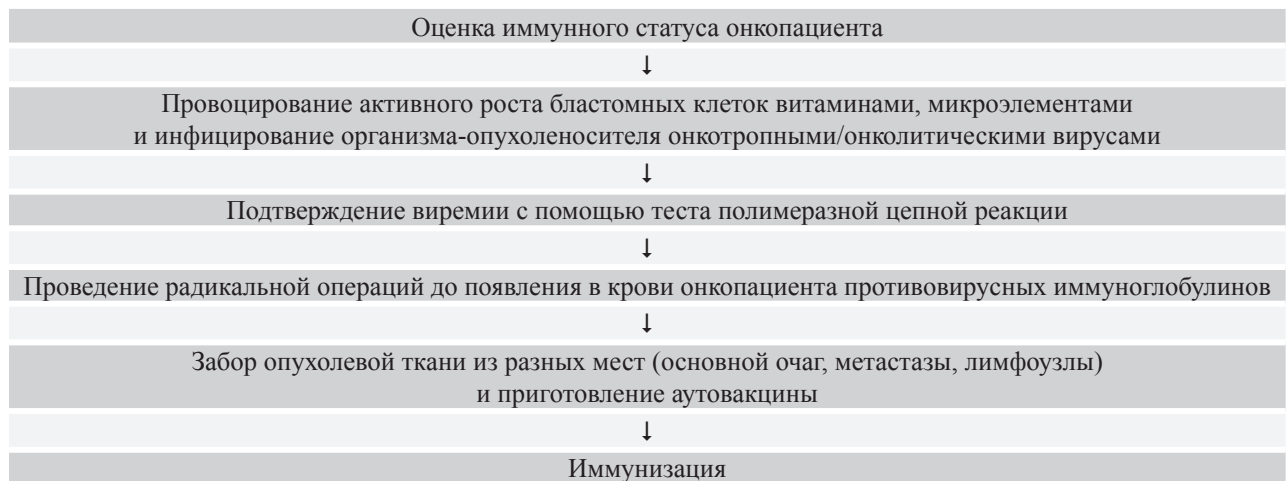


Схема. Алгоритм виро- и аутовакцинотерапии

Таким образом, сравнительный анализ данных литературы позволяет обосновать рациональность применения определенных онкотропных вирусов для инфицирования всех субклонов бластомных клеток и повышения иммуногенности вакцин на основе аутологичных опухолевых клеток. Медикаментозная коррекция аутопротеолитической активности крови организма-опухоленосителя в предоперационном периоде, ингибирование металлопептидаз с учетом атипизма обмена веществ, неоадьювантная виротера-

пия, радикальная операция и аутовакцинация могут значительно повысить эффективность комплексного воздействия на опухолевый процесс, даже на стадии клинической диссеминации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Видяева И.Г., Уразова Л.Н., Кузнецова Т.И. Изучение вирус-индуцированного апоптоза опухолевых клеток in vitro. Сибирский онкологический журнал 2006; 4 (20): 37-40.

2. Коростелев С.А. Противоопухолевые вакцины. Современная онкология 2003; 5 (4): 15–9.
3. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб.: Грифон; 1997: 254.
4. Рогозин Е.А., Уразова Л.Н., Видяева И.Г. Биотерапия экспериментальных опухолей вирусными вакцинами венесуэльского энцефаломиелимита, паротита, гриппа и оценка ее эффективности с использованием цитологических показателей. Вопросы онкологии 2002; 48 (6):710-713.
5. Самсония М.Д., Лесиовская Е.Е., Канделаки М.А. Циторедуктивная операция и иммунотерапия. Georgian Medical News 2007; 6 (147): 70-73.
6. Чисов В.И., Авербах А.М. Расширенная лимфаденэктомия при раке желудка. Хирургия 1998; 1: 52–55.
7. Якубовская Р.И. Современные подходы к биотерапии рака. Русский биотерапевтический журнал 2002; 1(3): 5-14.
8. Alemany R. Cancer selective adenoviruses. Mol Aspects Med. 2007; 28:42-58.
9. Bazas V.M., Lukyanova N.Y., Lisoenko G.S., Rozumiy D.O., Potebnya G.P.: Postoperative autovaccinotherapy for patients with gastric cancer and expression of some proteins in tumor tissue. Experimental Oncology 2009; 31 (2): 182-184.
10. Berinstein NL. Enhancing cancer vaccines with immunomodulators. Vaccine 2007; 25(2): 72-88.
11. Fidler I.J. The Biology of cancer metastasis. Int. J. Cancer 2002; 13: 1.
12. Guo ZS, Thorne SH, Bartlett DL. Oncolytic virotherapy: molecular targets in tumor-selective replication and carrier cell-mediated delivery of oncolytic viruses. Biochim Biophys Acta 2008;1785(2):217–231.
13. Kim D. Replicating oncolytic viruses: an overview. Expert Opin. Investig. Drugs. 1996; 5: 753-762.
14. Liu TC, Kim D. Gene therapy progress and prospects cancer: oncolytic viruses. Gene Ther 2008; 15:877-884.
15. Mullen J., Tanabe K. Viral oncolysis. The Oncologist. 2002; 7: 106-119.
16. Nettelbeck DM. Cellular genetic tools to control oncolytic adenoviruses for virotherapy of cancer. J Mol Med 2008; 86:363-377.
17. Parmiani G, De Filippo A, Novellino L, Castelli C. Unique human tumor antigens: immunobiology and use in clinical trials. J Immunol. 2007; 178: 1975-1979.
18. Toda M., Rabkin S., Kojima H. et al. Herpes simplex virus as an in situ cancer vaccine for the induction of specific antitumor immunity. Hum. Gene Ther. 1999; 10: 385-393.
19. Vaha-Koskela MJ, Heikkila JE, Hinkkanen AE: Oncolytic viruses in cancer therapy. Cancer Lett 2007; 254:178-216.
20. Zhang Q, Yu YA, Wang E, Chen N, Danner RL, Munson PJ, Marincola FM, Szalay AA: Eradication of solid human

breast tumors in nude mice with an intravenously injected light-emitting oncolytic vaccinia virus. Cancer Res 2007; 67:10038-10046.

SUMMARY

ONCOTROPIC VIRUSES AND ANTITUMOR AUTOVACCINES (Review)

Samsonia M., Ghibradze O., Kandelaki M., Chancheliani G., Tevdoradze D.

A. Tsereteli Kutaisi State University, Medical Faculty, Georgia

Oncotropic viruses and antitumor autovaccines are reviewed. The progress of tumor process is associated with the invasive growth and the formation of metastases. Nowadays it is obvious that micrometastases are formed before any clinical symptoms are revealed, and, therefore, at the stage of clinical manifestation neoplastic process is in fact a systemic pathology and the surgical intervention is quite inefficient. This work deals with the main mechanisms of the progress of neoplastically transformed cells. Special account is given to the processes and methods which determine the antiblastomic effectiveness of the systemic influence of oncotropic viruses and antitumor autovaccines. The vaccine generated from the autologous tumor cells is actually quite individual. Technological procedure requires that the tissues should be removed from different places (primary base, metastases, lymph nodes), otherwise, the immune response to one or several determinants associated with tumor will not block the developing process, but it will promote the selective growth of subclones on the surface of which those determinants are not revealed. Hence, pharmacists face a difficult task – for the purpose of the advancement of the effectiveness of antitumor autovaccine therapy all the blastomic subclones should be infected with oncotropic viruses and additional viral antigens should be formed on their surface. Attenuated strains of natural viruses (flu, measles, herpes) and genetically engineered recombinant viruses are generally used as oncotherapeutic agents.

During the combined viro- and vaccinotherapy it is essentially important to keep the sequence of the following stages: 1) Evaluation of immune status and infection of the organism with oncotropic viruses; 2) Implementation of radical operation before the formation of antiviral immunoglobulins; 3) Removal of tumor tissues from different places and preparation of autovaccine; 4) Starting the immunization.

Key words: virotherapy, cytoreductive surgery, antitumor autovaccine, antigens, resistance, immunity.

РЕЗЮМЕ

ОНКОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АУТОВАКЦИНЫ (обзор)

Самсония М.Д., Гибрадзе О.Т., Канделаки М.А.,
Чанкселиани Г.С., Тевдордзе Д.И.

Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет, Грузия

В опухолевой прогрессии инвазия и метастазирование, в конечном итоге, определяют исход злокачественного заболевания. В настоящее время очевидно, что микрометастазы агрессивных форм бластом, как правило, образуются задолго до клинического проявления опухоли, и на этапе клинической манифестации многие раковые заболевания, по существу, являются системными патологиями, что делает бесперспективным хирургическое вмешательство. Поэтому в данном обзоре рассмотрены основные механизмы прогрессии неопластически трансформированных клеток и процессы, определяющие подходы и методы антибластомной эффективности системного воздействия онкотропных вирусов и аутовакцин. Противоопухолевые вакцины на основе аутологичных опухолевых клеток, являются фактически индивидуальными, селективными, но в процессе приготовления вакцин опухолевую ткань следует брать из разных мест (основной очаг, метастазы, лимфоузлы), иначе иммунный ответ на одну или несколько опухолеассоциированных детерминант не приведет к замедлению развития опухолевого процесса, а лишь даст селективные преимущества для роста тех опухолевых клеток, которые не экспрессируют эти детерминанты. Следовательно, перед фармацевтами, работающими над проблемой создания противоопухолевых вакцин, стоит сложная задача – повысить эффективность аутовакцинотерапии индукцией на поверхности всех субклонов бластомных клеток дополнительных вирусассоциированных антигенов путем предварительного их инфицирования онкотропными вирусами (неoadъювантная виротерапия). В качестве онкотерапевтических агентов предлагаются в основном аттенуированные штаммы природных вирусов: гриппа, болезни Ньюкастла, герпеса, кори, аденовирусов, а также различные рекомбинантные вирусы, полученные из природных путем генно-инженерных манипуляций. При комбинированной виро- и вакцинотерапии важное значение имеет соблюдение последовательности следующих этапов: 1) инфицирование организма-опухоленосителя онкотропными вирусами (после оценки иммунного статуса); 2) проведение радикальной операции до появления в крови противовирусных иммуноглобулинов; 3) забор опухолевой ткани из разных мест для приготовления аутовакцины; 4) иммунизация.

რეზიუმე

ონკოტროპული ვირუსები და სიმსივნის საწინააღმდეგო აუტოვაქცინები (მიმოხილვა)

მ. სამსონია, ო. ლიბრაძე, მ. კანდელაკი, გ. ჩანქსელიანი, დ. თევდორაძე

ქუთაისის ა. წერეთლის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, საქართველო

სიმსივნური პროცესის პროგრესირება ასოცირდება ინვაზიურ ზრდასთან და მეტასტაზების წარმოქმნასთან. სადღესოდ ნათელია, რომ მიკრომეტასტაზების ფორმირება ხდება კლინიკური ნიშნების გამოვლინებამდე გაცილებით ადრე და, შესაბამისად, კლინიკური მანიფესტაციის ეტაპზე სიმსივნური პროცესი ფაქტიურად წარმოადგენს სისტემურ პათოლოგიას, რაც არაეფექტურს ხდის ქირურგიულ ჩარევას. ნაშრომში განხილულია: ნეოპლასტიკურად ტრანსფორმირებული უჯრედების პროგრესირების ძირითადი მექანიზმები, ის პროცესები და მეთოდები, რომლებიც განსაზღვრავენ ონკოტროპული ვირუსებისა და აუტოვაქცინების სისტემური ზემოქმედების ანტიბლასტომურ ეფექტურობას. აუტოლოგიური სიმსივნური უჯრედებიდან მიღებული ვაქცინა ფაქტიურად ინდივიდუალურია. ტექნოლოგიური პროცესი მოითხოვს სიმსივნური ქსოვილის აღებას სხვადასხვა ადგილებიდან (პირველადი კერა, მეტასტაზები, ლიმფური კვანძები), წინააღმდეგ შემთხვევაში, იმუნური პასუხი სიმსივნესთან ასოცირებულ ერთ ან რამოდენიმე დეტერმინანტზე კი არ შეაფერხებს პროცესის განვითარებას, არამედ ხელს შეუწყობს იმ სუბკლონების შერჩევით ზრდას, რომელთა ზედაპირზეც არ ხდება აღნიშნული დეტერმინანტების ექსპრესია. აქედან გამომდინარე, ფარმაცევტების წინაშე დგას რთული ამოცანა – აუტოვაქცინოთერაპიის ეფექტურობის გაზრდის მიზნით, ონკოტროპული ვირუსებით ყველა ბლასტომური სუბკლონის ინფიცირება და მათ ზედაპირზე დამატებითი ვირუსული ანტიგენების წარმოქმნა. ონკოთერაპიული აგენტების სახით ძირითადად იყენებენ ბუნებრივი ვირუსების (გრიპის, წითელას, ჰერპესის და ა.შ.) ატენუირებულ შტამებს და გენური ინჟინერიით მიღებულ რეკომბინანტულ ვირუსებს. კომბინირებული ვირო- და ვაქცინოთერაპიის დროს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ეტაპების შემდეგი თანმიმდევრობით დაცვას: 1) იმუნური სტატუსის შეფასება და ორგანიზმის ინფიცირება ონკოტროპული ვირუსებით; 2) ანტივირუსული იმუნოგლობულინების წარმოქმნამდე რადიკალური ოპერაციის განხორციელება; 3) სხვადასხვა ადგილებიდან სიმსივნური ქსოვილის აღება და აუტოვაქცინის დამზადება; 4) იმუნიზაცია.

THE PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF BURNING MOUTH SYNDROME

Kenchadze R., Iverieli M., Okribelashvili N., Geladze N., Khachapuridze N.

*Tbilisi State Medical University, Department of Therapeutic Stomatology; Children Neurology Direction;
I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Psychiatry, Georgia*

Burning mouth syndrome (BMS) is a complex of symptoms in the patients who after examination show clinically normal oral mucosa. Burning and pain may involve widespread areas of the whole mouth. The most spread area is tongue, mainly two third of the tip of the tongue. It is followed by hard palate, lips and alveolar edge in patients with dental prosthetics.

Looking through the literature lots of BMS causing factors as fungi, sensitive reactions, artificial teeth and systemic factors, like different types of nutritional deficiency and hormonal disorders, can be found. Burning mouth syndrome is a rare and special diagnosis.

Despite abundance of published literature devoted to this issue, so far there is no single viewpoint about the nature of mentioned disease – to consider it as an independent and significant nosologic unit or symptomatic disorder at various pathologies.

Burning mouth syndrome (BMS) has been referred to many names based on the quality or location of pain in the oral cavity. Some of these are: glossodynia, glossopyrosis, stomatodynia, stomatopyrosis, inflammation of tongue and oral cavity, tongue and oral paresthesia. BMS has been described in 3.7% of population and far more common among females than males.

BMS is more widespread in the age groups of over 50-70 years [1,3,7].

It should be emphasized that a psychological factor plays an important role in BMS etiology. Psychological factors are able to explain onset of burning mouth syndrome (BMS) in 50% of patients. According to the results of the several studies, depression is considered as the most frequent psychiatric disorder in BMS patients. In the mentioned process an anxiety is given a great role as well. According to some studies a psychiatric disorder is the mixed state of anxiety and depressive disorders, which in its side is caused by social problems. Other studies have shown that life stress events and psychiatric disorders of varying degrees are considered as etiologic factors in patients with BMS.

Having not reached a consensus on BMS etiopathogenesis the authors are pointing to lots of factors often simultaneously involved in development of the mentioned pathological process. Both local and systemic psychiatric or psychological and idiopathic groups of factors have been identified.

Most researchers do agree on one point – psychological factors play significant role in formation and maintenance of painful sensations.

Most of the patients affected with BMS describe and point to the unfavorable events of their lives (problems in families or at work: family conflicts, financial problems and etc.) preceding syndrome development. Anxiety, depression hypochondria, insomnias [4] are the most common symptoms expressed in these patients.

According to the studies led, psychiatric disease is considered as a common factor in patients with BMS [3].

The close connection with psychiatric diseases was reported in lots of series (19-85%). Usually, at least in the one-third of patients a depression or disorders with anxiety might be referred as the major mental diagnosis in BMS patients. Phobia, associated with the cancer has been also noted in 20% of the patients. BMS patients may fear that the symptoms are caused by oral cavity or systemic cancer, but very rarely the patient allows himself to share his/her fear with a physician. Repeated self-analysis may indicate to a cancer phobia.

Despite of the fact that in some cases burning mouth syndrome (BMS) can be regarded as a depression somatic symptom it doesn't always indicate to the causal relationship. Depression and psychological anxiety are common symptoms at chronic pain and they might be regarded as the secondary side effects and not the BMS causing factors. According to the conducted studies the resemblance between chronic oral pains and the other chronic painful sensations has been detected. At such types of pain, the sleep-like disorders have been documented as well.

Except of this, according to a number of methods of treatment a psychiatric disease was considered as a cause of xerostomia and strengthening factor for burning mouth syndrome (BMS).

On the assumption of the above-mentioned our goal is to identify psychological or psychiatric changes in patients with BMS to perform an adequate and differentiated therapy.

Materials and methods. Clinico-psychological investigations have been carried out in 39 patients with BMS, in the age groups of 46 to 70 years; among them 36 were

women and 3 men. It should be emphasized that the given contingent was selected from a total number of patients with BMS (80), in accordance with the rate of availability of psychiatrically disorders of different types in these patients.

Before the psychiatric examination have been performed: identification of dental and neurologic status of these patients; evaluation of oral hygiene indices; ortopantomography; targeted radiography (if necessary); examination of bacteriologic flora of oral cavity; evaluation of hormonal status (prolactin, gonadotrinins, estradiol, progesterone) in women; Radiography of cervical vertebrae, transcranial dopplerography, EEG and brain Nucleo-Magnetic Resonance Tomography (NMRT) The obtained data were elucidated in several publications (2006, 2009, 2010).

According to the different publications to evaluate psychological status of the patients with BMS the researchers used Beca scale of depression, Spielberg trait anxiety scale, and Toronto Alexithymia Scale [7]. To identify clinical types of BMS a classification of [7] has been used and as a result 3 types of BMS were distinguished.

Burning mouth syndrome, I type - condition when the patients have a pain (burning sensation in the mouth and tongue) in the daytime that may be absent on waking but gets worse during the day. This type is not linked to the psychiatric disorders.

Burning mouth syndrome, II type - the patients with type II suffer from constant pain (mouth burning), accompanied with the psychiatric factors, especially with the chronic anxiety in the daytime.

Burning mouth syndrome, III type – the patients with type III suffer from the intermittent (interrupted) pain of untypical localization – in the area of cheek mucous membrane or tongue root. Associated factors are allergic contact stomatitis and reactions to the food additives (supplements).

Results and their discussion. Having analyzed the results of studies carried out on the selected contingent it was found out that 80% of patients developed BMS after a visit to the dentists (orthodontics interventions, orthopedic constructions and etc.). On the background of heavy social conditions a depression was observed in 12 of patients and due to the frequent family conflicts - in 8 ones, respectively. Permanent psychological traumas caused by family conflicts were seen in 6 of patients.

Insomnias were fixed in 18 of the cases but heavy nervous disorders, sometimes accompanied with hysteric reactions in 12, respectively. Phobic syndromes were revealed in 23 of cases, heavy and explosive symptoms in 4 and aggress-

sion (especially regarding to a member of the family) in 10, respectively. Disease onset, caused by the changes in social stereotypes was fixed in 3 of the cases. Close relative death effect was described in 3 patients. In a number of cases (6 cases) no chronic psycho-traumatic situations were fixed.

After studying the selected contingent the following 3 main categories: chronic somatoformic dysfunction (23 patients), chronic vegetative disorder (8 patients) and chronic pain phenomenon (12 patients) have been found. A paranoid syndrome has been found only in one case (women 56 age).

In one case where the patient complained about a strange sensation in oral cavity, a psychiatrist suspected of having mild course of schizophrenia and atypical complains for BMS were detected as well that gave the possibility to remove this patient from the list of the studying group and for further examination and treatment a psychiatrist consultation was strongly recommended. It should be emphasized that all BMS patients had a history of anxious descriptions on health state (98% patients); obsessive fears were revealed in 28%, but in a number of cases there was revealed a cancerophobia 19%, respectively. Although these patients encountered (12) more significant problems such as serious diseases of children or parents in their families, they were characterized by increased interest in their health state and egocentricity. BMS therapy is considered as a very complicated but sometimes an ineffective process. Complex studies carried out on the background of various psychological disorders allowed us to develop an algorithm of treatment for patients with BMS. Only in some cases (12) were used medication therapy (anticonvulsant, antidepressants, neuroleptics). In 16 cases psychotherapy was used. In 14 cases Biofeedback method gave better results in comparison with the previous ones. Neurofeedback is one of the types of biofeedback where Electroencephalography (EEG) is used for regulation of physiologic signals.

Development of neurofeedback generated a progress of neurotherapy - as a new direction in clinical neurology. Neurotherapy means reinforcing moments when the brain is doing activity that reflects a more desirable state for patients to educate them how to regulate their brain activity (waves) to improve attention, reduce impulsion and monitor hyperactivity.

Physicians should carefully review initial parameters of the patient. Taking into consideration the complains and clinical diagnosis next step should be devoted to the development of relevant protocol - which rhythm should be strengthened and which one should be inhibited. In 1989 biofeedback was assumed as a basic method successfully used for treatment of cardiopathologies accompanied with

a number of neurological and neuropsychiatric symptoms in the USA. EEG biofeedback (Neurofeedback) is one of the types of biofeedback that together with the transcranial magnetic stimulation gave rise to a new branch of neurology – neurotherapy.

Neurofeedback has been successfully applied to treat and/or resolve various conditions such as: epilepsy, movement disorders of different genesis, conversion hysteria neurosis, different types of headaches, hyperkinesias, stammering, postinsult recovery period, ADHD syndrome and etc [6,9]. This method regulates brain bioelectric activity, muscle tonus, heart rate and such physiologic parameters that are subject to human will. Biofeedback is a training method for the patients to improve the mentioned physiologic parameters by using the signals produces from their own bodies. Since this method has shown good results in treating neuroses and cephalgy to apply it in treating the patients with BMS has been decided as further application of neurofeedback showed a significant improvement in BMS patients. Painful sensations disappeared in the area of tongue in 8 of 14 cases and significant reduction in burning has been observed as well. Thus, the obtained results of the study led to several conclusions which are described below.

In case if there is a suspect on BMS a complete medical examination of oral cavity and a condition of mucous membrane is strongly recommended to control accuracy of functioning of the prosthesis; to exclude coexistence of chronic diseases or oncologic processes as well as to study a psychological status of the patient to develop an effective therapy.

As a rule, firstly, the patients with BMS visit the dentists so, to make proper diagnosis and choosing the further observation and management for this syndrome appeared to be the responsibility of the dentists. It should be emphasized that the psychological factors are of great importance in development of this syndrome, which necessitates on time involvement of psychotherapeutic methods in treating process.

REFERENCES

1. Скуридин П.И., Сорокоумов Г.Л. Синдром жжения полости рта как психосоматическая проблема. Журн. Intern.Dental Review 2010; 2: 20-23.
2. Buchanan J., Zakrzewska J. Burning mouth syndrome. Clin. Evid. 2008; 14: 1685-90.
3. Drage L.A., Rogers R.S. Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth syndroms. Mayo Clin. Proc. 1999; 74: 223-228.
4. Firas A.M., Quran A.X. Psychological profile in burning mouth syndrome. Oral Surg. Oral Patol. 2004; 94: 339-344.
5. Klasser G.D., Fischer D.J. Epstein J.B. Burning mouth syndrome: recognition, understanding and management. Oral Maxillofac. Svrg.Clin.North Am. 2008; 20: 255-271.
6. Kropotov J. QEEG, evoked potentials and neurotherapy. Elsevier: 2009.
7. Lamey P.J. Burning mouth syndrome. Dermatology Clin. 1996; 11: 78.
8. Lamey P.J., Lamb A.B. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. Br.Dent. J. 1998; 296: 1243-1246.
9. Yucha C, Gilbert C. Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback, Applied Psychophysiology & Biofeedback. An International Society for Mind-body Research, Health Care and Education. 2004; 10-13.

SUMMARY

THE PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF BURNING MOUTH SYNDROME

Kenchadze R., Iverieli M., Okribelashvili N., Geladze N., Khachapuridze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Therapeutic Stomatology; Children Neurology Direction; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Psychiatry, Georgia

It should be emphasized that at the present stage there is no consensus achieved regarding the etiopathogenesis of BMS. Almost all researchers point to lots of factors, simultaneously participating in genesis and development of BMS and at the same time most of them agreed on one - psychological factors play a crucial role in formation and maintenance of painful sensations. The aim of the study was the identification of psychological or psychiatric deviations (changes) among the patients with BMS to perform an adequate differentiated therapy. Clinico-psychological examination (dentist, neurologist, psychiatrist) was carried out in 39 patients from 46 to 70 years of age. Among them women – 36 and men - 3. To identify clinical types of BMS a classification of P.J. Lamey (1996) was used and as a result, depression, insomnia, cancerophobia, severe neurologic disorders, phobic syndrome were revealed.

Three main categories - a chronic somatoform dysfunction (23 cases), chronic vegetative disorders (8), and chronic pain phenomenon (12) were identified. Only in one case was revealed a paranoid syndrome. Alongside with the well-known scheme of treatment (antidepressants, anticonvulsants, or neuroleptics) Psychotherapy was conducted, while EEG-feed back (Biofeed back, Neurofeed back) method was used for the first time. A number of important decisions were made the most important of which are the following: BMS - must be regarded as a psychosomatic

problem rather than a psychiatric disorder. In addition to psychotherapy, using of EEG – feedback method greatly improved patients' condition and in 4 cases BMS clinical manifestations were evened-out completely.

Key words: burning mouth, psychological factors, EEG.

РЕЗЮМЕ

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ЖЖЕНИЯ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Кенчадзе Р.Л., Ивериели М.В., Окрибелашвили Н.Д., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапевтической стоматологии; направление детской неврологии; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент психиатрии, Грузия

По сей день не имеется единого мнения относительно этиопатогенеза синдрома жжения ротовой полости (СЖРП). Большинство исследователей указывают на большое количество факторов, одновременно влияющих на возникновение и развитие СЖРП и считают, что психологические факторы играют важнейшую роль в формировании и поддержке болевых ощущений.

Целью исследования явилось определение психологических и психиатрических отклонений у пациентов с синдромом жжения ротовой полости для проведения адекватной, дифференциальной терапии.

Клинико-психологические обследования (стоматолог, невролог, психиатр) проведены 39 пациентам с СЖРП в возрасте от 45 до 70 лет (мужчин - 3, женщин - 36).

С целью определения клинических типов СЖРП использована классификация Lamey P.J. (1998). Выявлены депрессия, инсомния, канцерофобия, тяжелые невротические нарушения, фобический синдром, а также 3 основные категории - хроническая соматоформная дисфункция - 23 случая, хронические вегетативные нарушения - 8 и хронический болевой феномен - 11 случаев. В одном случае, у женщины 56 лет был обнаружен параноидальный синдром, причем в дальнейшем жалобы были столь нетипичными для СЖРП, что больную сняли с учета и перевели к психиатру для лечения.

Нами проведено лечение 11 больным по общепринятой схеме (антидепрессанты, антиконвульсанты или нейролептики). В 16 случаях проводилась психотерапия, а в 14 впервые был применен метод ЭЭГ-обратной связи (Biofeedback).

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы: СЖРП следует рассматривать не как психиатрическое заболевание, а как психосоматическую проблему; метод ЭЭГ-обратной связи является наиболее эффективным методом лечения по сравнению с монотерапией вышеуказанными препаратами (у 9 больных значительно улучшилось общее состояние, исчезли страх и депрессия, а в 4 случаях клинические проявления СЖРП полностью нивелировались).

რეზიუმე

პირის ღრუს წვის სინდრომის ფსიქოლოგიური ასპექტები

რ. კენჭაძე, მ. ივერიელი, ნ. ოკრიბელაშვილი, ნ. გელაძე, ნ. ხაჭაპურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თერაპიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; ბავშვთა ნევროლოგიის მიმართულება; ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ფსიქიატრიის კათედრა, საქართველო

თანამედროვე ეტაპზე არ არის ერთიანი წარმოდგენა პირის ღრუს წვის სინდრომის ეტიოპათოგენეზზე. უმეტესობა მკვლევარებისა ასახელებს უამრავ ფაქტორებს, რომლებიც მონაწილეობენ პირის ღრუს წვის სინდრომის განვითარებაში. ამასთანავე მიუთითებენ, რომ ამ სინდრომის ფორმირებისა და ტკივილის ფენომენის განვითარებაში უმნიშვნელოვანესი როლი ფსიქოლოგიურ ფაქტორებს მიეკუთვნება.

შრომის მიზანს წარმოადგენდა პირის ღრუს წვის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში ფსიქოლოგიური და ფსიქიატრიული გადახრების გამოვლენა ადექვატური, დიფერენცირებული თერაპიის ჩატარების მიზნით. კლინიკო-ფსიქოლოგიური (სტომატოლოგი, ნევროლოგი, ფსიქიატრი) გამოკვლევა ჩატარდა 45-დან - 70 წლამდე ასაკის 39 პაციენტს, (36 ქალი და 3 მამაკაცი). პირის ღრუს წვის სინდრომის კლინიკური ტიპის განსაზღვრისათვის გამოყენებულ იყო P.J. Lamey-ის (1998) კლასიფიკაცია. კვლევის შედეგად ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა დეპრესია, ინსომნია, კანცეროფობია, მძიმე ნევროზული დარღვევები, ფობიური სინდრომი. გამოვლენილია პაციენტთა 3 ძირითადი კატეგორია: ქრონიკული სტომატოლოგიური დისფუნქცია (23 შემთხვევა), ქრონიკული ვეგეტატიური დარღვევები (8) და ქრონიკული ტკივილის ფენომენი (11). მხოლოდ 1 შემთხვევაში (56 წლის ქალი) გამოვლინდა პარანოიდული სინდრომი, ამავდროს მისი შემდგომი ჩივილები იყო არატიპიური აღნიშნული

სინდრომისათვის, პაციენტი მოიხსნა ადრიცხვიდან და გაიზაგნა ფსიქიატრთან შემდგომი მკურნალობისთვის. პრეპარატებით (ანტიდეპრესანტები, ანტიკოლუგუნსანტები ან ნეიროლეპტიკები) მკურნალობის ცნობილი სქემის გარდა (12 პაციენტი), ჩვენს მიერ ჩატარებულ იქნა ჯგუფური ან ინდივიდუალური ფსიქოთერაპია (16 პაციენტი). 14 შემთხვევაში ჩვენს მიერ პირველად გამოყენებული იყო ეგვ-უკუკავშირის მეთოდი (EEG Biofeedback).

ჩატარებული გამოკლევა უფლებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ პირის ღრუს წვის სინდრომი წარმოადგენს არა ფსიქიატრიულ დაავადებას, არამედ ფსიქოსომატურ მდგომარეობას; ეგვ-ბიო-უკუკავშირის მეთოდის ზეგავლენით პაციენტთა მდგომარეობა მკვეთრად გაუმჯობესდა, 4 შემთხვევაში კი კლინიკური გამოვლინება მთლიანად აღაგდა. აღნიშნული მეთოდი აღმოჩნდა ბევრად ეფექტური, ვიდრე მხოლოდ ფსიქოთერაპია ან მონოთერაპია ზემოაღნიშნული პრეპარატებით.

GEMINATION OR FUSION? – CHALLENGE FOR DENTAL PRACTITIONERS (CASE STUDY)

Chipashvili N., Vadachkoria D., Beshkenadze E.

*Tbilisi State Medical University, Department of Odontology;
“UniDent” – Dental Clinic, Training and Research Center, Tbilisi, Georgia*

An anomaly is something that deviates from what is common, standard or expected. Dental anomalies always have been of great interest among dental practitioners and laboratory scientists. Gemination and fusion are anomalies in size, shape and structure of teeth. Both of them are developmental dental disorders may be due to abnormalities in the differentiation of the dental lamina and the tooth germs (anomalies in number, size and shape) or to abnormalities in the formation of the dental hard tissues (anomalies in structure). Developmental dental disorders are not only congenital but they may also be inherited, acquired or idiopathic [1,12]. The tooth bud is made up of cells derived from the ectoderm of the first brachial arch and the ectomesenchyme of the neural crest. During tooth development, there can be primary developmental deviation of the teeth whereby a ‘double tooth’. The terms “double tooth”, “double formations”, “joined teeth”, “fused teeth” or “twinning” are often used to describe germination and fusion, both of which are primary developmental abnormalities of the teeth [17,18].

Gemination, as developmental anomaly, appears as two crowns sharing the same one root, but having a notched or partially divided crown [7]. Fusion is the union of two separately developing teeth have joined together to develop one tooth. In both instances, the appearance is of one tooth that is unusually wider than normal. The etiology of gemination and fusion is still not known, trauma during tooth development, familial tendency and environmental factors have been suspected [5,19]. Gemination and fusion have been reported to occur more frequently in the primary dentition from 0.4% to 0.9%, and for the adult dentition 0.2% and it is more common in Asian children [2]. The

prevalence of bilateral double teeth has been reported very rare, less than 0.05% [6,11].

Gemination more frequently affects the primary teeth, but it may occur in permanent dentitions, usually in the incisor region. Geminated teeth are typically disfigured in appearance due to irregularities of the enamel, leaving deep invaginations on the facial or lingual surfaces. These invaginations are susceptible to caries and periodontal disease. Gemination is confirmed clinically when the number of teeth per quadrant is normal.

Fusion can occur at the level of enamel or enamel and dentin, which results in the formation of one clinically enlarged crown. Fused teeth can have separated pulpal space, one pulp chamber and two canals or take the form of a large bifid crown with one pulpal space. It is hard to differentiate between fusion and gemination, especially if the supernumerary tooth bud is fused with the adjacent one [13]. Usually, fusion may be differentiated from germination by a reduced number of teeth. An exception is in the unusual case in which the fusion is between a supernumerary tooth and normal tooth. Radiologically in twinning anomaly can show separate crown or common crown with common or separate pulp chamber, separate root chamber with separate root, depending on the stage of involvement during tooth development [14]. Since the histology during tooth development determines the diagnosis, for many cases it is impossible to definitively differentiate between fusion and gemination without witnessing the growth of the tooth germ on a histological scale. The infrequent occurrences of these cases along with complex characteristics often make it difficult to treat germination and fusion [16].

No matter the diagnosis is germination or fusion, evaluation for treatment is not affected by etiology, rather by the clinical conditions present and prognosis of treatment outcome. Tooth morphology of double teeth can put the patients at a higher risk for dental caries and periodontal disease. In these cases operative care is used as a preventive measure to reduce both caries and periodontal risk [9,20].

The aesthetic restoration of geminated and fusion teeth depends upon the patient's desire. Unless there are increased risks to periodontal health, caries, or occlusion, treatment is elective for aesthetic reasons [3,4]. Treatment choices to change the aesthetic appearance of doubled teeth in the aesthetic zone can include shaping the tooth to create a narrower appearance (look). In these cases, mostly the width of the tooth at the gingival margin cannot be changed, and for the patient with a high smile line, the difference in width is still apparent. When enamel defects, such as notching of an incisal edge of and/or invaginations on the facial surface of twinned tooth deform the appearance of tooth [21]. Direct or indirect restorations can positively change the appearance of tooth [10,15].

Case report. A 20-year-old male referred to us at – UniDent - Dental Clinic, Training and Research Center. The patient complained about the large, unusual maxillary central incisors, lip irritation and aesthetic problems. The patient did not complain of previous painful symptoms in that region and his medical and dental histories were unremarkable. No other member of the family was affected with similar dental anomalies. Clinical examination revealed the presence of an irregular bilateral morphology of the permanent maxillary central incisors. The maxillary dental arch presented two large central incisors that were abnormally wide and bifid. We have measured the length and width of both central incisors, on the first visit. The length of tooth Nos.11 was 9.5 millimeter and for tooth Nos. 21, it was 9.9 millimeter, while the width of right central incisor appeared 13.2 millimeter and 12.8 – width of left central incisor (Fig. 1).



Fig.1. Case of Gemination

The incisors showed a buccal and palatal groove from the incisal edge to the cervical portion of the tooth. An initial caries lesions were noted on both teeth. On the labial

groove of the right incisor, bigger caries was presented on the enamel-dentin junction along with gross plaque accumulation. On tooth Nos. 21, minor caries was detected distally, Class III by Black (Fig. 2).



Fig.2. Palatal view of Gemination

Vitality test (cold test) was used to determine that the geminated teeth were vital. They were not sensitive to percussion. There was no palpative sensitivity in the projection of the apices of both (11 and 21) teeth. Gemination was confirmed clinically, when we have figured out, the number of teeth per quadrant was normal. Gemination occurs most commonly in the upper front teeth.

However, it can also occur on the lower teeth as well. As a general rule, if a double tooth is located in the upper teeth, it is probably gemination and if the double tooth is found in the lower teeth, then it is probably fusion. Radiological findings, such as visio-grams, confirmed our first clinical diagnose – bilateral gemination of both central incisors. The teeth 11 and 21 had doubled crowns, with independent two pulp chambers and two canals in a single root (Fig. 3).

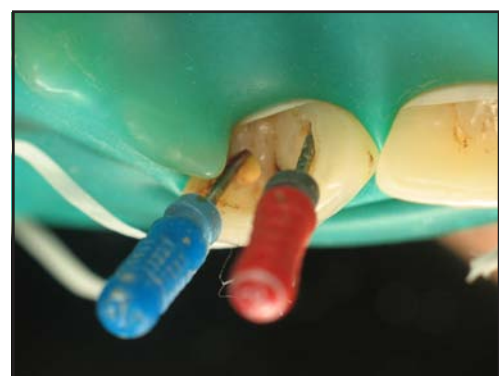


Fig.3. Teeth 11; 21 with two pulp chambers and two canals

Treatment may be based upon the type and morphological variation of fused and geminated teeth [8]. Double teeth in the position of the maxillary central incisors have significant aesthetic and size concerns. Gemination usually present asymptotically. In fact,

the co-operation of practitioners with expertise in multiple areas of dentistry is important to create or achieve functional and esthetic success in these cases. Several treatment methods have been described in the literature with respect to the different types and morphological variations of fused teeth, including endodontic, direct\ indirect restorative, surgical, periodontal and/or orthodontic treatment [20].

Patient demanded for the better aesthetics. The main reason for coming to the dentist was bad aesthetics of the upper frontal region. Two options of care were presented to him. From a radiographic evaluation the width discrepancy between teeth Nos. 11 and 21 could be managed by tooth reshaping with encroaching on the pulp and by making two, separate PFM (porcelain Fused to Metal) crowns. The goal to have similar widths for teeth Nos. 11 and 21 was desirable and, more or less, achievable by this way. After width modifications it might be necessary to change the incisal length; this would not be known until the tooth reshaping was accomplished. That's why, we have made diagnostic models and had performed initial wax up, to clarify, what can we offer. Another factor to consider was more conservative, to try and raconteur the appearance of both teeth with preserving teeth vitality by direct composite restorations, but with this second option the appearance, especially the width, of central incisors, would not be changed significantly. Patient chose the first option of care, (treatment plans included two PFM crowns), because wax up results were more acceptable for him..

Treatment has been started with administrating local anesthesia (Alphacaine 4% - 1:200 000 by Dentsply). For isolation we have placed Rubber Dam system and endodontic treatment has been performed on teeth Nos. 11 and 21. The root canals were cleaned and shaped according to a protocol (Figs. 4, 5).

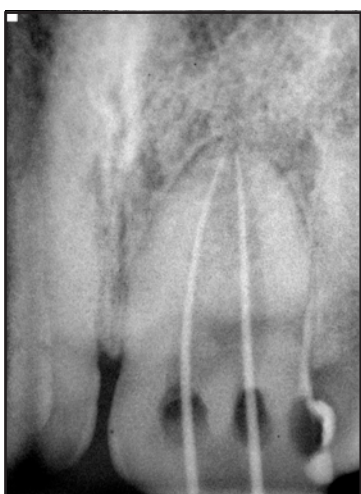


Fig. 4. Root canals measurement



Fig. 5. Filled root canals

The root canals length were determined via visiograph and apex locator and then filled with sealer and gutta percha by the technique of cold lateral condensation. On the next session, caries lesions on teeth Nos. 11 and 21 have been removed and filled with nanohybride composite resin (Esthet -X by Dentsply). After a week, patient came back to our clinic for preparation of central incisors, for making PFM crowns. After administrating local anesthesia, teeth Nos. 11 and 21 preparation has been made in the incisal, buccal, mesial, distal and palatal surface of each of clinical crowns in left and right maxillary incisors, especially in the distal portions, to reduce, as much as possible, the width of crowns in order to eliminate the amorphous shape of the maxillary central incisors.

That's why, endodontic treatment of these teeth were required. According to the patient's demand, the aim of preparation was to make the PFM crowns, longer and narrower, as it was before. Before obtaining main impressions on the upper jaw, retraction cords (Ultrapak #3 by Ultradent) were placed (Fig. 6).

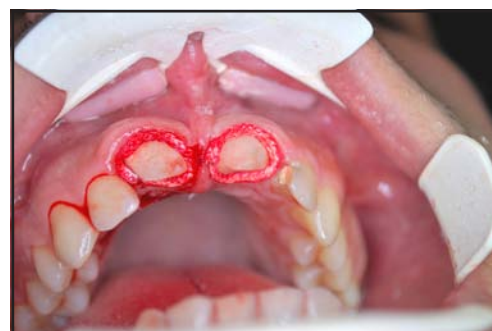


Fig. 6. Teeth 11; 21 with retraction cords

Bite registration, opposite jaw impression and impressions for temporary crowns has been also taken. For the following session we had gyps model from technical lab

with PFM frame work, cast chrome-cobalt alloy, which we tried in the mouth and matched the color with chromascope shade guide. On the last visit, we have tried and, finally, cemented in the mouth, two separate PFM crowns on teeth Nos 11 and 21. Patient was encouraged to practice strict oral hygiene. He was very pleased with the final result, as his central incisors were not, as patient remarked, unusual any more (Fig. 7).



Fig. 7. Final result

In the beginning of treatment, the length of tooth 11 was 9.5mm, after prosthodontic treatment it has become 11.5mm. For tooth 21, it was 9.9 millimeter and became – 10.8 mm, while the primary width of right central incisor appeared 13.2 millimeter and was narrowed until 10.8mm. 12.8mm was the – width of left central incisor, which finally became – 10.4mm (Fig. 8).



Fig. 8. Length and width of 11; 21 teeth after prosthodontic treatment

While teeth with gemination and fusion are uncommon and both are two different morphological dental anomalies, characterized by formation of a clinically wide teeth, the clinician must present the patient with all treatment options. Despite the considerable number of cases reported in the literature, the differential diagnosis between these abnormalities is very difficult, as well as, to find guideline of proper outcome of treatment therapy of abovementioned abnormalities. That's why, the aesthetic rehabilitation of doubled teeth, has been suggested, to depend upon the patient's desires [12] but at the same time, avoid treatment plans with aggressive management.

REFERENCES

1. Aguilo L, Gandia JL, Cibrian R, Catala M. Primary double teeth. A retrospective clinical study of their morphological characteristics and associated anomalies. *Int J Paediatr Dent*. 1999; 9: 175-183.
2. Bai H, Agula H, Wu Q, et al. A novel DSPP mutation causes dentinogenesis imperfecta type II in a large Mongolian family. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 23.
3. Braun A, Appel T, Frentzen M. Endodontic and surgical treatment of a geminated maxillary incisor. *Int Endod J*. 2003; 36:380-386.
4. Budd CS, Reid DE, Kulild JC, et al. Endodontic treatment of an unusual case of fusion. *J Endod*. 1992; 18: 133-137.
5. Carroll MK. Fusion and gemination in alternate dentitions. *Oral Surg* 1990;69: 655.
6. Duncan WK, Helpin ML. Bilateral fusion and gemination: a literature analysis and report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;64: 82-87.
7. Hernandez-Guisado JM, Torres-Lagares D, Infante-Cosio P, et al. Dental gemination: report of a case. *Med Oral*. 2002; 7: 231-236.
8. Karaçay S, Gurton U, Olmez H, et al. Multidisciplinary treatment of "twinned" permanent teeth: two case reports. *J Dent Child (Chic)*. 2004; 71: 80-86.
9. Melnik AK. Orthodontic movement of supplemental maxillary incisor through the midpalatal suture area. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1993;104: 85-90.
10. Milano M, Seybold SV, McCandless G, Cammarata R. Bilateral fusion of the mandibular primary incisors: report of case. *ASDC J Dent Child* 1999; 66: 280-282.
11. Neves AA, Neves MLA, Farinhas JA. Bilateral connection of permanent mandibular incisors: a case report *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 61-65.
12. Ng FK, Messer LB. Dental management of amelogenesis imperfecta patients: a primer on genotype-phenotype correlations. *Pediatr Dent*. 2009; 31: 20-30.
13. Nunes E, de Moraes IG, de Novaes PMO, de Sousa SMG. Bilateral fusion of mandibular second molars with supernumerary teeth: Case Report. *Braz Dent J* 2002; 13: 137-141.
14. O'Reilly PMR. Structural and radiographic evaluation of four cases of tooth fusion. *Aust Dent J* 1990; 35: 226-229.
15. Ozalp SO, Tuncer BB, Tulunoglu O, et al. Endodontic and orthodontic treatment of fused maxillary central incisors: a case report. *Dent Traumatol*. 2008; 24: 34-37.
16. Santos LM, Forte FD, Rocha MJ. Pulp therapy in a maxillary fused primary central incisor—report of a case. *Int J Paediatr Dent*. 2003; 13: 274-278.
17. Schuur AH, van Loveren C. Double teeth: review of the literature. *ASDC J Dent Child*. 2000; 6(7): 313-325.
18. Terezhalmay GT, Riley CK. Gemination/fusion. *Quintessence Int* 1999; 30: 437.
19. Tuna EB, Yildirim M, Seymen F, et al. Fused teeth: a review of the treatment options. *J Dent Child (Chic)*. 2009; 76: 109-116.

20. Türkaslan S, Gökçe HS, Dalkiz M. Esthetic rehabilitation of bilateral geminated teeth: a case report. Eur J Dent. 2007; 1: 188-191.

21. Velasco LF, de Araujo FB, Ferreira ES, et al. Esthetic and functional treatment of a fused permanent tooth: a case report. Quintessence Int. 1997; 28: 677-680.

SUMMARY

GEMINATION OR FUSION? – CHALLENGE FOR DENTAL PRACTITIONERS (CASE STUDY)

Chipashvili N., Vadachkoria D., Beshkenadze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Odontology; "UniDent" – Dental Clinic, Training and Research Center, Tbilisi, Georgia

Gemination and fusion are anomalies in size, shape and structure of teeth. Gemination more frequently affects the primary teeth, but it may occur in permanent dentitions, usually in the incisor region. Geminated teeth are typically disfigured in appearance due to irregularities of the enamel. Fused teeth can have separated pulpal space, one pulp chamber and two canals or take the form of a large bifid crown with one pulpal space. It is hard to differentiate between fusion and gemination, especially if the supernumerary tooth bud is fused with the adjacent one. Usually, fusion may be differentiated from germination by a reduced number of teeth. An exception is in the unusual case in which the fusion is between a supernumerary tooth and normal tooth. A 20-year-old male referred to us at – "UniDent" - Dental Clinic, Training and Research Center. The patient complained about the large, unusual maxillary central incisors, lip irritation and aesthetic problems. According clinical examination and radiological findings, clinical diagnose was – bilateral germination of central incisors. Several treatment methods have been described in the literature with respect to the different types and morphological variations of fused and geminated teeth, including endodontic, direct\indirect restorative, surgical, periodontal and/or orthodontic treatment. Our patient has demanded for better aesthetics and he choose the treatment option to make two separate PFM crowns. In the beginning of treatment, the length of tooth 11 was 9.5mm, after prosthodontic treatment it has become 11.5mm. For tooth 21, it was 9.9 millimeter and became – 10.8 mm, while the primary width of right central incisor appeared 13.2 millimeter and was narrowed until 10.8 mm. 12.8 mm was the – width of left central incisor, which finally became – 10.4 mm.

Despite the considerable number of cases reported in the literature, the differential diagnosis between these abnormalities is very difficult, as well as, to find guideline of

proper outcome of treatment therapy of abovementioned abnormalities. That's why, the aesthetic rehabilitation of doubled teeth, has been suggested, to depend upon the patient's desires, but at the same time, avoid treatment plans with aggressive management.

Key words: gemination, fusion, dental anomalies, dental disorders, aesthetic rehabilitation.

РЕЗЮМЕ

УДВОЕНИЕ И СЛИЯНИЕ ЗУБОВ - ГОЛОВОЛОМКА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Чипашвили Н.Ш., Вадачкория Д.З., Бешкенадзе Е.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии; Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр «УниДент», Тбилиси, Грузия

Удвоение зубов (геминация) и слияние их размера, формы и структуры являются аномалией. Удвоение чаще проявляется в молочном прикусе, хотя может встретиться и в постоянном прикусе, в частности, в группе резцов. Внешняя разновидность геминированных зубов выражена хаотичными изменениями в эмали. У слитого зуба своеобразная эндодонтическая архитектура: у него может быть отдельная пульповая камера или одна пульповая полость и два канала, возможно не полностью раздвоенная одна пульповая полость. Трудно четко дифференцировать удвоение и слияние зубов, особенно тогда, когда зачаток сверхкомплектного зуба сливается с соседним зубом (с граничащим зубом). Слияние, в отличие от удвоения (геминации), вызывает уменьшение количества зубов в зубном ряду. Исключением являются те клинические случаи, когда слиты сверхкомплектные и нормальные зубы. Вышеуказанное представляет редкость, поэтому каждое клиническое проявление вызывает постоянный интерес и является предметом заботы врачей.

Причиной обращения в клинику 20-летнего молодого человека явились жалобы эстетического характера. Пациент указывал на необычное увеличение в размерах коронок резцов верхней челюсти. Неестественно большие и странной формы коронки зубов вызывали раздражение губ. В результате клинического и рентгенографического обследования поставлен диагноз: двустороннее удвоение резцовой группы. После соответствующих обследований и с согласия пациента была составлена комбинированная лечебная схема, которая учитывала, эндодонтическое лечение, плом-

бирование корневых каналов и кариозных дефектов и изготовление двух отдельных металлокерамических коронок. С помощью ортопедической конструкции и доскональным изучением зубного ряда были изготовлены для зубов рациональные размеры и формы коронок и проведена коррекция дизайна улыбки. Так, например, 11 и 21 зубы имели продольную длину 9,5-9,9 мм, ширину - 13,2-12,8 мм. Продольные и поперечные параметры коронок зубов изменились следующим образом: длина 11,5-10,8 мм и ширина - 10,8 - 10,4 мм.

И в заключение, во время лечения зубных аномалий не существует каких-либо стандартных директив и рутинных правил. В каждой конкретной ситуации используется индивидуальный подход и группа врачей, с согласия пациента и с учетом его желаний, принимает аргументированное медицинское решение.

რეზიუმე

კლინიციკთა თავსატეხი - კბილების გაორმაგება და შერწყმა (კლინიკური შემთხვევის აღწერა)

ბ. ჭიპაშვილი, დ. ვადაჭკორია, ე. ბეშქენაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი; სტომატოლოგიური კლინიკა და სასწავლო ცენტრი "უნიდენტი", თბილისი, საქართველო

კბილების გაორმაგება (გემინაცია) და შერწყმა მათი ზომის, ფორმისა და სტრუქტურის ანომალიებს მიეკუთვნება. გაორმაგება უფრო ხშირად თავს სარძევე თანაკბილვაში იჩენს, თუმცა იგი მუდმივ კბილებშიც შეიძლება შეგვხვდეს, კერძოდ საჭრელების მიდამოში. გემინირებული კბილის გარეგნული სახესხვაობა მინანქრის უწყსრივ ცვლილებებითაა გამოხატული. შერწყმულ კბილს თავისებური ენდოდონტური არქიტექტონიკაც აქვს: მას შეიძლება განცალკევებული პულპის კამერა ან ერთი პულპის ღრუ და ორი არხი, შესაძლოა არასრულად გაყოფილი ერთი პულპის ღრუც აღენიშნებოდეს. რთულია კბილების შერწყმისა და გაორმაგების ერთმანეთისგან ზუსტი დიფერენცირება, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ზეკომპლექსური კბილის ჩანასახი შერწყმულია

მეზობელ (მოსაზღვრე) კბილთან. შერწყმა გაორმაგებისგან (გემინაციისგან) განსხვავებით კბილთა მწკრივში კბილების რაოდენობის შემცირებას იწვევს. გამონაკლისს წარმოადგენს ის კლინიკური შემთხვევები, როდესაც შერწყმულია ზეკომპლექსური და ნორმალური კბილები. ზემოთაღნიშნული მდგომარეობა იშვიათობას წარმოადგენს, ამდენად მისი თითოეული კლინიკური გამოვლინება ექიმების მუდმივი ინტერესისა და ზრუნვის საგანი ხდება.

20 წლის ახალგაზრდა მამაკაცის კლინიკაში მომართვის მიზეზი ესთეტიკური ხასიათის ჩივილები იყო. პაციენტი მიუთითებდა ზედა საჭრელი კბილების გვირგვინების უჩვეულოდ დიდ ზომებზე. არაბუნებრივად დიდი და უცნაური ფორმის კბილების გვირგვინები ტუჩების გაღიზიანებასაც იწვევდა. კლინიკური და რენტგენოგრაფიული გამოკვლევების შედეგად დაისვა საჭრელი კბილების ორმხრივი გემინაციის დიაგნოზი.

სათანადო გამოკვლევებისა და პაციენტთან შეთანხმების შემდეგ შედგა მკურნალობის კომბინირებული გეგმა, რომელიც ითვალისწინებდა ენდოდონტურ მკურნალობას, არხებისა და კარიესული დეფექტების დაბუნებას და ორი დამოუკიდებელი მეტალოკერამიკული გვირგვინის დამზადებას.

ორთოპედიული კონსტრუქციისა და კბილთა მწკრივის გადაანგარიშებით მოხდა კბილებისთვის რაციონალური ზომებისა და ფორმის გვირგვინების დამზადება და დიმილის დიზაინის გაუმჯობესება. ასე მაგალითად, 11 და 21 კბილების სიგრძივი პარამეტრები მკურნალობამდე 9,5-9,9 მმ იყო, სიგანე კი 13,2-12,8 მმ. კბილთა გვირგვინების სიგრძივი და განივი პარამეტრები შემდეგნაირად შეიცვალა სიგრძე: 11,5 - 10,8 მმ; სიგანე - 10,8-10,4 მმ.

და ბოლოს, კბილთა გვირგვინების ანომალიების მკურნალობისას არ არსებობს რაიმე სტანდარტული დირექტივა და რუტინული წესი, თითოეული კონკრეტული სიტუაცია ინდივიდუალური მიდგომით განიხილება და მკურნალთა გუნდი პაციენტთან შეთანხმებისა და სურვილების გათვალისწინებით იღებს არგუმენტირებულ სამედიცინო გადაწყვეტილებას.

C-REACTIVE PROTEIN LEVEL CORRELATION WITH DEPRESSION AND ANXIETY AMONG PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G.

Tbilisi State Medical University, Department of internal Medicine №1 (Syndrome Diagnostics), Georgia

A host of studies indicate that depression is related to a higher incidence of cardiovascular events and mortality in patients with cardiac disease [1-3] as well as to a higher incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events in individuals initially free of cardiovascular diseases [2,7]. Speaking of the positive effects of the angioplasty and aorto-coronary bypass graft surgery, disorders in the psychic sphere remain often without attention [6,8,9]. However, the mechanisms underlying the association between depression and cardiovascular diseases have not been established [4,5]. Growing evidence suggests that atherosclerosis is fundamentally an inflammatory disease and that inflammatory markers are powerful predictors of coronary heart disease (CHD) events. Therefore, it would be reasonable to argue that the link between depression and CHD might be mediated by inflammation. In support of this argument, some studies have reported that depression is associated with higher levels of C-reactive protein (CRP), a marker of systemic inflammation that has been shown consistently to predict CHD risk [10]. C-reactive protein is a highly sensitive acute phase reactant produced in response to tissue injury and inflammation and is synthesized in the liver by hepatocytes mainly following stimulation of pro-inflammatory cytokines. Prospective data from epidemiological studies demonstrate a significant relationship between C-reactive protein and the risk of future coronary events [11]. A persisting acute phase response with generally modest elevations in plasma C-reactive protein points to a chronic inflammatory process in the artery or elsewhere in the body, which might reflect endothelial dysfunction caused by various atherogenic stimuli. People with traditional risk factors for heart disease – obesity, smoking, diabetes, hypertension, high cholesterol and sedentary lifestyles – have elevated CRP levels, but a large number of individuals without these traditional risk factors have elevated levels of CRP as well, without an identifiable cause. Fifty percent of all heart attacks occur among people without any traditional risk factors, so it is critical to identify other factors that may underlie heart disease and the inflammation that contributes to it. People who are prone to anger, hostility and depressive symptoms respond to stress with increased production of the stress hormone norepinephrine [12]. Scientific evidence suggests that an increase in this stress hormone activates the inflammatory arm of the immune system and triggers the expression of genes that cause chronic, low-grade inflammation. This inflammation is characterized by high lev-

els of CRP. The aim of our study was to investigate the association between history of depressive episode and anxiety and presence of low-grade systemic inflammation as measured by serum C-reactive protein (CRP) in pre- and postoperative periods of coronary angioplasty and aorto-coronary bypass graft surgery.

Materials and methods. The research was performed in n=80 patients (n=35 female; n=45 male) mean age 60±15 years. n=40 from angioplasty group and n=40 from aorto-coronary bypass surgery group. They had established the grade of the coronary occlusion that wouldn't respond to therapeutic treatment and need coronary angioplasty or aorto-coronary bypass graft surgery. These patients have no high cholesterol level, high body mass index and n=64 80% of them are no smoker.

To evaluate depression we used Beck depression scale which includes 21 questions and assesses the state of the patient during last two weeks.

Anxiety was assessed by the Spilberger State-trait anxiety scale, which includes 2 groups, each of which includes 20 questions. The first group assesses the state of the patient during last two weeks and is called the questionnaire for the assessment of the personal anxiety, and the second group assesses the state of the patient in the moment of the quiz and it is called the questionnaire for the assessment of the anxiety of situational genesis.

C-reactive protein is measured by Latex agglutination slide test for the qualitative and semi-quantitative determination of the c-reactive protein in non-diluted serum (HUMATEX CRP).

Humatex CRP is based on the immunological reaction between human C-reactive protein (CRP) of a patient specimen or control serum and the corresponding anti human CRP antibodies bound to latex particles. The positive reaction is indicated by a distinctly visible agglutination of the latex particles in the test cell of the slide.

Up to 6 mg/l level of C-reactive protein is normal, more than 6mg/l is increased level.

We had frozen serum specimen at -20. C-reactive protein were measured in patient who were assessed by Spilberger and Beck depression scales.

Statistic analysis of the data was made by means of the methods of variation statistics using students criterion and program of STATISTICA w 5.0.

Results and their discussion. Results show that increased level of c-reactive protein was majority discovered in aorto-coronary bypass graft surgery group n=28 (70%), in angioplasty group c-reactive protein was elevated in n=12 (30%). Between these two groups were discovered statistical significant difference $\chi^2 = 6.40$ $p = 0.012$. C-reactive protein was increased in all female patients and in 22,22% of men.

In angioplasty group patients who had increased level of CRP had high degree of depression $p=0.001$ (fig. 1). In these group was revealed high degree of trait anxiety $p<0.001$ too. In aorto-coronary bypass surgery group elevated level of CRP was associated with high degree of depression $p=0.001$ (fig. 2).

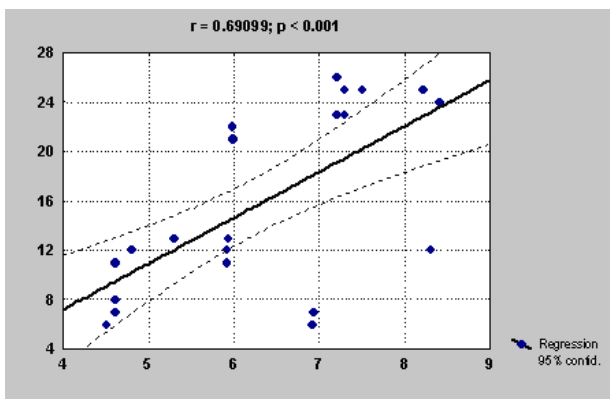


Fig. 1. C-reactive protein correlation with depression angioplasty group

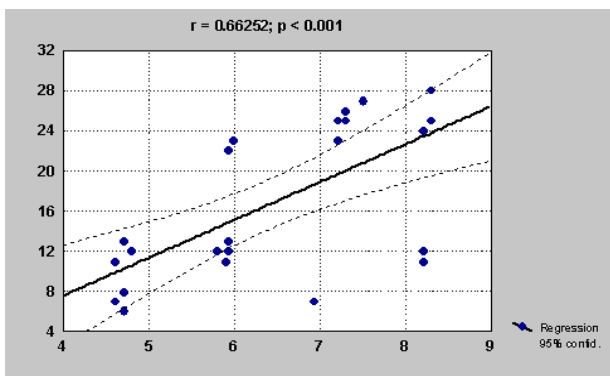


Fig. 2. C-reactive protein correlation with depression. aorto-coronary bypass graft surgery group

Patients who had high degree of depression CRP was increased in 50-70%, Patients who had average degree of depression CRP was increased in 50% Patients who had light depression CRP was increased in 10% , Patients who had no depression CRP was elevated in 5%. Patients who had high level of personal anxiety CRP was increased in

75%. Patients who had average degree of personal anxiety CRP was increased in 50% . Patients who had no personal anxiety CRP was elevated only in 10%).

Our study demonstrated association between depression, anxiety and increased c-reactive protein level. Inflammation, the key regulator of CRP synthesis, plays a pivotal role in atherothrombotic cardiovascular disease. These results may have important implications in explaining the pathphysiological mechanisms linking depression and anxiety to cardiovascular disease. Depression and anxiety has been related to a higher risk of developing coronary heart disease Because atherosclerosis is an inflammatory process, depression could increase the risk of coronary heart disease by inducing or promoting inflammation.

REFERENCES

1. Ad Appels, Frits W.Bar, JimBar, M, Caterine Brugesman, Marc de Baets. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine* 2000; 62: 601-605.
2. Barrett-Barrick C. Sad, glad, or mad hearts? Epidemiological evidence for a causal relationship between mood disorders and coronary artery disease. *J Affect Disord* 1999; 53: 193-201.
3. Bush DE, Ziegelstetn RC, Tayback M et al. Even minimal symptoms of Depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *A J. Cardiol* 2001; 88: 337-41.
4. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J, TeVelve A, Simeone C, Clark K. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627-33.
5. Denollet J, Brutsaert DL. Personality, disease severity, and risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 167-73.
6. Druss BG, Bradford DW, rozenhek RA, Radford MJ, Krumholz HM. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 506-11.
7. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 4-11.
8. Ingrid Connerney, Peter A Shapiro, Joseph S McLaughlin, Emilia Bagiella, Richard P sloan. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12- month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001; 358; 1766-71.
9. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Löwel H, Döring A, Koenig W, Monica-Kora Augsburg Cohort Study 1984-1998. C-reactive protein, depressed mood, and the prediction of coronary heart disease in initially healthy men. *Eur Heart J.* 2005; 26(23): 2537-42.
10. Marion Danner, Stanislav V. Kasl, Jerome L. Abramson, Viola Vaccarino. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 347-356.

11. Mark D. Andrea Z. LaCroix, Phd, John. A. Spertus, Julia Hecht, Joan Russo. depression predicts revascularization procedures for 5 years after coronary angiography. Psychosomatic Medicine 2010; 65:229.

12. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 580-92.

SUMMARY

C-REACTIVE PROTEIN LEVEL CORRELATION WITH DEPRESSION AND ANXIETY AMONG PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Gegenava T., Gegenava M., Kavtaradze G.

Tbilisi State Medical University, Department of internal Medicine №1 (Syndrome Diagnostics), Georgia

Some studies have reported that depression is associated with higher levels of C-reactive protein (CRP) a marker of systemic inflammation that has been shown consistently to predict coronary heart disease risk. The aim of our study was to investigate the association between history of depressive episode and anxiety and presence of low-grade systemic inflammation as measured by serum CRP in postoperative period of coronary angioplasty and aorto-coronary bypass graft surgery.

The research was performed in 80 patients (n=80), mean age 60±15 years. These patients have no high cholesterol level, high body mass index and n= 64 (80%) of them are no smoker. To evaluate depression we used Beck depression scale. Anxiety was assessed by the Spilberger State-trait anxiety scale. CRP was measured in venous blood.

Results show that increased level of C-reactive protein was found in aorto-coronary bypass graft surgery group

n=28 (70%), in angioplasty group C-reactive protein n=12 (30%); $\chi^2 = 6.40$ p = 0.012.

In angioplasty group patients who had increased level of CRP had high degree of depression p=0.001. In these group was revealed high degree of trait anxiety p<0.001 too. In aorto-coronary bypass surgery group elevated level of CRP was associated with high degree of depression p=0.001.

Our study demonstrated association between depression, anxiety and increased C-reactive protein level. Inflammation, the key regulator of CRP synthesis, plays a pivotal role in atherothrombotic cardiovascular disease. Our findings have important implications for explaining the pathophysiological mechanisms of cardiovascular disease.

Key word: C-reactive protein level, depression, anxiety, cardiovascular disease.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА С ДЕПРЕССИЕЙ И ТРЕВОЖНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Гегенава Т.А., Гегенава М.А., Кавтарадзе Г.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренних болезней №1 (направление синдромной диагностики)

Согласно результатам некоторых опытов, депрессия часто ассоциирована с высоким уровнем С-реактивного белка (CRP) - маркера системного воспаления, что, в свою очередь, является предиктором поражения коронарных сосудов.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи уровня С-реактивного белка с депрессией и тревогой у пациентов после ангиопластики коронарных сосудов и аорто-коронарного шунтирования.

Исследовано 80 пациентов (средний возраст - 60±15 лет). У большинства пациентов не выявлен высо-

кий уровень холестерина, индекс массы тела >24; 64 (80%) пациента были некурящие. Для оценки депрессии использовалась шкала Бэка (Beck depression scale). Состояние тревожности оценивали по шкале Спилбергера (Spilberger State-trait anxiety scale). Статистический анализ данных проводился с использованием методов вариационной статистики и программы STATISTICA 5.0.

Высокий уровень С-реактивного протеина выявлен в группе аорто-коронарного шунтирования у 28 (70%) больных, в группе ангиопластики – у 12 (30%); $\chi^2=6,40$; p=0,012. У больных группы

ангиопластики с высоким уровнем CRP зафиксирована депрессия в высокой степени, $p=0,001$. В этой же группе выявлена высокая степень ситуационной тревожности, $p=0,001$. У пациентов с аорто-коронарным шунтированием высокий уровень CRP был ассоциирован с высокой степенью депрессии, $p=0,001$.

Результаты исследований выявили наличие взаимосвязи между тревожностью, депрессией и высоким уровнем CRP. Как известно, CRP играет значимую роль в формировании атеросклеротического заболевания. Полученные результаты вносят некоторую ясность в объяснение патофизиологического механизма, который связывает депрессию и тревожность с кардиоваскулярным заболеванием.

რეზიუმე

C-რეაქტიული ცილის კორელაცია დეპრესიასა და შფოთვისთან კორონარული არტერიული დაავადების მქონე პაციენტებში

თ. გეგენავა, მ. გეგენავა, გ. ქავთარაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა დეპარტამენტი №1 (სინდრომული დიაგნოსტიკის მიმართულება), საქართველო

დეპრესია ხშირად ასოცირებულია C-რეაქტიული პროტეინის (CRP) - სისტემური ანთების მარკერის მაღალ დონესთან, რომელიც თავის მხრივ წარმოადგენს კორონარული არტერიების დაზიანების პრედიქტორს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა C-რეაქტიული პროტეინის კორელაციის განსაზღვრა დეპრესიასა და შფოთვისთან იმ პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ კორონარული სისხლძარღვების

ანგიოპლასტიკა და აორტო-კორონარული შუნტირება.

კვლევაში მონაწილეობდა 80 პაციენტი (საშუალო ასაკი - 60 ± 15 წ). პაციენტების უმრავლესობას ქოლესტერინის მაღალი დონე არ აღენიშნებოდა, სხეულის მასის ინდექსი >24 ; 64 (80%) პაციენტი არ იყო თამბაქოს მომხმარებელი. დეპრესიის არსებობა შეფასდა ბეის დეპრესიის შკალით, შფოთვის შესაფასებლად გამოვიყენეთ პიროვნულ-სიტუაციური შფოთვის შესაფასებელი სპილბერგერის შკალა. C-რეაქტიული ცილა განისაზღვრა ვენურ სისხლში.

მიღებული შედეგების ანალიზით გაირკვა, რომ C-რეაქტიული პროტეინის მაღალი დონე გამოვლინდა აორტო-კორონარული შუნტირების ჯგუფში - $n=28$ (70%) და ანგიოპლასტიკა განხორციელებულ პაციენტთა ჯგუფში $n=12$ - (30%), $\chi^2=6.40$, $p=0.012$. ანგიოპლასტიკა განხორციელებულ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნა CRP-ის მაღალი დონე დაფიქსირდა მაღალი ხარისხით დეპრესიის არსებობა, $p=0.001$. ამავე ჯგუფში ასევე მაღალი ხარისხით გამოვლინდა სიტუაციური შფოთვა, $p=0.001$. აორტო-კორონარულ შუნტირება განხორციელებულ პაციენტებში CRP-ის მაღალი დონე ასოცირდებოდა დეპრესიის მაღალ ხარისხთან $p=0.001$.

მიღებული კვლევის შედეგებით გამოიკვეთა ურთერთკავშირის არსებობა შფოთვის, დეპრესიის არსებობასა და CRP-ის მაღალ დონეს შორის. როგორც ცნობილია, CRP წამყვან როლს ასრულებს ათეროსკლეროზული დაავადების ფორმირებაში. მიღებულ შედეგებს გარკვეული სიცხადე შეაქვს იმ პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის ახსნაში, რომელიც დეპრესიასა და შფოთვის აკავშირებს კარდიოვასკულურ დაავადებასთან.

REHABILITATION RESULTS IN PATIENTS WITH CERVICAL SPINE PROBLEMS

Aliyev R.

Clinic for Orthopedics and Traumatology, Hospital Bethlehem Stolberg, Germany

Degenerative changes occur in the cervical spine at a young age, often in the third decade of life. 35% of degenerative spinal syndromes affecting the cervical spine. The disc space between the 5th and 6 Cervical vertebra is most often affected. They manifest themselves as neck pain, shoulder and draw the part in the broadcast arm [17]. Pain in the neck called the term cervical pain Syndrome. Cervical pain Syndrome generally have different forms. Local cervical syndrome is only a local neck pain, which will not spread to the arms. The cause of the complaints is the Facets joint arthrose. Nerve root are not affected. When cervical syndrome is a cervical syndrome in which headache, dizziness, hearing and may be a visual and swallowing disorders.

In cervicobrachial radicular syndrome the pain radiates from the spine in one or both arms. A herniated disc caused nerve root compression with pain and neurological deficits may often means a significant impairment of patients with adverse effect on quality of life and ability to work.

In cervicobrachial pseudoradicular syndrome is similar to the radicular syndrome, but the symptoms are not caused by a compression of a nerve root. The pain radiates from the spine out in one or both arms, the localization of the pain is diffuse and ill-defined [3,7,14,20].

The aim of the study, the effectiveness of a multi-week inpatient rehabilitation treatment with holistic complex conservative therapy for cervical spine is present complaints using the Lawlis scores.

Material and methods. The results of this prospective work based on the rehabilitation treatment of patients who were treated in the orthopedic clinic for cervical spine complaints to accident-related post-traumatic, degenerative and disc-related spinal disorders. Examined treatments were performed in the period from 01-10-2006 to 30-09-2009 during rehabilitation. In this period 77 patients were treated with the diagnosis of cervical, cervicobrachial and cerviko-cephalic syndrome.

The analysis was performed using a questionnaire, a clinical examination and a radiological examination of the spine. The anamnestic data provided information about the kind of pain frequency, Pain intensity, movement restrictions and paraesthesia before treatment, as well as the date was non-surgical therapy. Furthermore, gave the

history information about the nature and function of pain, as well as their location and other complaints in the cervical spine. X-ray diagnostics were used a.p. Photographs, recordings, and the lateral oblique view. Here were always X-rayed Cervical Spine. Because of these recordings Facets joint modification Foramina constriction and the whole spine can be assessed. The investigation of the patients was based on a survey sheet regarding the history, clinical findings, the numerical rating scale (NRS scale) and Lawlis et al. Score values laid down [13,15,19].

Assessment of outcome by the doctor after a 4-point rating scale applicable. Here, a classification was made in a very good, good, bad and satisfactory results. A very good result was in pain and free mobility of the cervical spine and absence of clinical deterioration of performance.

Patients with good outcomes showed slight pain without radiation, the motion was not restricted, no dizziness or headache and clinical performance was not considerably reduced. Satisfactory results were obtained when stress pain, movement restrictions, there were moderate Muscle tension of the entire shoulder area with occasional pain radiating into the arm, and dizziness, tinnitus and headaches.

All results with constant pain and muscle tension throughout the shoulder region with radiating pain and sensory disturbances in the arm, and dizziness, tinnitus and headaches were regarded as poor.

The pain symptoms were recorded on a 10-point, the numerical rating scale (NRS scale). There was a further differentiation of the complaints in the cervical criteria, paresthesias and pain radiation. We have distributed the numerical rating scale (NRS scale) on the severity into 3 groups: no or low (0-3), moderate (4-7), strong (8-10). The response to therapy by the treating physician as objective criteria on the basis of pain frequency, Pain intensity, improvement of restraint; Muscle tension, pathological phenomena MER (tendon reflexes), radicular symptoms (sensory loss, vertigo, tinnitus and headache, etc.) assessed.

The anamnestic data of all patients were detected with the data collected, analyzed using a statistics program. There is a classical pretest-posttest design with a treatment group. What used SPSS version 11.0.5. The significance

level was set $\alpha = 0.05$. The results are presented as mean in the text and the illustrations.

The micro-current treatment. The microcurrent treatment was the therapy and the CellVAS apparatus from Software and Systems Erfurt. The rate program was defined with a dominant 10 Hz frequency and was applied with a current density of only 5 microamps / cm². The single treatment lasted 24 minutes and was performed once daily. The micro current administration took place with adhesive electrodes were attached to each of the affected spinal region with a minimum distance of 10 cm in the cervical spine and shoulder girdle area.

Other forms of therapy. Cervical spine symptoms in post-traumatic, degenerative and disc-related spinal disorders following rehabilitation was carried out. Physiotherapy in the group for the cervical spine and shoulder girdle, targeted individual physiotherapy for cervical spine, physical therapy guided group therapy in an exercise. All patients attended the back school, where the patients were back-friendly sitting, standing and walking, and economic behavior provides for everyday life. Same time, a strengthening, toning and coordination training hull stabilizing muscles and shoulder girdle muscles and neck sought.

It is important to learn the important individual instructions for correct posture and avoid excessive spinal load (functional occupational therapy). In addition, the aim is to learn that the affected patients exercises to relax the muscles. Here, too, as a relaxation method, the progressive muscle relaxation according to Jakobson (autogenous training) do a very good service. In addition to a physiotherapy posture training with rhythmic and dynamic stabilization are massage techniques, supported by a warm mud earth or mud packs for the neck muscles in the foreground. Some patients with cervical spine complaints, however, find local heat applications (red light) as more effective. Warm baths can also relieve back pain. Drug treatment for acute and subacute peripheral analgesics initially could be used, particularly so-called non-steroidal anti-inflammatory drugs. For more painfully tension in the muscles, muscle relaxant was administered. But sometimes, the pain only with centrally acting analgesics (eg Tramadol, Valoron N) and combination with antidepressant can diminish the pain. In case of persistent pain in time, alternative methods are used. A very effective alternative, without any habituation or addiction potential, is the therapeutic local anesthesia with a long-acting local anesthetic (eg bupivacaine) in the form of local anesthesia and nerve blocks. The simplest treatment in this regard was the local infiltration of the most tense, adjoining the spinal muscles. Depending on the segmental extension ranged about 5-10 ml bupivacaine 0.25% to 0.5% is sufficient. Another possibility is the selective infiltration of trigger points by prior identification of the same.

For completeness, the acupuncture should be mentioned. Psychotherapeutic interventions can be displayed when pronounced "psychosomatic pain", as well as repressed conflicts can increase muscle tension and pain [3].

Results and their discussion. 77 patients diagnosed with cervical, cervicobrachial, and Cervico-cephalic syndrome were in rehabilitative treatment of orthopedic rehabilitation clinic. Of these patients, 43 (56%) females and 34 (44%) were male. The average age was 53.7 years at the time of treatment. Of 77 patients 32 (42%) patients with cervical syndrome, 29 (38%) patients with cervicobrachial syndrome and 16 (20%) patients were treated with Cervico-cephalic syndrome (Fig. 1).

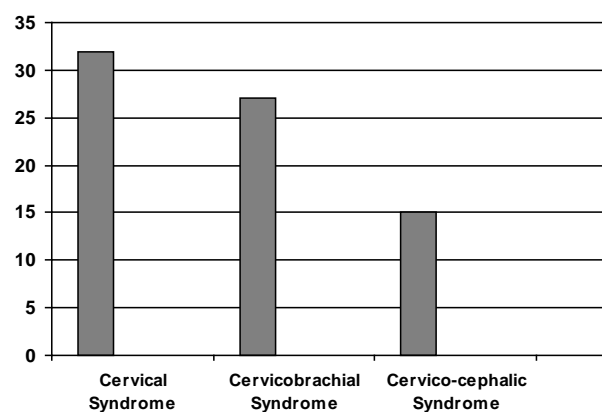


Fig. 1. Diagnosis

Etiologic causes as 50 cases were degenerative, 15 patients with disc-related, 12 patients (posttrauma) (Fig. 2).

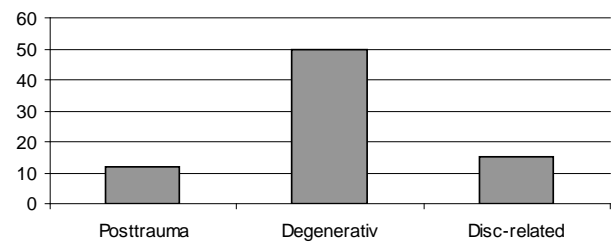


Fig. 2. Etiology

Of 77 patients 27 (35%) patients were excellent, 31 (40%) patients good, 8 (11%) patients satisfactory, 11 (14%) patients bad results. Of 77 patients 66 (85.7%) patients were satisfied with rehabilitation treatment, 11 (14.3%) patients dissatisfied (Fig. 3).

A total of 77 patients were employed at hospital admission, 62 patients, 15 patients were pensioners in, from 62 patients at admission was 39 (63%) patients capable of work, 23 (37%) patients unable to work. After discharge of 62 were professionals patient with 53 (84%) patients return to work, 9 (16%) patients continued incapacity. (Fig. 4).

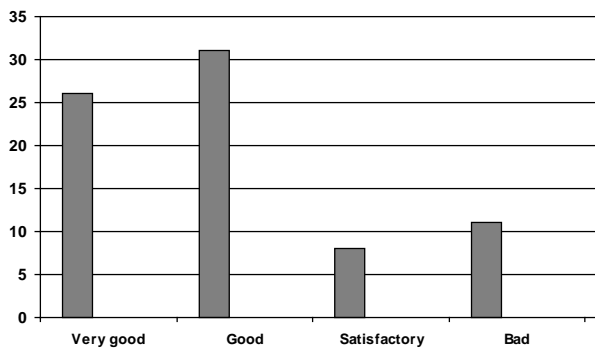


Fig. 3. Satisfaction

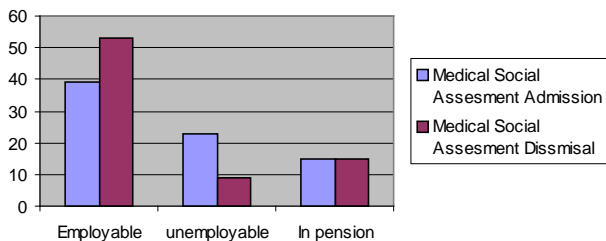


Fig. 4. Social Medical Assessment

In accordance with Lawlis et al. Score of the cervical spine in patients, was receiving an average of 9.8 points. After rehabilitation treatment at the discharge reached an average of 21.7 points. The difference is highly significant ($p < 0.001$). (Fig. 5).

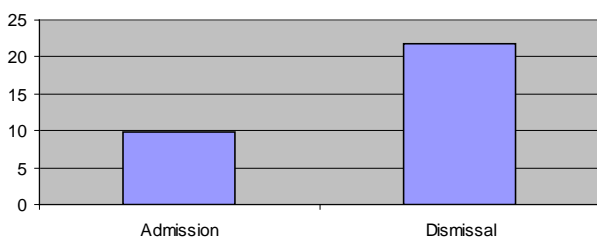


Fig. 5. Lawlis et al. Score

The subjective assessment of the complaints by the numerical rating scale (NRS scale) improved by an improved prerehabilitation baseline of 8.5 points to 2.4 points after rehabilitation treatment. The difference is highly significant ($p < 0.001$). (Fig. 6).

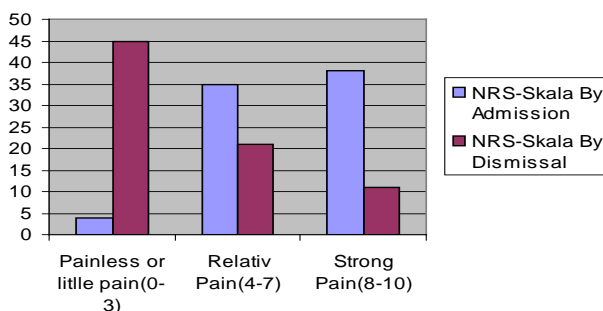


Fig 6. NRS Scala

Various studies have been discussed etiology, causes, incidence and treatment of cervical spine disorders. [6,7,10,12,16,18].

Conservative treatment of cervical disorders include a variety of treatments available. The primary goal of treatment is to eliminate pain or pain reduction. This can be achieved inter alia through Root detumescence and promotion of the venous flow. The success of each treatment varies from patient to patient.

The clinical rehabilitation results using the evaluation scheme for Lawlis et al. Score shows in our work, a significant improvement in scores. 75% of patients achieved good or very good result. Thus we have demonstrated a beneficial influence throughout the complex conservative therapy on the rehabilitation results in patients with cervical spine to determine complaints. Based on these results in rehabilitation cervical complaints, important Information can be aquired on the symptoms and conservative treatment options for cervical spine disorders in post-traumatic, degenerative and disc-related spinal disorders. A successful conservative treatment approach should be composed according to subjective and objective symptoms of complaint from a combination of the above therapies. The aim is to achieve a painless compensated state, there remain but the degenerative changes.

A major part of the conservative treatment is represented by physical, physical therapy and sports therapy exercise programs. Muscles contribute significantly to the stability of the cervical motion segments. Muscle strengthening exercises featured lead as the most important measure of rehabilitation treatment of cervical spine disorders. The trunk and proximal limb muscles and stabilize the spine. In the muscular-established mobile segment of disc tissue displacements and displacements of the vertebrae against each other less easy than lax attitude. Strengthening of the trunk muscles by individual physiotherapy and muscle training has been achieved improved muscular leadership of the spine, which ultimately will cause a lower load on the intervertebral disc [2,3].

In the rehabilitation of cervical spine disorders can be differentiated strength training early and contribute significantly to a fast pain relief [11]. At week 6, the exercise program can bring a lot by the patients with chronic neck pain syndrome with significant improvement in disability, pain, and isometric neck muscle strength in different directions [6].

After exhausting all conservative measures and continue not to intolerable, subjective pain symptoms, the question of surgical treatment. In the treatment of therapy-resistant cervical complaints rarely surgical intervention is required. Signed on the indication can be found in the literature differing data.

The surgical treatment of degenerative diseases of cervical spine should be restrained. If no adequate clinical symptoms is present, patient is first treated conservatively [14,20]. While some authors postulate that the only pain can constitute objectively without adjustable parameters, the indication for decompression, others consider the surgical procedure only verifiable radicular deficits as useful [12]. In most cases, the operation is due to persistent pain.

The CellVAS therapy stimulates with the help of micro-currents the cellular metabolism. The cell stimulation is based on an entropic treatment approach [1-5,8,9]. Not the current cures the disease, but the information contained in the complex patterns of frequency information for the affected system itself, the electromagnetic field must be so strong that this information is clearly identified. Information on the cell membrane trigger certain reactions that lead to changes in the concentration of the chemical messengers in the cell. The response of the cell is directly related to their condition. Healthy and diseased cells differ relevant. If it is possible to trigger specific reactions (metabolic processes) in the cell and thus change their state, a fundamental approach to therapy is given. With the support of CellVAS micro-current treatment has, in the patients with cervical spine complaints, decreased the pain, improved the mobility, ADL and mobility in the cervical spine clearly.

The study shows that the complex described here, conservative therapy is a very good method for the treatment of cervical spine disorders in post-traumatic, degenerative and disc-related spinal disorders. The primary goal of treatment is to achieve freedom from pain was achieved as easily as the subjective assessment of the complaints proved using the NRS scale. The high patient satisfaction (86%) in the complex conservative therapy suggests.

REFERENCES

1. Aliyev R.M. Results of rehabilitation following total knee replacement with and without microcurrent-therapy. *Phys Med Rehab Kuror* 2010; 20; 201-206.
2. Aliyev R.M., Vieth T.L. Results from conservative treatments for intervertebral disc protrusion in sportsmen. *Journal of Physikal and Rehabilitation Medicine*. 2011; 2: (in the printing).
3. Aliyev R.M. Clinical analysis to the supporting use of whiplash injury with Cell-VAS therapy. *Orthopädische Praxis* 2010; 46 (4):177-183.
4. Aliyev R.M., Muslimov Q., Geiger G. Results of conservative treatment of achillodynia with application micro-current therapy. *Georgian Medical News* 2010; (187): 35-42.
5. Aliyev R., Mandler D. Successful implementation of Cell-VAS devices in lumbar spine complaints. *Prävention und Rehabilitation* 2009; 1: 27-33.
6. Chiu T.T., Lam T.H., Hedley A.J. A randomized controlled trial on the efficacy of exercise for patients with chronic neck pain. *Spine* 2005; 30: 1-7.
7. Derebery J., Giang G.M., Gatchel R.J., Erickson K., Fogarty T.W. Efficacy of a patient-educational booklet for neck-pain patients with workers' compensation. A randomized controlled trial. *Spine* 2009; 34(2):206-213.
8. Dertinger H, Sontag W. Electromagnetic fields (EMF): mode of action. In: *Biologic effects of light*. Eds: Holick MF and Jung EG. Boston/London/Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1999: 281-286.
9. Dertinger H, Weibezahn KF. Behandlung der Schuppenflechte mit Interferenzstrom. *Elektromagnetische Therapie auf neuen Wegen*. *Akt. Dermatol.* 2002; 28: 165-169.
10. Fejer R., Kyvik K.O., Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur. Spine J.* 2006; 15:834-48.
11. Gottlob A. *Differenziertes Krafttraining mit Schwerpunkt Wirbelsäule*. 3. Auflage. Urban/Fischer. 2009.
12. Grob D. Operative therapie bei radikulären beschwerden der degenerativen halswirbelsäulen. *Orthopädische Praxis* 1996; 25: 554-557.
13. Krämer K-L, Maichl F-P. Scores, bewertungsschemata und klassifikationen in orthopädie und traumatologie. Stuttgart: Thieme; 1993: 129.
14. Krämer J, Hasenbring M, Theodoridis T et al. *Bandscheibenbedingte Erkrankungen*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
15. Lawlis GF, Mooney V, Selby D, McCoy CE: A motivational scoring system for outcome prediction with spinal pain rehabilitation patients. *Spine* 1982; 7: 163-167.
16. Loy T.T. Treatment of cervical spondylosis. *Electroacupuncture versus physiotherapy* *The Medical Journal of Austria* 1983; 9: 32-34.
17. Ronald McRae. *Klinisch-orthopädische Untersuchung*. 3. Auflage. Gustav Fischer Verlag;1995.
18. Scherer M, Schaefer H, Blozik E, Chenot JF, Himmel W. The experience and management of neck pain in general practice: the patients' perspective. *Eur Spine J.* 2010; 19(6):963-71.
19. Schädler S, Kool J, Lüthi H et al. *Assessments in der Neurorehabilitation*. Bern: 2006.
20. Theodoridis T, Krämer J, Wiese M. Bandscheibenbedingte Erkrankungen. *Orthopädie und Unfallchirurgie* 2006; 1: 495-520.

SUMMARY

REHABILITATION RESULTS IN PATIENTS WITH CERVICAL SPINE PROBLEMS

Aliyev R.

Clinic for Orthopaedics and Traumatology, Hospital Bethlehem Stolberg, Germany

The aim of the study is the effectiveness of a multi-week inpatient rehabilitation treatment with holistic complex conservative therapy for cervical present complaints using the Lawlis scores. A major part of the conservative treatment is represented by physical, physical therapy and

sports therapy exercise programs. 77 patients with cervical spine disorders were treated 01-10-2006 to 30-09-2009 in rehabilitation clinic with a complex conservative treatment measures. The analysis was performed using a questionnaire, a clinical investigation, and a radiological examination of the cervical spine. At the beginning and end of the intervention subjective scores for symptoms complaints NRS scale and assessment of treatment results by the doctor after a 4-point rating scale were collected.

The average age was 53.7 years at the time of treatment. Of these, 43 patients (56%) females and 34 (44%) were male. Of 77 patients 27 (35%) patients were the results excellent, 31 (40%) patients good, 8 (11%) patients satisfactory, 11 (14%) patients bad. Of 77 patients 66 (85.7%) patients were satisfied with rehabilitation treatment, 11 (14.3%) patients dissatisfied. The subjective assessment of the complaints numerical rating scale (NRS scale) improved significantly ($p < 0.001$) from 8.5 to 2.4 points after treatment. An objective evaluation by the attending physician based on various clinical parameters was assessed in 75% of the cases as good or very good. Conservative treatment of cervical disorders included a variety of treatments available. A major part of the conservative treatment is represented by physical, physical therapy and sports therapy exercise programs. The primary goal of treatment is to eliminate pain or pain reduction. This can be achieved inter alia through Root detumescence and promotion of the venous flow. The success of each treatment varies from patient to patient.

The study shows that the complex described here, conservative therapy, is a very good method for the treatment of cervical spine disorders in post-traumatic, degenerative and disc-related spinal disorders. The primary goal of treatment is to achieve freedom from pain was achieved as easily as the subjective assessment of the complaints proved using the NRS scale. Also the high patient satisfaction (86%) suggests that the complex conservative therapy can be a satisfactory choice as a treatment method.

Key words: cervical spine syndrome, rehabilitation, physical medicine, cell stimulation.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОБЛЕМАМИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Алиев Р.М.

Больница Вифлеем, клиника ортопедии и травматологии, Штольберг, Германия

Целью исследования явилась оценка эффективности стационарного восстановительного комплексного

консервативного лечения пациентов с проблемами шейного отдела позвоночника. Разработан комплекс консервативного лечения, который включает ряд реабилитационных мероприятий: специальную программу физических упражнений, физиотерапию и медикаментозное лечение.

77 больных с проблемами шейного отдела позвоночника получали консервативное лечение в реабилитационной клинике с 01.10.2006 г. по 30.09.2009 г. Из них женщин было 43 (56%), мужчин - 34 (44%), средний возраст больных - 53,7 лет. Оценка выполненного лечения проводилась на основании анализа анкет, клинических и рентгенологических исследований шейного отдела позвоночника. В начале и конце лечения для субъективной оценки симптоматики применялась численная рейтинговая шкала (ЧРШ), а для результатов лечения - 4-уровневая рейтинговая шкала.

Из 77 пациентов 27 (35%) имели очень хорошие результаты лечения, 31 (40%) пациент - хорошие, 8 (11%) пациентов - удовлетворительные, 11 (14%) пациентов - плохие результаты. Таким образом, 66 (85,7%) пациентов отмечали субъективное улучшение в результате проведенного консервативного лечения, 11 пациентов (14,3%) улучшения не отметили. Субъективная оценка симптоматики с применением ЧРШ показала после лечения достоверное ее улучшение ($p < 0,001$) со снижением симптоматики с 8,5 до 2,4 пунктов. Объективная оценка со стороны лечащего врача посредством различных клинических параметров в 75% случаев была хорошая или очень хорошая.

Результаты исследования указывают на эффективность комплекса консервативного метода в лечении проблем шейного отдела позвоночника при посттравматических, дегенеративных и дискогенных нарушениях: достигнуты полное обезболивание и высокий уровень удовлетворенности пациентов (86%) мерами комплексной консервативной терапии.

რეზიუმე

ხერხემლის კისრის ნაწილის პრობლემების მქონე პაციენტების რეაბილიტაციური მკურნალობის შედეგები

რ. ალიევი

ვიფლემის საავადმყოფო, ორთოპედიისა და ტრავმატოლოგიის კლინიკა, შტოლბერგი, გერმანია

გამოკვლევის მიზანია ხერხემლის კისრის ნაწილის პრობლემების მქონე პაციენტების სტაციონარული აღდგენითი კომპლექსური კონსერვატიული მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება.

77 ავადმყოფს ხერხემლის კისრის ნაწილის პრობლემებით ჩაუტარდა კონსერვატიული მკურნალობა სარეაბილიტაციო კლინიკაში 01.10.2006-30.09.2009-მდე. აქედან ქალები იყვნენ 43 (56%), მამაკაცები – 34 (44%). პაციენტების საშუალო ასაკი იმ მომენტში, როდესაც კლინიკას მიმართეს შეადგენდა 53,7 წელს. ჩატარებული მკურნალობა შეფასდა ანკეტების, კლინიკური და ხერხემლის კისრის ნაწილის რენტგენოლოგიური გამოკვლევების ანალიზის საფუძველზე. სიმპტომების სუბიექტური შეფასებისთვის გამოყენებულ იქნა რიცხობრივი რეიტინგული სკალა (რრს), ხოლო მკურნალობის შედეგებისთვის - 4-განზომილებიანი რეიტინგული სკალა.

77 პაციენტიდან 27 (35%) ჰქონდა მკურნალობის ძალზე კარგი შედეგი, 31 (40%) პაციენტს – კარგი, 8 (11%) პაციენტს - დამაკმაყოფილებელი, 11 (14%) პაციენტს – ცუდი შედეგები. ამრიგად,

66 (85,7%) პაციენტს აღენიშნებოდა სუბიექტური გაუმჯობესება კონსერვატიული მკურნალობის ჩატარების შედეგად. სიმპტომატიკის სუბიექტურმა შეფასებამ რრს გამოყენებით გვიჩვენა მკურნალობის შემდგომი სარწმუნო გაუმჯობესება ($p < 0,001$) სიმპტომატიკის დაქვეითებით 8,5-დან 2,4 პუნქტამდე. მკურნალი ექიმის მხრიდან ობიექტური შეფასება სხვადასხვა კლინიკური პარამეტრების საშუალებით შემთხვევათა 75%-ში იყო კარგი ან ძალიან კარგი.

გამოკვლევამ გამოავლიანა კომპლექსური კონსერვატიული მეთოდის ეფექტურობა ხერხემლის კისრის ნაწილის პრობლემების მკურნალობაში პოსტტრავმატული, დეგენერატიული და დისკოგენური მოშლილობისას. მიღწეულია სრული გაუტკივარება, რაც დასტურდება რრს მონაცემებით და პაციენტების კმაყოფილების მაღალი დონით (86%).

VALPROIC ACID RELATED METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH EPILEPSY

¹Mania M., ²Kasradze S., ¹Okujava N.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Neuromedicine;

²Institute of Neurology and Neuropsychology, Tbilisi, Geirgia

Valproic acid (VPA) is an anticonvulsant and mood-stabilizing drug and primarily is used in the treatment of epilepsy and bipolar disorder. Other indications include migraine, neuropathic pain and etc.

As an anticonvulsant VPA is widely used for various types of epilepsy: for generalized epilepsy (absence seizures, myoclonic epilepsy, Lennox-Gaustaut syndrome) and for partial epilepsy. At the same time numbers of side effects are described to be connected with VPA treatment. Most of reported side effects are associated with metabolic and endocrine disturbances like hyperinsulinemia, dyslipi-

demia, changes in sex hormones, polycystic ovarian syndrome, hyperleptinemia and etc. [2,5-7,10]. As VPA treatment lasts for many years side effects may become highly prominent and increase the risk of developing infertility in women, as well as metabolic syndrome, atherosclerosis and cardio-vascular complication in both sex.

Although some data are available, there is no clear confirmation whether these side effects are really connected with VPA treatment or not. Several authors have studied the problem, but the results of their studies are controversial [2,7-9,12]. Pylvanen et al demonstrated that VPA-treated

patients had higher blood concentration of insulin, higher uric acid and triglyceride levels and lower high-density lipoprotein cholesterol levels compared to controls; But despite this there was no difference in metabolic syndrome frequency between VPA-treated patients (n=51) and control subjects (n=45) [7,12]. Kim et al compared metabolic effects of 4 anticonvulsants in women with epilepsy: VPA (n=12), carbamazepine (CBZ) (n=19), lamotrigine (LTG) (n=12) and topiramate (TPM) (n=11). Kim et al concluded that women with epilepsy on VPA monotherapy are more obese and more frequently suffer from metabolic syndrome (41,7%) compared with CBZ (5,3%), LTG (0%) and TPM (0%) [9]. Hui Hua Changa compared the metabolic status among VPA treated patients with bipolar disorder, drug-free patients with bipolar disorder and healthy controls in Taiwan. Valproate treatment was associated with significant higher plasma insulin, triglyceride, and BMI levels as well as lower fasting glucose and HDL levels [2].

Does obesity lead to hyperinsulinemia or does hyperinsulinemia results into obesity remains unknown up to date. Luef et al suggests that VPA increases glucose stimulated pancreatic insulin secretion (postprandial insulin), which might be followed by increase in body weight and not vice versa [6,7]. Pylvanen et al have the same insight about this problem, suggesting that high serum insulin levels are not a consequence of increased body mass, especially, as the body mass index did not differ between the VPA treated patients and the control groups [1,7,12].

Thus the possibility of VPA induced metabolic syndrome remains unclear till now. Aim of our study was to compare metabolic syndrome frequency in patients treated with VPA, patients treated with CBZ and in healthy controls.

Material and methods. Overall we examined 35 subjects divided into three study groups: VPA-monotherapy patients group (n=11), CBZ monotherapy patients group (n=13) and controls (n=11). Inclusion criteria for patients and for control subjects were:

age: from 20 to 50 years;
subjects without established metabolic disorders (diabetes mellitus; other endocrine disorders);
patients with epilepsy on VPA monotherapy or CBZ monotherapy.

We followed National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III criteria (ATP III) to diagnose metabolic syndrome [1,5]. According to these criteria metabolic syndrome is a disorder with three or more of the following risk factors:
waist circumference >102 cm for men and >88 cm for women;
triglycerides \geq 150 mg/dl (\geq 1,7 mmol/l);
HDL cholesterol < 40 mg/dl (<1,03 mmol/l) for men and

< 50 mg/dl (<1,29 mmol/l) for women;
blood pressure \geq 130/85 mm Hg;
fasting glucose \geq 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

We took blood samples for analyzing triglyceride, HDL cholesterol and fasting glucose for all study subjects, waist circumference and blood pressure was measured as well. Diagnostic criteria for epilepsy included clinical and EEG examination.

Collected data were entered and analyzed using statistical software SPSS. All the variables in the study were categorized for analysis. Basic descriptive statistics (frequencies and percentages) were computed for all key variables. Chi square test was used to determine the association between metabolic syndrome and different predictive factors including treatment group, age, gender and etc. The p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results and their discussion. VPA group contained 5 women and 6 men aged from 20 to 41 years. Duration of VPA treatment ranged from 1.5 to 14 years with dose variation from 600 mg to 2700 mg. Five patients (45,45%) from VPA-treated group were diagnosed to have metabolic syndrome according ATP III criteria. High BMI was seen in 3 cases (27.3%) in this group.

CBZ treated group included 7 women and 6 men aged from 20 to 50 years. CBZ treatment duration varied from 1 to 13 years with the doses from 400 mg to 1000 mg. Metabolic syndrome was diagnosed in 2 patients (15.4%) and high BMI was seen in 3 cases (23.07%) in this group.

Eight women and three men aged from 20 to 45 years were enrolled in control group. In 3 of them (27,27%) metabolic syndrome was established. The rate of high BMI was the same (27,27%).

Descriptive analyses of three study groups are shown in the table N1. According to our data metabolic syndrome is more frequent in VPA-treated patients group (45.5%) compared with CBZ group and controls (27.3% and 15.4% respectively) ($p < 0.5$). Frequency of metabolic syndrome was almost two times higher in VPA-group than in CBZ-group and three times higher compared to controls. Frequency of abnormally high BMI did not differ between study groups. It was almost equal in VPA group (27.3%), CBZ group (23.1%) and controls (27.3%) ($p = 0.9$).

But we should emphasize that the data are relatively few and there are no statistically significant correlations due to small groups in our study and this data should be considered as preliminary results. We plan to extend our study population in order to obtain statistically significant results.

Table. Descriptive analysis of study population

	VPA group (n=11)	CBZ group (n=13)	Controls (n=11)	Total (n=35)	p-value
Age					
Less than 25 years	6 (54.5%)	5 (38.5%)	3 (27.3%)	14 (40%)	
25-40 years	3 (27.3%)	4 (30.8%)	6 (54.5%)	13 (37.1%)	
40 years and older	2(18.2%)	4 (30.8%)	2 (18.2%)	8 (22.9%)	
Gender					
Male	6 (54.5%)	6 (46.2%)	3 (27.3%)	15 (42.9%)	
Female	5 (45.5%)	7 (53.8%)	8 (72.7%)	20 (57.1%)	
Treatment duration*					
short	3 (27.3%)	3 (23.1%)		6 (25%)	
middle	3 (27.3%)	3 (23.1%)		6 (25%)	
high	5 (45.5%)	7 (53.8%)		12 (50%)	
Dosage**					
low	5 (45.5%)	5 (38.5%)		10 (41.6%)	
middle	4 (36.4%)	3 (23.1%)		7 (29.2%)	
high	2 (18.2%)	5 (38.5%)		7 (29.2%)	
Metabolic syndrome					
negative	6 (54.5%)	11 (84.6%)	8 (72.7%)	25 (71.4%)	0.2
positive	5 (45.5%)	2 (15.4%)	3 (27.3%)	10 (28.6%)	
Ration - Waist Circumference/Pelvic Circumference					
normal	4 (36.4%)	7 (53.8%)	4 (36.4%)	15 (42.9%)	
high	7 (63.6%)	6 (46.2%)	7 (63.6%)	20 (57.1%)	
BMI					
normal	8 (72.7%)	10 (76.9%)	8 (72.7%)	26 (74.3%)	
high	3 (27.3%)	3 (23.1%)	3 (27.3%)	9 (25.7%)	
Glucose					
normal	10 (90.9%)	12 (92.3%)	11 (100%)	33 (94.3%)	
high	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0 (0%)	2 (5.7%)	
HDL					
normal	3 (27.3%)	6 (46.2%)	1 (9.1%)	10 (28.6%)	0.1
high	8 (72.7%)	7 (53.8%)	10 (90.9%)	25 (71.4%)	
Triglyceride					
normal	5 (45.5%)	10 (76.9%)	4 (36.4%)	19 (54.3%)	0.1
high	6 (54.5%)	3 (23.1%)	7 (63.6%)	16 (45.7%)	

* - treatment duration – short <2 years, middle – 2-4 years, high > 4 years;

** - dosage – low for VPA ≤900 mg, for CBZ ≤600 mg; middle for VPA – 900-1500 mg, for CBZ – 600-800 mg; high for VPA ≥1500 mg, for CBZ ≥800 mg

According to our preliminary data VPA monotherapy increases the risk of metabolic syndrome in patients with epilepsy, but BMI did not differ between VPA monotherapy study group, CBZ monotherapy study group and controls.

REFERENCES

- Gallagher E.J., Le Roith D., Karnieli E. The metabolic syndromed from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008; 37: 559-579.

2. Hui Hua Changa, Yen Kuang Yangb, Po Wu Geanc, Hui Chun Huangb, Po See Chenbd, Ru Band Lubef. The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. *J Affect Disord.* 2010; 124(3): 319-23.
3. Isojarvi J.I., Tauboll E., Pakarinen A.J., van Parys J., Rattya J., Harbo HF., Dale P.O., Fauser B.C., Gjerstad L., Koivunen R., Knip M., Tapanainen J.S. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med.* 2001; 111(4):290-6.
4. Kim J.Y., Lee H.W. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48(7):1366-70.
5. Lann D., LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1063-1077.
6. Luef G., Abraham I., Haslinger M., Trinkka E., Seppi K., Unterberger I., Alge A., Windisch J., Lechleitner M., Bauer G. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol.* 2002; 249(7):835-41.
7. Luef G.J., Lechleitner M., Bauer G. et al. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2003; 55:53-58.
8. Morrell M.J., Isojarvi J.I., Taylor A.E., Dam M., Ayala R., Gomez G., O'Neill F., Tennis P. Messenheimer J. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003; 54(2-3):189-99.
9. Pylvanen V., Pakarinen A., Knip M., Isojarvi J.I. Characterization of Insulin Secretion in Valproate-treated Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(9):1460-1464.
10. Pack A.M. Infertility in women with epilepsy: What's the risk and why? *Neurology.* 2010; 75(15).
11. Pylvanen V., Knip M., Parakiren A.J. et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology* 2003; 60:571-574.
12. Pylvanen V., Pakarinen A., Knip M., Isojarvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8(3):643-8.
13. Verrotti A., Ia Torre R., Trotta D., Mohn A., Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res.* 2009; 71(3): 125-31.

SUMMARY

VALPROIC ACID RELATED METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH EPILEPSY

¹Mania M., ²Kasradze S., ¹Okujava N.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Neuro-medicine; ²Institute of Neurology and Neuropsychology, Tbilisi, Georgia

Valproic acid (VPA) is an anticonvulsant and mood-stabilizing drug for the long-term treatment. It is es-

tablished that VPA has number of side effects affecting metabolic and endocrine system, like weight gain, hyperinsulinemia, changes in sex hormones, dyslipidemia, hyperleptinemia and etc. But the data are not sufficient to judge if VPA treatment can induce metabolic syndrome. Our aim was to investigate metabolic syndrome frequency in VPA-treated (n=11) and CBZ-treated (n=13) patients with epilepsy and in drug-free healthy subjects (n=11). We diagnosed metabolic syndrome according to Adult Treatment Panel III criteria (ATP III). We took blood samples for analysing triglyceride, HDL cholesterol and fasting glucose. Waist circumference and blood pressure was measured as well. Our data revealed that metabolic syndrome is relatively frequent in VPA-treated patients group (45,5%) compared with CBZ group and controls (15.4% and 27.3% respectively) (p<0,5). BMI did not differ between study groups.

According to our preliminary data VPA monotherapy increases the risk of metabolic syndrome in patients with epilepsy, but BMI did not differ between VPA monotherapy study group, CBZ monotherapy study group and controls.

Key words: valproic acid; metabolic syndrome, weight gain, hyperinsulinemia.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

¹Мания М.Н., ²Касрадзе С.В., ¹Окуджава Н.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент неврологии; ²Институт неврологии и нейропсихологии, Тбилиси, Грузия

Вальпроевая кислота антиконвульсивное средство, которое используется для длительного лечения. Установлено, что препарат может вызывать ряд побочных явлений, таких как увеличение веса, гиперинсулинемия, нарушения уровня половых гормонов, дислипидемия, гиперлептинемия и др. Однако данных, позволяющих сделать вывод о развитии метаболического синдрома в результате приема вальпроевой кислоты недостаточно. Целью исследования явилось изучить частоту развития метаболического синдрома среди пациентов, применяющих вальпроевую кислоту (n=11), карбамазепин (n=13) и среди здоровых лиц (n=11). Метаболический синдром диагностировали согласно ATP III критериям метаболического синдрома. Произвели забор крови для изучения триглицеридов, HDL и глюкозы, а также измеряли артериальное давление и окружность талии.

Согласно полученным результатам, метаболический синдром чаще встречается среди пациентов, применяющих вальпроовую кислоту (45,5%) по сравнению с пациентами, применяющими карбамазепин (15,4%) и здоровыми лицами (27,3%) ($p < 0,5$).

Частота повышенного индекса массы тела не отличалась между группами. Полученные результаты позволяют заключить, что применение вальпроовой кислоты у пациентов с эпилепсией увеличивает риск развития метаболического синдрома.

რეზიუმე

ვალპროის მუავას ზემოქმედება მეტაბოლური სინდრომის განვითარებაზე ეპილეფსიით დაავადებულ პაციენტებში

მ. მანია, ზს. კასრაძე, ნ. ოკუჯავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნეირომედიცინის დეპარტამენტი;
ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ვალპროის მუავა წარმოადგენს ანტიკონვულსანტს, რომელიც უმთავრესად ინიშნება ხანგრძლივად. პრეპარატის მრავალ თანამოვლენათა შორის აღსანიშნავია ენდოკრინული და მეტაბოლური დარღვევები. თუმცა სადღეისოდ დაგროვილი მონაცემები არასაკმარისია იმის შესაფასებლად, იწვევს თუ არა ვალპროის მუავა მეტაბოლურ სინდრომს. ჩვენი კვლევის მიზანი იყო შეგვესწავლა მეტაბოლური სინდრომის შემთხვევები ეპილეფსიით დაავადებულ იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ვალპროის მუავას მონოთერაპიაზე ($n=11$) და კარბამაზეპინის მონოთერაპიაზე ($n=13$), ასევე ჯანმრთელ პირებში

($n=11$). მეტაბოლურ სინდრომს ვსწავლობდით ATP III კრიტერიუმების მიხედვით. გამოსაკვლევ პირებს განესაზღვრათ გლიკემია, ინსულინი, C-პეპტიდი, ტრიგლიციდები და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, ასევე არტერიული წნევა და ანთროპომეტრული პარამეტრები. ჩვენი მონაცემების მიხედვით მეტაბოლური სინდრომის შემთხვევები უფრო ხშირი აღმოჩნდა ვალპროის მუავას მონოთერაპიის ჯგუფში (45.5%), კარბამაზეპინის მონოთერაპიის ჯგუფთან (15.4%) და საკონტროლო ჯანმრთელ პირებთან შედარებით (27.3%) ($p < 0,5$). რაც შეეხება სხეულის მასის ინდექსს, ის ჯგუფებს შორის არ განსხვავდებოდა.

ВЛИЯНИЕ ЛЕПТИНА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Шанава Ш.Г., Зерекидзе Т.В., Амашукели М.Т., Асатиани К.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины, департамент внутренних болезней, Грузия

Лептин - относится к семейству цитокинов и является растворимым 16- kDa продуктом OB(Lep) генов человеческой хромосомы 7q31.3 и 6-ой хромосомы мыши. Лептин, в основном, образуется в белых жировых клетках, а также в бурой жировой ткани, в плаценте (синцитиотрофобластах), яичниках, скелетной мускулатуре, желудке (в нижней части фундальных желез), эпителиальных клетках молочной железы, костном мозге, гипофизе и печени [44]. Лептин, выработанный в жировой ткани, первоначально рассматривался как

регулирующее звено между приемом пищи и тратой энергии. На сегодняшний день лептин вызывает значительный интерес как потенциальный медиатор протекторных эффектов жировой ткани на костную ткань [19].

Существует мнение, что защитный эффект ожирения на костную ткань обусловлен высоким содержанием жира [1]. Так как уровень лептина в организме указывает на содержание жировой ткани, то, следовательно,

он рассматривается как возможный медиатор защитного эффекта жировой ткани, оказываемого на кость.

Свой эффект лептин осуществляет с помощью шести типов рецепторов: секреторных (ObRe), длинных (ObRb) и коротких (ObRa, ObRc, ObRd, DbRf) форм. ObRe рецептор является связывающим белком лептина в плазме и значим для его транспортировки в головной мозг. ObRb рецептор - это единственная изоформа, которая содержит активные внутриклеточные жизненные домены. Эти рецепторы обнаружены в ядрах гипоталамуса, где они проявляют свой основной эффект. ObRb рецепторы также выявлены в других клетках, в том числе и остеобластах.

Лептин доставляет сигнал о насыщении в гипоталамус вентромедиальным ядрам, которые известны под названием «центр насыщения». Лептин ингибирует также активность тех нейронов, которые содержат нейропептид Y-(NPY) и agouti (агути, дикая окраска)-связанный пептид (AgRP) и стимулирует нейроны, которые осуществляют экспрессию α-меланоцитстимулирующего гормона (α-MSH). NPY нейроны представляют основной элемент регулятора аппетита. Связывание лептина с ObRb рецепторами и перемещение его в ядро оказывает влияние на экспрессию гена [9].

Точного механизма воздействия лептина на костный метаболизм пока не установлено. Существующая литература взаимоисключающая и непоследовательная. Постепенно выделяется центральная роль лептина в двух разных механизмах, контролирующих костный метаболизм: первый механизм - не прямое воздействие лептина, который обнаружен исследователем Ducy et al. [1,9,10,21,22,40] в мутантных мышках и крысах, которые не могли образовывать лептин или не имели чувствительность к лептину.

Секретированный из жировых клеток лептин транспортируется с помощью ObRa рецепторов эндотелиальных сосудистых клеток и минуя гематоэнцефалический барьер активирует ObRb рецепторы гипоталамуса. Эти сигналы затем стимулируют экспрессию NOBIF (гипоталамический фактор, ингибирующий остеобласты), который после высвобождения уменьшает матрикс - образовательную способность остеобластов. По данным Ducy et al. [1,9,10,19,21,22,40] ненормально высокая костная масса зафиксирована в тех мышках, у которых должна быть низкая костная масса за счёт дефицита лептина и эстрогенов. Авторы обнаружили, что интрацеребровентрикулярная инъекция лептина вызывает уменьшение костной массы [21,22].

Считается, что лептин посредством гипоталамуса стимулирует высвобождение NOBIF. Еще одним контролирующим механизмом лептина являются NPY и

его Y2 рецепторы, которые, возможно, также стимулируют высвобождение NOBIF. Оказалось, что у крыс отсутствие рецептора нейропептида 2 (NPY-2) вызывает наращивание костной массы вне всякого эндокринного дисбаланса, который мог воздействовать на костный гомеостаз [2]. Вышеизложенное указывает на то, что эти рецепторы регулируют формирование кости с нарушением автономной функции. Отсутствие лептина или Y2 рецептора должно уменьшить содержание NOBIF и увеличить продукцию остеобластов. Elefteriou et al. [11] обнаружили, что у NPY дефицитных мышечей нормальная костная масса в отличие от NPY-2 рецептор дефицитных мышечей. Мышцы с дефицитом NPY-4 рецептора имеют нормальную костную массу; отключение рецепторов NPY-4 и NPY-2 вызывает большее увеличение костной массы, чем отключение только NPY-2 рецептора [38]. Возросшее костеобразование у мышечей с двойным отключением рецепторов указывает на синергическую активность между NPY2 и NPY4 рецепторными путями.

Второй прямой механизм действия лептина - его остеотропный эффект, осуществляется за счёт стимуляции дифференциации остеобластов из стромальных клеток костного мозга и ингибирования образования остеокластов [20,42]. Циркулирующий лептин достигает костный мозг, где соединяется с аутокринным-паракринным лептином, который образуется из недифференцированных клеток остеобластного ряда, находящихся на стадии минерализации матрикса или незрелых остеоцитов, которые стимулируют продукцию IGF-1. Со своей стороны, продукция IGF-1 стимулирует пролиферацию прекурсоров остеобластов, способствует росту резистентности клеток остеобластного ряда к апоптозу и ещё больше увеличивает костеобразование за счёт угнетения остеокластов путем уменьшения продукции RANKL (NF-Kappa B ligand) остеобластами и стимуляции продукции остеокластугнетающего фактора OPG (osteoprotegerine). Установлено, что изолированные от человека остеобласты имеют ObRb рецепторы [5]. Bassilana et al. [3] выявили, что человеческие мезенхимальные стволовые клетки начинают экспрессию обеих нефункциональных трансвазкуляро-транспортных ObRa рецепторов лептина и полностью функционирующих длинных сигнал-преобразующих ObRb рецепторов в процессе дифференциации остеобластов.

Reseland et al. [36] показали, что остеобласты начинают продукцию и секрецию лептина тогда, когда они находятся в поздней стадии минерализации матрикса или преобразуются в остеоциты. Лептин стимулирует также пролиферацию культивированных остеобластов человека [12], вызывает экспрессию щелочной фосфатазы, колагена-1 и остеокальцина стромальными клетками костного мозга и способствует минерализации матрикса [42].

Данные о связи между уровнем лептина и минеральной плотности кости не последовательны. Согласно проведённым исследованиям, между уровнем сывороточного лептина и минеральной плотности кости выявлена как позитивная, так и негативная связь. По некоторым исследованиям корреляция не была установлена. Согласно Pasco et al. [31] уровень сывороточного лептина позитивно коррелирует с минеральным составом кости. По данным Blain et al. [4] лептин является независимым предиктором минеральной плотности костей (МПК) всего тела и шейки бедра у женщин в менопаузе. Yamauchi et al. [45] указывают, на положительную корреляцию уровня лептина в плазме с данными МПК у женщин в период постменопаузы. Более того, уровень лептина в плазме был значительно ниже у женщин с переломом позвоночника, чем у женщин без перелома позвоночника.

Исследование Di Tomaseli et al. [6] также подтверждает наличие значительной корреляции между сывороточным лептином и МПК у женщин в ранней постменопаузе, хотя корреляция далее в позднем периоде менопаузы теряется. Thomas et al. [41] подчеркивают позитивную корреляцию МПК между уровнями жировой массы и сывороточного лептина у женщин. Z. Nagy et al. [29] обнаружили отрицательную корреляцию между сывороточным лептином и лучевой и бедренной МПК у женщин в периоде постменопаузы.

Nadji P. и Goulding et al. [16] не смогли установить наличия значительной корреляции между уровнем плазменного лептина и резорбцией кости или маркерами формирования кости. Rauch et al. [35] не обнаружили связи между костной массой трабекулярной кости в дистальной части лучевой кости и уровнем сывороточного лептина. Корреляции между уровнем плазменного лептина и маркерами костного метаболизма не обнаружено [14].

Известно, что женщины, находящиеся в периоде постменопаузы, у которых уровень эстрогенов искусственно или естественно снижен, находятся под риском развития остеопении и остеопороза [38]. Влияние гормональных изменений во время менопаузы на уровень лептина по сей день не полностью исследовано [7,23,25]. На этом этапе подтверждено, что концентрация сывороточного лептина, секретированного адипоцитами, находится в положительной корреляции с жировой массой и индексом массы тела [18,27,30,34].

Во время менопаузы увеличивается масса жировой ткани за счёт уменьшения уровня эндогенного эстрогена и расхода энергии [33]. Существует мнение, что в постменопаузе костная масса больше сохранена у женщин с повышенной массой тела по сравнению с женщинами с нормальным индексом массы тела.

Принято считать, что защитный эффект ожирения на костную массу обусловлен жировой тканью и соответственно высоким уровнем лептина. Существует мнение, что защитный эффект на костную массу обеспечивается высоким содержанием лептина в жировой ткани. В менопаузе неактивные прекурсоры андрогенов, секретлируемые надпочечниками, в жировой ткани ароматизируются в эстрогены. Сравнительный рост отношения андроген-эстрогенов оказывает влияние на перераспределение жира [24].

У женщин в периоде постменопаузы выявляется абдоминальный тип перераспределения жира (андроидный тип ожирения), чему сопутствует рост уровня свободного тестостерона и уменьшение уровня SHBG (глобулин-связывающий-секс-гормон). Склонность к абдоминальному ожирению устанавливается изменением отношения окружности талии и бёдер. Связь между концентрацией сывороточного лептина и отношения окружности талии и бёдер, по сей день, остается спорной. По данным некоторых авторов [13], уровень сывороточного лептина является более высоким у женщин с андроидным типом ожирения, по сравнению с гиноидным типом ожирения, хотя другие исследования не подтверждают существования связи между сывороточным лептином и типом ожирения.

По данным Martinez-Caprio et al [26], у женщин в постменопаузе связи между уровнем лептина и отношением окружности талии и бёдер не выявлено. Хотя установлена значительная корреляция между уровнем лептина и индексом массы тела, окружностью груди, талии и бёдер. Tupikowska и Minocci et al., Martinez-Caprio et al [26,28,43] выявили, что отношение окружности талии и бедер не коррелирует с уровнем лептина. По предположению авторов Giorgadze et al. [15], концентрация лептина обусловлена подкожной абдоминальной клетчаткой, а не переперитонеальным висцеральным жиром.

Многочисленные исследования указывают на различную роль лептина у женщин в пре- и постменопаузе. Rosenbaum et al. и Shimizu et al. [37,39] показали, что у женщин в пременопаузе концентрация лептина более высокая, чем в постменопаузе. Хотя по некоторым данным уменьшение эстрогенов не оказывает прямого эффекта на образование лептина жировой тканью и его концентрации в плазме в период постменопаузы [8,17,32,39,43].

Следовательно, данные о связи уровня эстрогенов и влияния адипоцитов на экспрессию и концентрацию лептина противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что проведённые исследования на человеческих культивированных костных клетках под-

тверждают прямое влияние лептина на стимуляцию формирования кости и супрессию резорбции, роль лептина в процессе ремоделирования кости еще не до конца выяснена. Корреляции между сывороточным лептином и МПК еще не выявлено. Причиной чего, возможно является непостоянный баланс между прямым стимулирующим и непрямым супрессорным воздействием лептина на костную ткань. Упомянутый непрямой эффект осуществляется посредством гипоталамуса.

Вопрос о влиянии уменьшения уровня эстрогена или его абсолютного дефицита на концентрацию лептина во время естественной и/или искусственной менопаузы и заместительной гормонотерапии, по сей день, остается спорным.

Существующие клинические данные многообразны и противоречивы, что диктует необходимость проведения масштабных исследований для установления центральной и периферической роли лептина в метаболизме кости, особенно его участия в потере костной массы при искусственной и естественной менопаузах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amling M, Takeda S, Karsenty G. A neuro(endocrine) regulation of bone remodeling. *Bioessays* 2000; 22:970-975.
2. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 2002;109:915-921.
3. Bassilana F, Susa M, Keller HJ. Human mesenchymal stem cells undergoing osteogenic differentiation express leptin and functional leptin receptor *J Bone Miner Res*. 2000;15: 378.
4. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol*. 2002;87:1030-1035.
5. Cornish J, Callon KE, Bava U. The direct actions of leptin on bone cells increase bone strength in vivo: an explanation of low frequency fracture rates in obesity. *Bone* 2001; 28: 88.
6. Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Sammartino A, Bifulco G, Tauchmanova L et al. Effects of estrogen-progestin therapy on serum levels of RANKL, osteoprotegerin, osteocalcin, leptin, and ghrelin in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:7-9.
7. Di Carlo C, Tommaselli G, Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 479-491.
8. Douchi T.I., Yoshimitsu N., Kosha S., Nagata Y. Leptin production in pre-and postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 42(3): 219-223.
9. Ducy P., Amling M., Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay. *Cell* 2000; 100: 197-207.
10. Ducy P., Schinke T., Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501-1504.
11. Elefteriou F., Takeda S., Liu X., Armstrong D., Karsenty G. Monosodium glutamate-sensitive hypothalamic neurons contribute to the control of bone mass. *Endocrinology* 2003; 144: 3842- 3847.
12. Evans B.A., Elford C., Gregory J.W. Leptin control of bone metabolism; direct or indirect action? *Bone* 2001; 28: 149.
13. Garaulet M., Perex-Llamas F., Fuente T., Zamora S. Anthropometric, computed tomography and fat cell data obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor- α , sex hormone-binding globulin and hormones. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 657-667.
14. Giorgadze E., Asatiani K., Tsagareli M., Janjgava S., Zerekidze T., Svani N., Jigurauli N., Uchava L., Dolidze N., Nozadze N. Diabetes, obesity and metabolism. *Journal of pharmacology and therapeutics* 2010; 12(I): 81.
15. Goulding A., Taylor R.W. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 456-458.
16. Hadji P., Bock K., Gottschalk M., Kalder M., Emons G., Schulz K.D. The influence of serum leptin concentrations on bone mass assessed by quantitative ultrasonometry (QUS) in pre- and postmenopausal women. Program and abstracts from the Twenty-Third Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research October 12-16.2001. *J Bone Miner Res*. 2001;16(suppl 1): 223.
17. Hadji P., Gorke K., Hars O., Bauer T., Emons G., Schulz K.D. The influence of hormone replacement therapy (HRT) on serum leptin concentrations in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 37: 105-111.
18. Hadji P., Hars O., Bock K., Sturm G., Bauer T., Emons G. et al. The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143: 55-60.
19. Halas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D. et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the ob gene. *Science* 1995; 269: 543-546.
20. Holloway W.R., Collier F.M., Aitken C.J., Myers D.E., Hodge J.M., Malakellis M. et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002; 17: 200-209.
21. Karsenty G. Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay. *Recent Prog Horm Res*. 2001; 56: 401-415.
22. Karsenty G. The central regulation of bone remodeling. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11: 437-439.
23. Lambrinoudaki I., Cristodoulakos G., Panoulis C., Botsis D., Rizos D., Augoulea A. et al. Determinants of serum leptin levels in healthy postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1225-1230.
24. Lovejoy J.C. The menopause and obesity. *Prim Care* 2003; 30: 317-25.
25. Mahabir S., Bear D., Johnson L., Roth M., Campbell W., Clevidence B. et al. Body Mass Index, percent body fat

distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study. *Nutr J.* 2007;6: 3.

26. Martinez-Carpio P.A., Fiol C., Hurtado I., Hurtado I., Arias C., Ruiz E. et al. Relation between leptin and body fat distribution in menopausal status. *J Physiol Biochem* 2003; 59: 301-307.

27. Milewicz A, Bidzinka B, Mikulski E, Demissie Tworowska U. Influence of obesity and menopause on serum leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide levels. *Gynecol Endocrinol.* 2000;13:1-8.

28. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J of Obes.* 2000; 2(9): 1139-1140.

29. Nagy Z., Speer G., Takacs I., Sajnok C., Lakatos P. Serum leptin levels and bone mineral density in postmenopausal women. program and abstracts from the Twenty-Third Annual Meeting of the American society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2001;16(suppl 1): 284.

30. Panidis DK, Rousso DH, Kourtis AI, Stergiopoulos KN, Mavromatidis GA, Katsikis IK. The influence of tibolone upon serum leptin levels in post-menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol.* 2001; 96: 85-87.

31. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA. Serum leptons levels are associated with bone mass in non-obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1882-0883.

32. Pellemounter MA, Baker MB, McCaleb M. Does estradiol mediate leptin's effects on adiposity and body weight? *Am J Physiol* 1999; 1(5): 955-963.

33. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 673-5.

34. Rajatanavan R. Change in body weight after hormone replacement therapy in postmenopausal women is dependent on basal circulating leptin. *Maturitas* 1998; 30: 283-288.

35. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schonau E. Does Leptin Have an Effect on Bone in Adult Women? *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 453-455.

36. Reseland J, Suversen U, Bakke I. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1426-1433.

37. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3424-3427.

38. Sainsbury A, Baldock PA, Schwarzc C. Syneristic effects of Y2 and Y4 receptors on adiposity and bone mass revealed in double Knockout mice. *Mol Cell Biol.* 2003; 23: 5225-5333.

39. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawata T, Ohtani K, Sato N et al. Estrogen increases in vivo leptin

production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285-292.

40. Takeda S, Karsenty G. Central control of bone formation. *J Bone Miner Metab.* 2001; 19: 195-198.

41. Thomas T, Burgeura B, Melton LJ. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114-120.

42. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on tuman marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630-1638.

43. Tupikowka G, Filus A, Kiliczowska J, Tupikowski K, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A. Serum Leptin concentrations in pre-and postmenopausal women on sex hormone therapy. *Gynecological Endocrinology.* 2006; 22: 207-212.

44. Whitfield JF. Leptin :brains and bones. *Exp Opin Invest Drugs.* 2001; 10: 1617-1622.

45. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2001; 55: 341-347.

SUMMARY

EFFECT OF LEPTIN ON BONE MINERAL DENSITY IN PREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL WOMEN

Shanava Sh., Zerekidze T., Amashukeli M., Asatiani Q.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Department of International Diseases, Georgia

Leptin raises considerable interest as a potential mediator of the protective effects of fat mass on bone tissue.

The literature data support the hypothesis that leptin can act directly or indirectly on bone remodeling. However, such influence is not confirmed possibly because of the shifting balance between stimulatory direct action and suppressive indirect action of leptin on bones. The effects of oestrogen decline and deficiency during natural or artificially induced menopause and hormone replacement therapy on leptin production remains controversial. Various studies have shown differences in leptin values in pre-and postmenopausal women.

Larger clinical studies are necessary to assess central and peripheral role of leptin in the overall maintenance of bone turnover.

Key words: bone mineral density, leptin, body mass index, pre and postmenopausal women.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛЕПТИНА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ
В ПРЕМЕНОПАУЗЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Шанава Ш.Г., Зерекидзе Т.В., Амашукели М.Т., Асатиани К.А.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины,
департамент внутренних болезней, Грузия*

Лептин вызывает значительный интерес как потенциальный медиатор эффекта защиты жировой массы на костную ткань.

Литературные данные поддерживают гипотезу о прямом и непрямом воздействии лептина на процессы ремоделирования кости. Однако, клиническими исследованиями подобного воздействия пока не подтверждено. Причиной, возможно, является непостоянный баланс между прямым стимулирующим и непрямым супрессорным воздействием лептина на костную ткань. Вопрос о

влиянии уменьшения уровня эстрогена или его абсолютного дефицита на концентрацию лептина во время естественной и/или искусственной менопаузы и заместительной гормонотерапии, по сей день, остается спорным.

Информация о значении лептина у женщин в пре- и постменопаузе по результатам разных исследований противоречива, что диктует необходимость проведения масштабных клинических исследований для оценки центрального и периферического влияния лептина на метаболизм кости.

რეზიუმე

ლეპტინის გავლენა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე
პრემენოპაუზისა და პოსტმენოპაუზის პერიოდში

შ. შანავა, თ. ზერეკიძე, მ. ამაშუკელი, ქ. ასათიანი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი,
შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, საქართველო

ლეპტინი მნიშვნელოვან ინტერესს იწვევს, როგორც ძვლოვან ქსოვილზე ცხიმოვანი მასის დამცველობითი ეფექტის პოტენციური მედიატორი. ლიტერატურაში არსებული მონაცემები მხარს უჭერს ჰიპოთეზას, რომ ლეპტინს შეუძლია პირდაპირი და არაპირდაპირი ზემოქმედება ძვლის რემოდელირების პროცესზე. კლინიკური კვლევებით ეს ზემოქმედება ჯერ-ჯერობით დადასტურებული არ არის. სავარაუდოდ ამის მიზეზს წარმოადგენს ცვალებადი ბალანსი ლეპტინის ძვლოვან ქსოვილზე პირდაპირ მასტიმულირებელ და არაპირდაპირ

სუპრესიულ ზემოქმედებას შორის. ბუნებრივი და/ან ხელოვნური მენოპაუზის და ჰორმონ-ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს ესტროგენების დონის შემცირების, ასევე მათი აბსოლუტური დეფიციტის გავლენა ლეპტინის კონცენტრაციაზე სადავოა. სხვადასხვა კვლევების მონაცემები პრე- და პოსტმენოპაუზურ ქალებში ლეპტინის მნიშვნელობის შესახებ განსხვავებულია. ძვლის მეტაბოლიზმზე ლეპტინის ცენტრალური და პერიფერიული გავლენის შესაფასებლად საჭიროა დიდი მოცულობის კლინიკური კვლევების ჩატარება.

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В РАЗВИТИИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ДРУГИХ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Джндоян З.Т.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
департамент терапии №2, Армения*

Аутовоспалительные заболевания – это группа наследственных болезней, основными клиническими проявлениями которых являются рецидивирующие воспалительные поражения кожи, суставов, костей, глаз, желудочно-кишечного тракта и нервной системы в сочетании с признаками системного воспаления [16]. В группу аутовоспалительных заболеваний включен довольно широкий спектр болезней [11], большинство из которых обусловлено наследуемыми механизмами. Эти процессы могут возникать ввиду нарушений в структуре одного гена и тогда реализовываться по законам Менделя (наследственные периодические лихорадки и др.) или быть результатом полигенных взаимодействий [2]. К аутовоспалительным заболеваниям относят периодическую болезнь - ПБ (средиземноморская лихорадка - FMF); гипериммуноглобулинемию D с периодическим лихорадочным синдромом (HIDS); периодический синдром, ассоциированный с рецептором к ФНО- α (TRAPS); криопиринопатии; семейный холодовой аутовоспалительный синдром (семейная холодовая крапивница); синдром Макла-Уэллса; мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), а также некоторые варианты синдрома Стилла взрослых, болезни Крона, синдром Бехчета, Блау и др. [11].

ПБ – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся приступами лихорадки, серозитов, воспалением суставов и кожи [13]. Для ПБ характерны ее этническая ассоциированность (болезнь поражает преимущественно евреев-сефардов, армян, ассирийцев, реже - арабов и представителей других народов Средиземноморья). В 1997 г. был обнаружен ген ПБ (MEFV), локализованный в коротком плече 16-й хромосомы (16p 13.3). Обратила на себя внимание высокая частота гетерозиготного носительства MEFV среди этнических групп риска [2].

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген MEFV экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи, брюшины и синовиальной оболочки, в результате чего образуется белок пирин (или маренострин – от лат. Mare Nostrum - Средиземное море), состоящий из 781 аминокислотного остатка. Во всех клеточных линиях, кроме моноцитов, пирин является исключи-

тельно внутриядерным белком, только в моноцитах его обнаруживают в цитоплазме по ходу микрофиламентов и микротубулярного аппарата [7]. Вторичная структура пирина состоит из 4 доменов, причем специфические его функции обеспечивает домен B30.2. Именно в этом домене наблюдают структурные изменения при 7 из 8 наиболее распространенных мутаций, ассоциированных с ПБ. Предполагают, что основная функция домена B30.2 заключается в связывании различных патологических белков с последующим запуском аутовоспалительной реакции [2].

Пирин регулирует активность каспазы-1 и, следовательно, продукцию интерлейкина-1 β путем взаимодействия его N-терминального домена с адапторным белком ASC. N-терминальный домен (домен клеточной смерти) состоит примерно из 90 аминокислот [1]. N-терминальный домен пирина называют доменом-PYRIN [10], который редко подвергается мутации при ПБ. Адапторный белок ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD- caspase recruitment domain) - это апоптоз-ассоциированный крапчато-подобный белок, содержащий CARD. В результате ряда исследований доказано, что взаимодействие пирина с ASC происходит через их PYRIN-домены [5].

Благодаря этому взаимодействию происходит активация каспазы-1 – фермента, участвующего в генерации апоптоза, а также осуществляющего превращение неактивной формы – про-интерлейкина-1 β в активную форму – интерлейкин-1 β – важнейшего провоспалительного цитокина. Кроме того, имеются данные об участии этого взаимодействия в активации другого провоспалительного фактора – ядерного фактора kB (Nuclear Factor kB –NF-kB) [16].

Для активации прокаспазы-1 (интерлейкин-1 β -превращающего фермента) белки ASC образуют макромолекулярные комплексы “инфламмосомы” [3,12], которые содержат один из трех членов белкового семейства NALP (NACHT, leucine-rich repeat, PYRIN). В инфламмосоме ASC взаимодействует с одним из белков NALP через домен- PYRIN и с прокаспазой-1. В результате аутокатализа двух молекул прокаспазы-1 высвобождаются активные каталитические домены каспазы-1.

В подавляющем большинстве случаев мутации пирина при ПБ наблюдаются в С-терминальном фрагменте В30.2 домена. Пирин в норме подавляет продукцию интерлейкина-1 β , но при наличии мутаций в домене В30.2 при ПБ этого не происходит [6]. Результаты этих исследований показывают, что при ПБ повышение секреции интерлейкина-1 β зависит не от функции белка ASC, а от пирина. Другие исследования показали, что С-терминальный фрагмент пирина связывается с каспазой-1, активность которой уменьшается при повышенной продукции С-терминального домена пирина [14]. Результаты этих исследований показали, что подавление взаимодействия пирина и каспазы-1 ведет к повышению активности каспазы-1 и последующему усилению секреции интерлейкина-1 β .

Интерлейкин-1 – провоспалительный цитокин, ответственный не только за лихорадку, анорексию и другие симптомы, но также за повреждение и ремоделирование тканей, деструкцию суставов и повышенный уровень маркеров системного воспаления, которые могут быть ослаблены специфической блокадой активности интерлейкина ИЛ-1 [9]. Гены 11 членов семейства ИЛ-1 включают гены, кодирующие провоспалительный ИЛ-1 β (IL1 β) и противовоспалительный рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL1RN) [8]. Структура рецепторного антагониста ИЛ-1 подобна структуре ИЛ-1. Рецепторный антагонист ИЛ-1 связывается с рецептором ИЛ-1, блокируя доступ ИЛ-1 к рецептору. ИЛ-1 и рецепторный антагонист интерлейкина-1 секретируются у больных с инфекцией, травмами, воспалительными заболеваниями, конкурируя друг с другом за связывание с рецептором ИЛ-1. Следовательно, исход воспалительного процесса зависит от соотношения количеств ИЛ-1 и рецепторного антагониста ИЛ-1. Ряд исследований на животных доказали, что активность воспалительного процесса зависит от этого соотношения [9]. Это предположение было подтверждено другими исследователями. Так, Reddy S. и соавт. [15] описали аутовоспалительный синдром у новорожденного, связанный с отсутствием генов семейства ИЛ-1, включая ген, кодирующий рецепторный антагонист ИЛ-1 (IL1RN). Клинические признаки, генетический анализ и секреция цитокинов моноцитами отличались у больных этим синдромом и мультисистемным воспалительным заболеванием неонатального возраста (NOMID). Aksentijevich I. и соавт. [4] исследовали гомозиготы новорожденных с мутациями IL1RN, которые привели к отсутствию или наличию нефункционирующего типа рецепторного антагониста ИЛ-1. В результате признаки системного и местного воспаления, вызванные ИЛ-1, были обнаружены сразу же после рождения новорожденных. Для описания этого синдрома был предложен термин дефицит рецепторного антагониста ИЛ-1 (DIRA – deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist), который является аутосомно-рецессивным аутовоспалительным

заболеванием, вызванным мутацией IL1RN. Отсутствие рецепторного антагониста ИЛ-1 приводит к неограниченной активности ИЛ-1, тем самым вызывая угрожающие жизни системные воспалительные процессы.

У новорожденных с дефицитом рецепторного антагониста ИЛ-1 наблюдались такие же поражения кожи и костей, как у детей с мультисистемным воспалительным заболеванием неонатального возраста (NOMID). Около 50% новорожденных с заболеванием NOMID имели мутации криопирина, который участвует в секреции ИЛ-1 β . У больных с заболеванием NOMID наблюдалась повышенная секреция как ИЛ-1 β , достаточная для развития заболевания, так и рецепторного антагониста ИЛ-1, повышенная секреция которого, однако, была недостаточна для подавления активности ИЛ-1 β . У больных с дефицитом рецепторного антагониста ИЛ-1 (DIRA), наоборот, отсутствие рецепторного антагониста ИЛ-1 оставляет свободным ИЛ-1 даже в самых малых концентрациях.

Дефицит рецепторного антагониста ИЛ-1 (DIRA) и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID) являются примером измененного баланса между ИЛ-1 β и рецепторным антагонистом ИЛ-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О. Аутовоспалительные заболевания у детей – современный взгляд на проблему. Научно-практ. ревмат. 2009; 1: 63-75.
2. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. Клиницист 2008; 2: 6-15.
3. Agostini L., Martinon F., Burns K. et al. NALP3 forms an IL-1-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. Immunity 2004; 20: 319-325.
4. Aksentijevich I., Masters S.L., Ferguson P.J. et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. New Engl. J. Med. 2009; 360(23): 2426-2437.
5. Chae J.J., Komarow H.D., Cheng J. et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. Mol. Cell. 2003; 11: 591-604.
6. Chae J., Wood G., Masters S.L. et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103(26): 9982-9987.
7. Diaz A., Hu C., Kastner D.L. et al. Lipopolysaccharide-induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is

- highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3679-3689.
8. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 519-550.
 9. Dinarello C.A. Interleukin-1 β and the autoinflammatory diseases. *New Engl. J. Med.* 2009; 360(23): 2467-2470.
 10. Fairbrother W.J., Gordon N.C., Humke E.W. et al. The PYRIN domain: a member of the death domain-fold superfamily. *Protein Sci.* 2001; 10: 1911-1918.
 11. Kastner D.L. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2005; 74-81.
 12. Martinon F., Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004; 117: 561-574.
 13. Moser C., Pohl G., Haslinger I. et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant* 2009; 24: 676-678.
 14. Papin, S., Cuenin, S., Agostini, L. et al. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 β processing. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1457-1466.
 15. Reddy S., Shuang J., Geoffrey R. et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *New Engl. J. Med.* 2009; 360(23): 2438-2444.
 16. Stojanov S., Kastner D.L. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005; 17: 586-599.

SUMMARY

THE ROLE OF INTERLEUKIN-1 AND INTERLEUKIN-1-RECEPTOR ANTAGONIST IN DEVELOPMENT OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND OTHER AUTOINFLAMMATORY DISEASES

Jndoyan Z.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Therapy №2, Armenia

Autoinflammatory diseases constitute a group of genetic disorders whose main clinical features are recurrent episodes of inflammatory lesions that can affect the skin, joints, bones, eyes, gastrointestinal tract and nervous system, in association with signs of systemic inflammation. Example of these disorders is familial Mediterranean fever (FMF). FMF is an autosomal recessive disease characterized by recurrent episodes of fever and inflammation affecting serosal surfaces, joints and skin. The gene of FMF is expressed in granulocytes, monocytes, dendritic cells and serosal and sinovial fibroblasts, which result in

formation of pyrin. A large percentage of FMF-associated pyrin mutations reside in C-terminal B30.2 domain. Pyrin normally suppresses IL-1 β , but when mutated in case of FMF, it does not. Inhibition of the interaction between pyrin and caspase-1 leads to an increase in caspase-1 activity and subsequent increase in IL-1 β secretion.

The interleukin-1-receptor antagonist binds to the interleukin-1 receptor, thereby blocking access of interleukin-1 to the receptor. The outcome of an inflammatory process is likely to be affected by the relative amounts of interleukin-1 and interleukin-1-receptor antagonist.

Key words: autoinflammatory diseases, familial Mediterranean fever, interleukin-1, interleukin-1-receptor antagonist, pyrin.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В РАЗВИТИИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ДРУГИХ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Джндоян З.Т.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра терапии №2, Армения

Аутовоспалительные заболевания – это группа наследственных болезней, основными клиническими проявлениями которых являются рецидивирующие воспалительные поражения кожи, суставов, костей, глаз, желудочно-кишечного тракта и нервной системы в сочетании с признаками системного воспаления. К аутовоспалительным заболеваниям относят периодическую болезнь - ПБ (средиземноморская лихорадка - FMF). ПБ – это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое характеризуется приступами лихорадки, серозитов, воспалением суставов и кожи. Ген ПБ (MEFV) экспрессируется в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи, брюшины и синовиальной оболочки, в результате чего образуется белок пирин. В подавляющем большинстве случаев мутации пирина при ПБ наблюдаются в его С-терминальном домене В30.2. Пирин в норме подавляет продукцию интерлейкина-1 β , однако при наличии мутаций в домене В30.2 при ПБ этого не происходит. Подавление взаимодействия пирина и каспазы-1 ведет к повышению активности каспазы-1 и последующему усилению секреции интерлейкина-1 β .

Рецепторный антагонист ИЛ-1 связывается с рецептором ИЛ-1, блокируя доступ ИЛ-1 к рецептору. Исход воспалительного процесса зависит от соотношения количеств ИЛ-1 и рецепторного антагониста ИЛ-1.

რეზიუმე

ინტერლეიკენ-1-სა და რეცეპტორული ანტაგონისტი ინტერლეიკენ-1-ის როლი პერიოდული და სხვა აუტონთებით დაავადებების განვითარებაში

ხ. ჯნდოიანი

მ. გერაცის სახ. ერენის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თერაპიის კათედრა №2, სომხეთი

აუტონთებით დაავადებები წარმოადგენენ მემკვიდრეობით დაავადებათა ჯგუფს, რომელთა ძირითადი კლინიკური გამოვლინება მდგომარეობს კანის, სახსრების, ძვლების თვალების, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის და ნერვული სისტემის რეციდივირებულ ანთებით დაზიანებებში. აუტონთებით დაავადებებს მიაკუთვნებენ პერიოდულ დაავადებას - პდ (ხმელთაშუა ციებ-ცხელება - FMF). პდ - არის აუტოსომნო-რეცესიული მემკვიდრეობითი დაავადება ციებ-ცხელების, სეროზიტე-

ბის დამახასიათებელი შეტევებით, სახსრებისა და კანის ანთებით. გენი პდ (MEFV) ექსპრესირდება გრანულოციტებში, მონოციტებში, დენდრიტულ უჯრედებში და აგრეთვე კანის ფიბრობლასტებში, მუცლის აპკსა და სინოვიალურ გარსში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პირინის ცილა. პირინის მუტაციის უმეტეს შემთხვევაში პდ დროს მის C-ტერმინალურ დომენში B30.2 შეიმჩნევა. პირინი ნორმაში ახშობს ინტერლეიკენი-1β პროდუქციას, მაგრამ დომენში B30.2. მუტაციის არსებობის შემთხვევაში პდ დროს ეს არ ხდება. პირინისა და კასპაზი-1 ურთიერთზემოქმედების დათრგუნვას კასპაზი-1 მიჰყავს აქტივობის მომატებისაკენ და ინტერლეიკენი-1β სეკრეციის შემდგომ გაძლიერებისკენ.

რეცეპტორული ანტაგონისტი ილ-1 უკავშირდება რეცეპტორ ილ-1, ბლოკირებას უკეთებს ილ-1 შედწევას რეცეპტორში. ანთებითი პროცესის შედეგი დამოკიდებულია ილ-1 რაოდენობისა და ილ-1 რეცეპტორულ ანტაგონისტის შეფარდებისგან.

FEATURES AND PROBLEMS OF NUTRITION AMONG GEORGIAN POPULATION

Darsania T., Zarnadze Sh.

Tbilisi State Medical University, Nutrition and Age Medicine Unite, Georgia

The important role of food and nutrition in public health is being increasingly recognized as crucial for its potential impact on health-related quality of life. In developing countries, morbidity and mortality are directly related to protein and energy malnutrition, while in many Western countries, health officials have begun to actively promote the consumption of healthy foods. In the modern terms of global and ecological crises, people's survival is impossible without application of both principles-social justice and common human morale. Practice of developed democratic countries shows that each state has an opportunity to provide their citizens with decent level of life standard [9]. Such assigned responsibility of a state is also reflected in General Human rights Declaration (chapter 25) and in chapter 11 of International Pact of economical, social and cultural rights, which intimates the rights of each human being 'to have satisfied living level for him and his family, comprising living conditions, nutrition, apparel, habitation, as well as continual improvement of living standards [4]. So, one of the important task of any modern state is implementing such activity. A state can not disdain interests of unsecured strata of society.

Much work has been carried out to recognize a significant role of nutrition as a risk factor which can cause a disease. These are devoted to the nutrition meaning for cardiovascular system [1,6,7], for chronic diseases, obesity, pancreatic diabetes [2,5], malignant tumors [3,8,10]. Violation of rational adequate nutrition among population is caused either by extreme situation in food stuffs production or by deterioration of buying attitude of population in the country. Also there is an acute problem of foodstuffs quality. In addition to this is observed a very low educational level among people related to rational food intake issues. No one state policy exists in the matter of healthy food intake.

Material and methods. To analyze the Nutrition problems in deferent age population, we scrutinized legislation, normative documents and decrees, as well as government strategy concerning healthy food intake issues. In the implemented researches, appropriate to our goals and tasks, we applied the following methods: survey of population health, epidemiological research, sociological research, Dietary survey methodologies, Cross sectional study, Date analyses-dispersion and expert analyses methods.

Results and their discussion. The bases Nutrition Problems in Georgia are-Nutrition deficiency. Deficiency of nutrients, Nutrition monotonous, Obesity,

Malnutrition.

In Table 1 Structure of population in sociological and Dietary surveys.

Table 1. Structure of Population

Population Tape	Age/number	Percentages(%) of men	Percentages(%) of women
Population of Central Cites	15-75 300	50	50
Refuges-in compact living places	15-75 300	50	50
Total	600	100	100

Dietary supplements can play a meaningful role in helping of population, the proper amount of calories, carbohydrate, and protein in their diet. However, they should be viewed as supplements to the diet, not replacements for a good diet. While it is true that most dietary supplements available have little scientific data supporting their poten-

tial role to enhance activity and/or performance, it is also true that a number of nutrients and/or dietary supplements have been shown to help improve performance and/or recovery. Incorporating good dietary practices as part of a good health is one way to help optimize adaptations and prevent diseases.

Table 2. Structure of Nutrients

Population Tape	Protein % in daily diet	Carbohydrates % in daily diet	Fat % in daily diet Animal/ vegetable
Population of Central Cites	25	65	4/6
Refuges-in compact living places	15	75	4/6

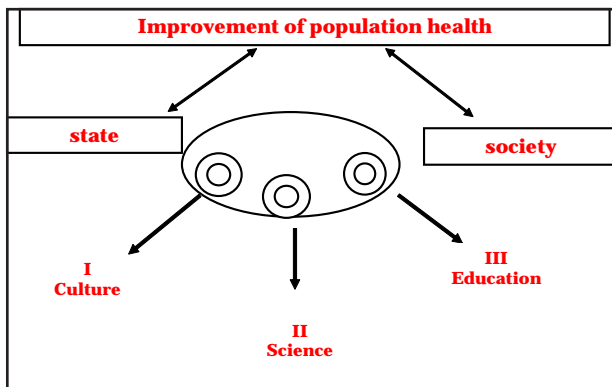
Maintaining an energy balance and nutrient dense diet, proper timing of nutrient intake, and obtaining adequate rest are the cornerstones to enhancing performance and/or working adaptations. Use of a limited number of nutritional supplements that research has supported can help improve energy availability (e.g., drinks, carbohydrate, creatine, caffeine, β -alanine, etc) and/or promote recovery (carbohydrate, protein, essential amino acids, etc) can provide additional benefit in certain instances.

Refuges health-Health care is an integral part of basic needs. Failure to satisfy it is considered to be a definite indicator of deterioration in living conditions. Lack of information regarding the health situation of households and individuals in the population and housing Survey prevented the inclusion of health care and related indicators in the construction of the living conditions index. Traditional indicators (infant mortality, maternal mortality, malnutrition, rates of communicable diseases) are insufficient to measure the impact after conflicts: selective primary care improves these indicators even when the general health status of the population deteriorates. The link between living conditions and the state of health is evident from the overall health indicators examined such as life expectancy at birth, level of calorie-intake or malnutrition, infant and maternal mortality rates, the spread of disease and etc.



Pic. 1. Food pyramids and percentages structure in deferent population of Georgia

For implementation and carrying carry out medical prevention measures, it is mandatory to put into practice the recommended model (pic. 2), which is based on the following facts: diseases prevention – has the united/general national importance, but not just medical problem. Moreover the disease prevention costs cheaper that its treatment especially for people with low-level income, for whom such preventive measures would reduce treatment expenses on necessary medical service.



Pic. 2. Improvement of population health

Pic. 2 shows that in prevention process are involved either person/individual or the state. For diseases prevention measures are essential just scientifically grounded awareness and inculcation of health style ways.

Thus, in the nutrition field is required not only adoption of appropriate laws, acts and decrees, but for practical implementation is also mandatory to set the objects, make necessary arrangements and carry out a monitoring of elaborated work.

This article summarizes recent positive synergy between research in nutrition needs related. We illustrate several major examples, for which prospective synergy appears to be considerable. There have been extensive gains from such synergy in the past. Building upon research in the fields of nutrition and developing cross-sectional research are likely to have consequential payoffs in terms of understanding basic nutritional, economical and political issues.

REFERENCES

1. Anderson A., Bryngelsson S. Towards a healthy diet: from nutrition recommendations to dietary advice. *Scand. J. Food. Nutr.* 2007.
2. Davis J.N., Ventura E.E. et al. The relation of sugar intake to β cell function in overweight Latino children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008.
3. Diagnostic and statistical Manual of mental Disorders. IV(D.S.M.-IV). Washington: 1997.
4. International classification, D. SM – IV. 1999; 539-731.
5. Jose L. Gonzalez, L. Gilmer, Obesity prevention in pediatrics: A pilot pediatric resident curriculum intervention on nutrition and obesity education and counseling. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006.
6. Kholtaev N. Ischemia disease of heart and nutrition based on data of population investigations. M.: 1986.
7. Philip B. Mellen, S. L. Palla, D. C. Cof, Prevalence of Nutrition and exercise counseling for patients with hypertension: United States. *J. Gen. Intern Med.* 2004.
8. Shavdia M. Epidemiologic substantiation of early diag-

nosis and prevention of stomach and large intestine cancer. Yerevan; 1987.

9. Social state/nation and human rights protection. M.: 1994; 4.

10. Zaridze D.G., Philipchenko V.V. Nutrition role in etiology of large intestine cancer. *Oncologic issues*, 1991; 37(2);, 152-158.

SUMMARY

FEATURES AND PROBLEMS OF NUTRITION AMONG GEORGIAN POPULATION

Darsania T., Zarnadze Sh.

Tbilisi State Medical University, Nutrition and Age Medicine Unite, Georgia

The important role of food and nutrition in public health is being increasingly recognized as crucial for its potential impact on health-related quality of life. In developing countries, morbidity and mortality are directly related to protein and energy malnutrition, while in many Western countries, health officials have begun to actively promote the consumption of healthy food. The basic nutrition problems in Georgia are nutrition deficiency, deficiency of nutrients, nutrition monotonous, obesity, malnutrition. In the nutrition field is required not only adoption of appropriate laws, acts and decrees, but for practical implementation is also mandatory to set the objects, make necessary arrangements and carry out a monitoring of elaborated work. This article summarizes recent positive synergy between research in nutrition needs related. We illustrate several major examples, for which prospective synergy appears to be considerable. There have been extensive gains from such synergy in the past. Building upon research in the fields of nutrition and developing cross-sectional research are likely to have consequential payoffs in terms of understanding basic nutritional, economical and political issues.

Key words: quality of life, nutrition problems.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

Дарсания Т.Н., Зарнадзе Ш.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, направление наука о питании и возрастная медицина, Грузия

Питание является одним из важнейших факторов, воздействующих на качество жизни. В развивающихся

странах смертность и заболеваемость тесно связаны с проблемами питания, дефицитом белка и энергии. Правильное питание обеспечивает нормальный рост и развитие детей, способствует профилактике заболеваний, продлению жизни людей, повышению работоспособности и создаёт условия для их адекватной адаптации к окружающей среде. Специального обсуждения заслуживает и необходимость внедрения и реализации в стране профилактической стратегии по охране здоровья населения. По результатам иссле-

дования мы определили основные проблемы питания изучаемых групп населения, этими проблемами являются пищевая и нутриентная недостаточность, однообразность, избыточный вес. Проблемы питания должны рассматриваться как в государственных документах, так и в практических систематических исследованиях. В статье обсуждаются особенности питания разных по социально-экономическому развитию групп населения, что ставит перед необходимостью комплексного изучения вопросов питания.

რეზიუმე

საქართველოს მოსახლეობის კვების თავისებურებები და პრობლემები

თ. დარსანია, შ. ზარნაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კვებისა და ასაკობრივი მედიცინის მიმართულება, საქართველო

კვება არის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი, რომელიც განსაზღვრავს მოსახლეობის ჯანმრთელობას. ჯანსაღი კვება განაპირობებს ბავშვთა ნორმალურ ზრდასა და განვითარებას, ხელს უწყობს დაავადებათა პრევენციას, ადამიანთა სიცოცხლის გახანგრძლივებას, შრომისუნარიანობის ზრდას და ქმნის შესაძლებლობებს გარემო პირობებთან ადეკვატური შეგუებისათვის. კვლევის მიზანს შეადგენდა საქართველოს მოსახლეობის კვების თავისებურებებისა და პრობლემების შესწავლა სოციალ-ეკონომიკური

და ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით. კვლევის შედეგად დადგინდა იქნა, რომ ძირითად პრობლემებს საქართველოს მოსახლეობის კვებასა და სურსათის მოხმარების საკითხებში შეადგენს: არასაკმარისი კვება, ნუტრიენტების დეფიციტი, კვების ერთფეროვნება. კვლევის შედეგად დადგინდა იქნა კომპლექსური მიდგომის აუცილებლობა საკვები პროდუქტების მოხმარების, ჯანსაღი კვების და კვებითი ქცევის დამკვიდრებისათვის და ასევე რეგულარული შესწავლისა და შეფასებისათვის.

DISASTERS AND THEIR CONSEQUENCES FOR PUBLIC HEALTH

Giorgadze T., Maisuradze I., Japaridze A., Utiashvili Z., Abesadze G.

Tbilisi State Medical University, Training Center of Emergency Medical Response and Management, established at Department of Emergency Coordination and Regimen of the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia

Humanitarian emergencies, including natural and human-made disasters, conflicts and complex emergencies constitute what has traditionally been considered the main threat to health security worldwide [10]. Each year millions of people are affected by natural and man-made disasters around the world. Tornados, hurricanes, heavy rains and earthquakes resulted in tens of thousands of deaths and many more affected. Close to a million people have found themselves homeless, economically impacted or injured because of these disasters. Indeed, disasters would not

be disastrous if it were not for their effect on the human population [11]. Links between the natural environment and human health have been suggested for centuries [2]. Disasters throughout history have had significant impact on the numbers, health status and life style of populations. It induce: deaths, severe injuries, requiring extensive treatments, increased risk of communicable diseases, damage to the health facilities, damage to the water systems, food shortage Population movements [12]. A disaster can be defined as an emergency of such severity and magnitude

that the resultant combination of deaths, injuries, illness, and property damage cannot be effectively managed with routine procedures or resources. Public health agencies must be concerned about the: universal risk for disaster, the increase in natural disasters, the negative impact of disasters on public health, and the likely increase of actual and potential effects of manmade disasters. These events can be caused by nature, equipment malfunction, human error, or biological hazards and disease [6]. Disasters may be either natural or manmade or a combination of both. The examples are:

1. Natural impact events like tornado, cyclone, flood, seismic disturbances leading to earthquake, volcanic eruption and/or tsunami,
2. Natural progressive events like epidemic, floods, draught etc.
3. Man related events like major vehicular or industrial accidents, major fires, terrorism, and war including biological one etc. [8].

The purpose of the review - We're focused on the natural disasters, caused by natural forces rather than by acts associated with human behavior and that affect a large population in a widespread geographic region. Describing the general effects of disasters on health, it does not pretend to cover every contingency.

This subject has in recent years helped bring a more academic approach to emergency and disaster management in the world [13]. Today we are very conscious of some natural hazards, no matter where they occur [2]. Natural disasters can have rapid or slow onset, with serious health, social, and economic consequences [5]. Natural disasters may, at first glance, seem to strike all victims without regard to the common characteristics by which people are classified, such as age, culture, nationality, health status, or economic status [4]. During the past 2 decades, natural disasters have killed millions of people, adversely affected the lives of at least 1 billion more people, and resulted in substantial economic damages [5,8]. Tens or hundreds or thousands of people lose their lives. The survivors suffer pain and disability. Homes, workplace, live stock and equipment are damaged or destroyed. Infrastructure failure (electricity, telephones. water, gas, and roads), computer crashes, staff shortages and patient overload; all too frequently threaten the quality of services. No matter how hard we try, it is impossible to eliminate altogether disaster or problems that lead to a state of emergency [8].

Though all disasters are unique in that they affect areas with different levels of vulnerability and with distinct social, health, and economic conditions, there are still similarities between disasters [3]. Common to all Disasters: Social reactions, Communicable diseases, Population displacements, Climatic exposure, Food and nutrition, Water supply and sanitation, mental health Damage to health infrastructure [12].

The impact of natural hazards on the public's health can be divided into four categories:

1. Direct impact on the health of the population;
2. Direct impact on the health care system;
3. Indirect impact on the population's health;
4. Indirect effects on the health care system [11].

Three most common consequences of Disaster action on the health are:

1. It presents a serious threat to the health status of the community.
2. It results in the presentation to a healthcare provider of more casualties or patients in number, type or degree than it is staffed or equipped to treat at that time.
3. The loss of services, which prevent a healthcare facility from continuing to care for its patients [8].

Morbidity and mortality, which result from a disaster situation, can be classified into four types: Injuries, Emotional stress, Epidemics of diseases, Increase in indigenous diseases. The relative numbers of deaths and injuries differ on the type of disaster:

- * Injuries usually exceed deaths in explosions, typhoons, hurricanes, fires, famines, tornadoes, and epidemics.
- * Deaths frequently exceed injuries in landslides, avalanches, volcanic eruptions, tidal waves, floods, and earthquakes [12].

Health problems - The risk of some types of disease may increase after a storm, flood or other natural disaster.

- * The number of respiratory illnesses may increase due to crowded emergency living conditions or mould in people with allergies or asthma.

- * Poor access to clean water and food can lead to gastroenteritis.

- * Higher incidences of wounds and injuries may result in more infections, especially if they are exposed to dirty flood water [9].

* The relationship between natural disasters and communicable diseases is frequently misconstrued. The risk for outbreaks is often presumed to be very high in the chaos that follows natural disasters, a fear likely derived from a perceived association between dead bodies and epidemics. However, the risk factors for outbreaks after disasters are associated primarily with population displacement. The availability of safe water and sanitation facilities, the degree of crowding, the underlying health status of the population, and the availability of healthcare services all interact within the context of the local disease ecology to influence the risk for communicable diseases and death in the affected population. We outline the risk factors for outbreaks after a disaster, review the communicable diseases likely to be important, and establish priorities to address communicable diseases in disaster settings [5].

- * Heart attacks;

* The threefold higher rate of heart attacks also came with a new rise in psychiatric problems such as depression, schizophrenia, and bipolar and anxiety disorders -- all of which were more prevalent than at the two-year mark [1].

* The consequences of a disaster on the health of the population are not limited to acute conditions such as physical injuries or acute illness. For a long time there has been speculation that disasters result in an increase in adverse consequences of chronic illness such as heart disease. A study of the fatal coronary events found that an acute disaster such as an earthquake may hasten death from heart attacks; however, the net effect is not a significant increase in fatal heart attacks. While disasters may not be associated with a large increase in fatal acute coronary events, they do appear to result in greater morbidity from chronic conditions such as heart disease, hypertension and diabetes [11,12]. Chronic diseases are major causes of death and disability Public health emergencies (e.g., disasters due to natural hazards) that disrupt the availability or supply of these medications may exacerbate chronic disease or even cause death [7].

Complicating the issue are the terms “at-risk individuals,” “vulnerable populations,” and “special-needs populations;” these are often used interchangeably to characterize groups whose needs are not fully addressed by traditional health and social-service providers. These groups often include people who are elderly or young, have limited or no English proficiency, experience geographic or cultural isolation, or suffer from addiction. One broad definition identifies vulnerable populations as: Any individual, group, or community whose circumstances create barriers to obtaining or understanding information, or the ability to react as the general population.

... Circumstances that may create barriers include, but are not limited to age; physical, mental, emotional, or cognitive status; culture; ethnicity; religion; language; citizenship; geography; or socioeconomic status [1,11].

The following points should be noted:

1. There is a relationship between the type of disaster and its effect on health. This is particularly true of the immediate impact in causing injuries. For example, earthquakes cause many injuries requiring medical care, while floods and tidal waves cause relatively few.
2. Some effects are a potential, rather than an inevitable, threat to health. For example, population movement and other environmental changes may lead to increased risk of disease transmission, although epidemics generally do not result from natural disasters.
3. The actual and potential health risks after a disaster do not all occur at the same time. Instead, they tend to arise at different times and to vary in importance within a disaster-affected area. Thus, casualties occur mainly at the time and place of impact and require immediate medical care, while the risks of increased disease transmission take longer to develop and are greatest where there is overcrowding and standards of sanitation have declined [3].

If recognized, these common factors can be used to optimize the management of health humanitarian assistance and use of resources [3] (Table).

Table. Short-term effects of major disasters

Effect	Earthquakes	High winds (without flooding)	Tidal waves/flash floods	Slow-onset floods	Landslides	Volcanoes/ Lahars
Deaths ^a	Many	Few	Many	Few	Many	Many
Severe injuries requiring extensive treatment	Many	Moderate	Few	Few	Few	Few
Increased risk of communicable diseases	Potential risk following all major disasters (Probability rising with overcrowding and deteriorating sanitation)					
Damage to health facilities	Severe (structure and equipment)	Severe	Severe but localized	Severe (equipment only)	Severe but localized	Severe (structure and equipment)
Damage to water systems	Severe	Light	Severe	Light	Severe but localized	Severe
Food shortage	Rare (may occur due to economic and logistic factors)		Common	Common	Rare	Rare
Major population movements	Rare (may occur in heavily damaged urban areas)			Common (generally limited)		

^aPotential lethal impact in absence of preventive measures.

In summary – review of recent literature has shown that the public health consequences of natural disasters are complex. Disasters directly impact the health of the population resulting in physical trauma, acute disease and emotional trauma. In addition, disasters may increase the morbidity and mortality associated with chronic disease and infectious disease through the impact on the health care system.

REFERENCES

1. Brown D.W., Youn S.L., Engelgau M.M., Mensah G.A. Evidence-based approach for disaster preparedness authorities to inform the contents of repositories for prescription medications for chronic disease management and control. *Prehospital and Disaster Medicine* 2008; 447-457.
2. Catherine H., Skinner W., The earth, source of health and hazards: an introduction to medical geology. *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* 2007; 177-213.
3. Control the risk of disease during storms, floods and other natural disasters <http://www.health.qld.gov.au>. Update: 1 February 2011.
4. Disasters Protecting the Public Health. Scientific Publication No.575; Pan American Health Organization. World Health Organization: 2000; 1-111.
5. Isiah M.Jr., Shannon M. Disaster preparedness for the elderly: an analysis of international literature using symbolic interactionist perspective. *The Journal of Aging in Emerging Economies* 2010; 79-92.
6. Lala M.K., Lala K.R. Health after disaster. *Indian Journal of Community Medicine* 2006; 31 (3): 123-128.
7. Nick G.A., Savoia E., Elqura L., Crowther M.S., Cohen B., Leary M., Wright T., Auerbach J., Koh H.K. Emergency preparedness for vulnerable populations: people with special health-care needs. *Public Health Rep.* 2009; 124(2): 338-343.
8. Peleg K. Harefuah. Disasters and emergency situations: what have we learned from the past to prepare for the future? 2010; 149(7):410-2, 483.
9. Post-disaster health woes plague New Orleans: study. <http://www.physorg.com/news/2011-04-post-disaster-health-woes-plague-orleans.html>. Update April 3, 2011.
10. Rockenschaub G., Pukkila J. Profili M.C. Towards health security. World Health Organization: 2007.
11. Shoaf K.I. Public health impact of disasters. *Australian Journal of emergency management.* 2000; 58-67.
12. Types of Disasters and Their Consequences; American Public Health Association; Posted: 09/26/2005; <http://www.medscape.com/viewarticle/513258>
13. Watson J.T., Gayer M., Connolly M.A. Epidemics

after Natural Disasters. *Emerging Infectious Diseases.* 2007; 13: 1.

SUMMARY

DISASTERS AND THEIR CONSEQUENCES FOR PUBLIC HEALTH

Giorgadze T., Maisuradze I., Japaridze A., Utiashvili Z., Abesadze G.

Tbilisi State Medical University, Training Center of Emergency Medical Response and Management, established at Department of Emergency Coordination and Regimen of the Ministry of Labor, health and Social Affairs of Georgia

Humanitarian emergencies, including natural and human-made disasters, conflicts and complex emergencies, constitute what has traditionally been considered the main threat to health security worldwide. Each year millions of people are affected by natural and man-made disasters around the world. Tornados, hurricanes, heavy rains and earthquakes resulted in tens of thousands of deaths and many more affected. Indeed, disasters would not be disastrous if it were not for their effect on the human population. Links between the natural environment and human health have been suggested for centuries. Disasters throughout history have had significant impact on the numbers, health status and life style of populations. It induce: Deaths, Severe injuries, requiring extensive treatments, Increased risk of communicable diseases, Damage to the health facilities, Damage to the water systems, Food shortage, Population movements.

The authors focused on the natural disasters, caused by natural forces rather than by acts associated with human behavior and that affect a large population in a widespread geographic region. Describing the general effects of disasters on health, it does not pretend to cover every contingency.

Review of recent literature on humanitarian emergencies has shown that the public health consequences of natural disasters are complex. Disasters directly impact the health of the population resulting in physical trauma, acute disease and emotional trauma. In addition, disasters may increase the morbidity and mortality associated with chronic disease and infectious disease through the impact on the health care system.

Key words: Humanitarian emergencies, health security, impact on life style, health humanitarian assistance.

РЕЗЮМЕ

КАТАСТРОФЫ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

გიორგაძე თ.გ., მაისურაძე ი.გ., ჯაპარიძე ა.ა.,
უტიაშვილი ზ.ე., აბესაძე გ.გ.

Тбилисский государственный медицинский университет, Учебный центр неотложной медицинской помощи и управления при чрезвычайных ситуациях; департамент по управлению и координации чрезвычайными ситуациями; Министерство труда здравоохранения и социальной защиты Грузии

Гуманитарные катастрофы, включая стихийные и антропогенные бедствия, конфликты и сложные чрезвычайные ситуации, традиционно считаются основной угрозой для безопасности здоровья населения. Во всем мире, каждый год в результате природных или техногенных катастроф погибают или страдают миллионы людей. Торнадо, ураганы, ливни и землетрясения влекут за собой многочисленные человеческие жертвы. Катастрофические последствия стихийных бедствий обусловлены их влиянием на здоровье населения. История развития человеческого общества тесно связана со стихийными бедствиями; на протяжении всей истории они значимо влияли на численность, состояние здоровья и образ жизни населения, являясь причиной тяжелых травм, развития инфекционных заболеваний, повреждения медицинских учреждений и системы водоснабжения, перемещения населения.

Целью настоящего обзора явилось описание последствий природных катастроф на здоровье населения. Описывая общие последствия стихийных бедствий, обзор не претендует охватить все детали чрезвычайных ситуаций.

Анализ современной литературы выявил, что последствия природных катастроф для общественного здоровья носят комплексный характер. Стихийные бедствия непосредственно сказываются на здоровье населения вызывая физические и эмоциональные травмы, острые заболевания; сопровождаются увеличением числа заболеваемости и смертности.

რეზიუმე

კატასტროფები და მათი შედეგების გავლენა საზოგადოებრივ ჯანმრთელობაზე

თ. გიორგაძე, ი. მაისურაძე, ა. ჯაფარიძე, ზ. უტიაშვილი, გ. აბესაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საგანგებო სიტუაციებზე სამედიცინო რეაგირებისა და მართვის სასწავლო ცენტრი; საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს საგანგებო სიტუაციების კოორდინაციისა და რეჟიმის დეპარტამენტი

ტრადიციულად მოსახლეობის ჯანმრთელობის უსაფრთხოების ძირითად საშიშროებად კონფლიქტები, რთული საგანგებო სიტუაციები, სტიქიური და ანთროპოგენული ხასიათის ჰუმანიტარული კატასტროფები მოიაზრება. მთელ მსოფლიოში ყოველწლიურად მილიონობით ადამიანი ზარალდება სტიქიური უბედურების შედეგად. ტორნადო, ქარიშხალი, წარდენა და მიწისძვრები მრავალრიცხოვანი მსხვერპლით სრულდება. ბუნებრივი მოვლენების კატასტროფული შედეგები საზოგადოებრივ ჯანმრთელობასა და უსაფრთხოებაზე მათი ზემოქმედებითაა განპირობებული. იწვევს სიკვდილიანობას, ტრამეებს, ინფექციური დაავადებებს, სამკურნალო დაწესებულებებისა და წყალ-მომარაგების სისტემის დაზიანებებს, სურსათის დეფიციტსა და მოსახლეობის გადაადგილებას.

წარმოდგენილი მიმოხილვის მიზანია ბუნებრივი ძალებით განპირობებული კატასტროფების მოსახლეობის ჯანმრთელობაზე გავლენის ზოგადი შედეგების აღწერა. აღნიშნული თემის გარშემო არსებული ლიტერატურის მიმოხილვამ გამოავლინა საზოგადოებრივ ჯანმრთელობაზე ბუნებრივი კატასტროფების ზოგადი ეფექტების კომპლექსური ზემოქმედების ხასიათი.

სტიქიური მოვლენები იწვევს ფიზიკურ და ემოციურ ტრამეებს, ამავდროულად ქრონიკული და ინფექციური დაავადებებით განპირობებული დაავადებებისა და სიკვდილიანობის რიცხვის მატების მიზეზს წარმოადგენს.

INFLUENCE OF TETRAPEPTIDE ON CHROMATIN THERMOSTABILITY

Monaselidze J., Gorgoshidze M., Jokhadze T., Gaiozishvili M., Lezhava T.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Today it is known that hierarchial dynamic structure of chromatin determines its accessibility for transcription, which plays an important role in protein synthesis rate. As far as part of heterochromatin with aging is less accessible for transcription increases together with relative decrease of euchromatin, influence of short peptides which is specifically bind to rare sequences of DNA and change its stability can by an important regulation mechanism of gene transcription. It is determined that the 30 nm fiber structure of chromatin is capable to undergo inversible conformational transitions under influence of endogenous and exogenous factors. For example, 10 nm and 5 nm filaments may be formed at activation of transcription of chromatin fiber, and transcription termination is connected to condensation of fibers into a more compact structure decreasing its linear sizes as much as about 10 times [5,11,12]. The internucleosomal sites of chromatin fibers are linked with architect proteins and H1 histones [13,14], which, on the one hand, protect DNA from damage, and, on the other hand, they ensure accessibility of DNA for protein synthesis when they interact with chaperons and other inductors of transcription [3,12].

Some of the substances capable to bind with DNA are short peptides synthesized at Sankt-Petersburg Institute of Bio-regulation and Herontology [1,2,6-8,10], mechanisms of this process are not studied well so far. Hence, the aim of our work is the study of the tetrapeptide Ala-Glu-Asp-Leu influence on nucleosomal DNA.

Material and methods. Hepatocytes were extracted from liver of random bred white rats at the age of 2-3 months and with weight 50-60 g. After perfusion, livers were processed in 20 ml solution A (75 ml NaCl, 24 mM Na-EDTA, 5 mM NaSO₄, 1.0 mM PMSE, pH 7.8). Then the tissue was homogenized in the Porter-Elvehjen tissue homogenizer and filtered in nylon net. Sediments of hepatocytes were obtained with the centrifuge K-24, at 150g, for 5 min. Nuclei were extracted from the hepaticytes by incubation of the sediment for 5 min in 10x volume of solution A containing 1% Triton-100X. Then the obtained suspension was centrifuged several times at 150g for 3 min. The fresh nuclear sediment was resuspenshened in 0.2 mM EDTA and lysed on Votrex for obtaining of chromatin and after that the nuclei were lysed on Vortex-2 for 8 hours at 1-4 °C, and centrifuged at 10,000 g for 15 min. The supernatant containing soluble chromatin was dialyzed against 0.2 mM EDTA, pH 7.6 with and without Na-citrate. After dialysis, bronchogen was added into the soluble chromatin with ratio R=protein/DNA≈1.0, so that to obtain the following ratios: r=0.001, 0.0025, 0.006, 0.013, and 0.017 mole bronchogen

per mole DNA b.p. Measurements were carried out with a scanning differential microcalorimeter (DSC) designed to study complex biological systems. The microcalorimeter sensitivity was 0.1 μW, volume of the measuring cell was 0.2 ml, scanning rate was 0.75°C/min, and measurement interval was 20-105°C [9].

Results and their discussion. Fig. 1 presents heat absorption curves in the process of heating of soluble chromatin with and without presence of the bronchogen peptide at different ionic forces of solution. It is demonstrated that the melting process has three stages in both cases. Increase of the ionic force has different effect on transition stages. Namely, transition stage I that covers the temperature range 35-65 °C is shifted to higher temperatures 51-61.5 °C, the weakly expressed transition stage II at $T_m=68^\circ\text{C}$ does not change, and transition stage III at $T_m=77^\circ\text{C}$ is shifted to lower temperatures by about 2.0 °C. Apart of this, intensity of stage III is increased at about 12% at the expense of decrease of melting enthalpy of stage I at increase of Na-citrate concentration from 0 to 4.0 mM.

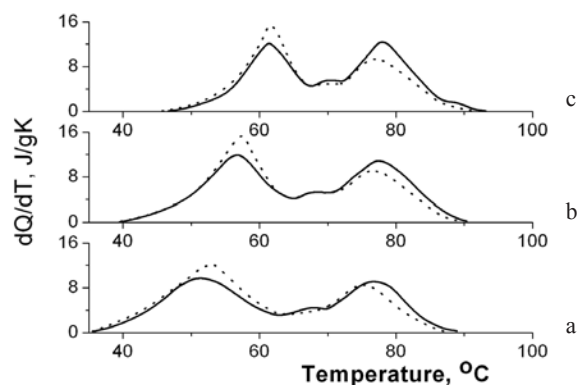


Fig. 1 (a-c). Dependence of heat absorption (dQ/dT , J/gK) on temperature of white rat liver chromatin at presence of bronchogen $r = 0.013$, recalculated per dry biomass; a – without citrate, b – with 1.0 mM citrate, c – with 4.0 mM citrate. The solution contained 0.25 mM Na-EDTA. Samples were treated and not treated _____ with bronchogen.

The summary melting enthalpy (ΔH_m) of soluble chromatin treated and not treated with bronchogen peptide coincide with each other within the experimental error, and equals 6.6 ± 0.6 cal per gram dry biomass, or 14.0 ± 1.5 cal per gram DNA recalculated for one gram DNA. Presence of the peptide changed melting curve profiles, which is connected to redistribution of heat between transition stages III and I. In particular, ΔH_m of stage III decreases by ~15% with

simultaneous increase of intensity of stage I by the same value. At this, T_m of stage III decreases from 1.5 °C to 2.0 °C depending on dose of the added bronchogen peptide. On the contrary, T_m of stage I decreases by 1.0°C in the absence of citrate buffer, and it does not change at increase of ionic force of the solution. It should be noted that increase of r from 0.001 to 0.0065 did not have any influence neither on calorimetric curves not melting parameters T_m and ΔH_m , but it changed them a little at $r \geq 0.015$, where r is molar ratio of bronchogen on mole DNA b.p.

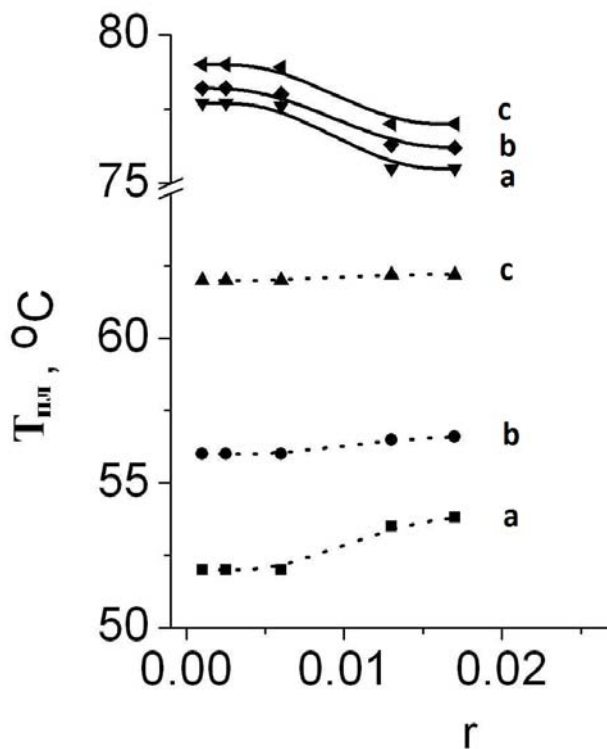


Fig. 2. Dependence of melting temperatures of particular domains (I, III) of chromatin transition stages on r where r quantity of bronchogen per DNA b.p. Dashed lines correspond to transition I, and the solid lines correspond to transition III

According to the previous data, melting process has three stages in case of soluble core chromatin, i.e. where nucleosomas do not interact with each other. Stage I includes about 52% of the total hypochromic effect reflecting melting of internucleosomal free DNA with maximum at about 51°C. The second transition stage – minor peak with maximum at about 68°C – is connected to melting of DNA sites located at the ends of nucleosomal core, and the third transition stage – major peak with maximum at about 78°C – is connected to melting of core nucleosomal DNA. Increase of Na-phosphate concentration from 0 to 5.0 mM leads to redistribution of hyperchromicity between transition stages and equals about 30%, 25% and 45% for transitions I, II, and III, respectively. Similar redistribution of hyperchromicity was observed in case when H1 histone is added to the core chromatin.

Our data are in a good agreement with the abovementioned results. This coincidence directly show that the ~15% decrease of enthalpy of transition stage III and increase of enthalpy of transition stage I by the same value when bronchogen peptide is added to the solution demonstrates that bronchogen causes unfolding of the nucleosomal cores. As a result of this unfolding, one part of the core DNA (about 15%) melts as “naked” or weakly protected from H1 histone internucleosomal DNA at 52.5°C, 57°C and 62°C with increase of the ionic force. Decrease of thermostability of transition stage III by 2°C at presence of bronchogen shows that partial unfolding of the nucleosomal core initiated by bronchogen causes decrease of thermostability, which does not depend on Na-citrate concentration in the range from 0 to 4.0 mM. As for the increase of T_m of transition stage I by 1.5 °C caused by binding of tetrapeptides with rare sequences of DNA duplex free from H1, this stage depends on Na-citrate concentration. This suggestion about increase of T_m is supported by the published data [1] which demonstrate that the tetrapeptide binds to rare sequences of DNA in diluted solutions with low ionic force and increases melting temperature by some degrees. So, we suggest that the tetrapeptide is capable to unfold nucleosomas, which increases accessibility of DNA for matrix synthesis activation, and hence it helps initiation of protein synthesis.

REFERENCES

1. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects *Biogerontology* 2010; 11: 139-149.
2. Anisimov V.N, Khavinson V.Kh, Mikhailova O.N. *Biogerontology In Russia: from past to future. Biogerontology* 2011; 12: 47- 60.
3. Adkins M., and Tyler J. The histone chaperone Asf1p mediates global chromatin disassembly in vivo. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 52069-52074.
4. Barboro P., Pasini A., Parodi S. Et al. Chromatin changes in Cell Transformation: progressive Unfolding of the Higher - order structure During the Evolution of Rat Hepatocyte Nodules. *A Differential Scanning Calorimetry Study. Biophysical Journal* 1993; 65: 1690-1699.
5. Hansen J.C. Conformational dynamics of the chromatin fiber in solution determination, mechanisms and function. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2002; 31: 361-395.
6. Khavinson V.Kh., Egorova V.V., Timofeeva N.M. et al. Effect of Vilon and Epithalon on glucose and glycine absorption in various regions of small intestine in aged rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2002; 133: 494-496.
7. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R. et al. Peptide Epithalon activates chromatin at the old age. *Neuroendocrinol. Lett.* 2003; 24: 329-333.
8. Lezhava T.A., Khavinson V.Kh., Monaselidze J.R. et al. Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people. *Biogerontology* 2004; 5: 73-79.
9. Monaselidze J., Abuladze M., Asatiani N. et al. Characterization of Chromium-induced Apoptosis in Cultured

Mammalian Cells. A Different Scanning Calorimetry Study Thermochemia Acta 2006; 441: 8-15.
10. Monaselidze J., Khavinson V., Gorgoshidze M. et al. Effect of the peptide bronchogen (Ala-Asp-Glu-Leu) on DNA thermostability. Bull. Exp. Biol. Med. 2011; 150: 375 -377.
11. Sapojnicova N., Thorme A., Myers F. et al. The chromatin of active genes is not in a permanently open conformation. J. Mol. Biol. 2009; 386: 290-299.

12. Studitsky V., Walter W., Kireeva M. Et al. Chromatin remodeling by RNA polymerases. Trends Biochem. Sci. 2004; 29: 127-135.
13. Wang X., He C., Moore S.C., Ausio J. Effects of histone acetylation on the solubility and folding of the chromatin fiber. J. Biol. Chem. 2001; 276: 12764-12768.
14. Wolffe A. Chromatin structure and function. 3rd ed. Academic Press: San Diego, Calif. 1998.

SUMMARY

INFLUENCE OF TETRAPEPTIDE ON CHROMATIN THERMOSTABILITY

Monaselidze J., Gorgoshidze M., Jokhadze T., Gaiozishvili M., Lezhava T.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

It is known that short peptides are capable to interact with DNA, as a result of changes in particular gene expression. In the given work, influence of Ala-Asp-Glu-Leu peptide on thermostability of white rat liver chromatin, in which H1 histone and non-histone proteins are depleted, have been studied. It was shown that in 10 nm chromatin filaments, in which nucleosomas do not interact, the tetrapeptide unfolds

the nucleosomal nucleus (core) and this causes release of about 15% of core DNA that melts in the melting temperature range of internucleosomal linker DNA. Thus, the studied tetrapeptide can increase accessibility of DNA for transcription.

Key words: bromchogen (Ala-Asp-Glu-Leu peptide), DNA, nucleosoma, melting, chromatin.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА НА ТЕРМОДИНАМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ ХРОМАТИНА

Монаселидзе Дж.Р., Горгошидзе М.З., Джохадзе Т.А., Гаиозишвили М., Лежава Т.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Известно, что короткие пептиды способны взаимодействовать с ДНК, в результате чего изменяется экспрессия генов. В данной работе на материале печени белых крыс изучено влияние различных концентраций тетрапептида Ala-Glu-Asp-Leu на термостабильность хроматина, обедненного гистонем H1 и негистоновыми белками. Показано, что тетрапептид развора-

чивает нуклеосомное ядро (кор), состоящее из 10 нм филамента хроматина, в результате чего высвобождается около 15% корового ДНК, которая плавится в области температур межнуклеосомной линкерной ДНК. Таким образом, изученный тетрапептид может способствовать увеличению доступности ДНК для транскрипции.

რეზიუმე

ტეტრაპეპტიდის გავლენა ქრომატინის თერმოსტაბილურობაზე

ჯ. მინასელიძე, მ. გორგოშიძე, თ. ჯოხაძე, მ. გაიოზიშვილი, თ. ლეჟავა

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ცნობილია, რომ ზოგიერთ პეპტიდებს შეუძლია ურთიერთქმედება დნმ-თან, რის შედეგადაც იცვლება გენების ექსპრესია. მოცემულ ნაშრომში თეთრი თაგვების ღვიძლის ნიმუშებზე შესწავლილია Ala-Glu-Asp-Leu ტეტრაპეპტიდის სხვადასხვა კონცენტრაციის მოქმედება იმ ქრომატინის თერმოსტაბილურობაზე, რომელშიც შემცირებულია H1 ჰისტონებისა და არაჰისტონური ცილების რაოდენობა. ნაჩვენებია, რომ ტეტრა-

პეპტიდი ხსნის ნუკლეოსომის ბირთვის, რომელიც შედგება ქრომატინის 10 ნმ ფიბრილისგან, რის შედეგადაც ხდება ბირთვის დნმ-ის დაახლოებით 15%-ის გამოთავისუფლება, რომლის დენატურაცია ხდება ნუკლეოსომათაშორისი ლინკერული დნმ-ის დენატურაციის ტემპერატურულ უბანში. ამრიგად, შესწავლილ ტეტრაპეპტიდს შეუძლია ხელი შეუწყოს დნმ-ზე წვდომის გაზრდას ტრანსკრიპციისთვის.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ И РЕАКЦИИ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС, КОТОРЫЕ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОДВЕРГАЛИСЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Квачадзе И.Д., Ткешелашвили Б.Д., Бекая Г.Л.

*Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

В ранее опубликованной нами работе касательно поведения крыс, подвергшихся в неонатальном периоде длительной дексаметазоновой терапии, в открытом поле [4], было показано, что уменьшение двигательной активности животных и количества пересеченных секторов в открытом поле статистически с высокой достоверностью наблюдается лишь в группе животных, которым в течение четырех дней в неонатальном периоде вводили дексаметазон. В то же время, другой группе животных, которым также вводили дексаметазон в тех же дозах, но при этом добавочно вводили инъекцию L-аргинина, поведение в открытом поле ничем не отличалось от интактных животных или животных, которым в качестве контроля вводили физиологический раствор. Вышеизложенное позволяет сделать однозначный вывод, что именно дефицит оксида азота в раннем неонатальном периоде, возникающий в результате введения дексаметазона, приводит к выявленным нами нарушениям поведения животных.

Опираясь на эти данные мы посчитали необходимым в тех же исходных экспериментальных условиях провести исследование поведения животных на проявление состояния тревожности и реализацию реакции пассивного избегания.

Материал и методы. *Общий дизайн экспериментов.* Из потомства 20 беременных крыс для исследования были отобраны четыре группы новорожденных самцов (по 6 животных в каждой группе). I группа была интактной, II составили животные, которым делали инъекцию физиологического раствора, III группа – животные, которым делали инъекцию дексаметазона и IV группа – животные, которым вместе с дексаметазоном вводили инъекцию и L-аргинина.

Инъекция указанных препаратов и физиологического раствора производилась ежедневно с третьего по шестой день после рождения, т.е. в течение четырех дней. Инъекцию дексаметазона осуществляли в убывающих дозах: 0,5, 0,25, 0,125 и 0,05 мг/кг. IV группе совместно с указанными дозами дексаметазона вводили также инъекцию L-аргинина в дозе 500 мг/кг. Объем физиологического раствора, вводимого II группе животных, был аналогичен объему жидкости, вводимому IV группе при инъекции дексаметазона и L-аргинина.

Тесты в плюс-лабиринте на всех группах животных проводили с 80-го дня после рождения. За один час до тестирования животные помещались в спокойное, слабо освещенное место и никаких манипуляций им не проводилось. Аналогично было и в случае тестирования в камере пассивного избегания спустя 20 дней после тестирования в плюс-лабиринте.

Статистическая достоверность полученных результатов и разницы между ними оценивалась по критерию Стьюдента. Минимальным уровнем достоверности был принят $p < 0,05$.

Тестирование в плюс-лабиринте.

Проведение тестирования животных в приподнятом над полом плюс-лабиринте за последние годы стало достаточно популярным. В психофармакологических исследованиях этот метод считается наиболее адекватным и специфическим тестом, когда необходимо моделирование состояния тревожности. Суть теста в том, что помещенная в незнакомую обстановку крыса намного больше времени проводит в закрытом пространстве, чем в открытом. Плюс-лабиринт представляет собой 4-рукавную, приподнятую над полом на 30-50 см установку, два рукава которой имеют затемненные стенки (закрытые рукава), а другие два таких стенок не имеют (открытые рукава). На самом деле «закрытые рукава» сверху открыты и это позволяет наблюдать за поведением животных, но затемненные стенки в достаточной степени создают восприятие закрытости.

Использование такой конструкции для оценки состояния тревожности опирается на действие тех же природных стимулов, которые могут и у людей вызвать состояние тревожности. Считается, что поведение крыс в плюс-лабиринте обуславливается балансом двух факторов – природного страха (неофобия в открытом пространстве) и стремлением животного к исследованию незнакомой ситуации, что так характерно для грызунов.

Традиционно, основным показателем уровня тревожности рассматривают количество выходов и время нахождения в открытых рукавах лабиринта. Оценивают также отношение этих показателей для открытых и закрытых рукавов. Чтоб избежать возможных артефактов иногда берут процентную оценку отношения

количества выходов (и/или времени нахождения) в открытые рукава к общему количеству выходов. Вместе с этим, общее количество выходов как в открытые, так и закрытые рукава отражает также уровень общей двигательной активности [1].

Анализ условного рефлекса на пассивное избегание.
Выработка условного рефлекса на пассивное избегание производилось по частично модифицированной методике Буреша. Экспериментальная установка состояла из двух (светлой и темной) равновеликих (35x35x45см) камер, с электрофицированным полом. Камеры поделены перегородкой, в которой проделано отверстие малого диаметра. Животное помещается в светлой камере хвостом в сторону перегородки. В течение 5 минут регистрируется время нахождения животного в той или иной камере и латентный период, необходимый для перехода в темную камеру, в которой возможно электрическое раздражение животного, пока оно не вернется в светлую камеру (обучение).

Таблица 1. Время нахождения животных в закрытых и открытых ветвях плюс-лабиринта и в его центральной части (в секундах, $M \pm SD$)

Группа животных	Открытые ветви	Закрытые ветви	Центральная часть
Интактные	48±14	130±9,7	126±18,9
Иньекции физ. раствора	39±6,4	161±8,6	120±22,4
Иньекции дексаметазона	33±9,2	226±24,5	52±15,6
Иньекции дексаметазона и L-аргинина	36±9,9	170±23,7	132±19,8

В процессе выработки условного рефлекса на пассивное избегание, что, как уже отмечалось, проводилось согласно частично модифицированной методике Буреша, поведение всех групп животных практически не отличалось друг от друга ни по латентному периоду перехода в светлый отсек камеры и ни по времени, которое они затратили

С 24-часовой задержкой проводился повторный тест на выполнение условного рефлекса и сопоставление латентного периода перехода в темную камеру с таковым у контрольных животных, которые не получали электрическое раздражение.

Результаты и их обсуждение. Животные всех групп тестирование в плюс-лабиринте проходили однократно и на тест им было выделено всего 5 минут.

Оказалось, что животные практически всех групп затратили, в среднем, одинаковое время на обследование открытых рукавов лабиринта, однако, что касается закрытых рукавов, то в этом случае животные прошедшие дексаметазонотерапию, по сравнению с животными всех остальных групп, затратили намного больше времени. Соответственно, настолько же меньше времени они находились в центральной части лабиринта. Количественные данные проведенных наблюдений приведены в таблице 1.

находясь в светлом или темном отсеках камеры. Сколь-либо заметной разницы по активности их поведения в указанных отсеках камеры отмечено не было. Эти опыты проводились спустя 20 дней после проведения тестов в плюс-лабиринте. Количественные данные проведенных замеров приведены в таблице 2.

Таблица 2. Временные показатели, полученные при тестировании животных в камере пассивного избегания (в секундах, $M \pm SD$)

Группа животных	Латентный период перехода в светлый отсек	Общее время нахождения в светлом отсеке	Общее время нахождения в темном отсеке
Интактные	75±20,2	70±10,8	222±16,8
Иньекции физ. раствора	73±26,5	68±9,6	214±11,4
Иньекции дексаметазона	88±22,8	79±15,5	235±17,8
Иньекции дексаметазона и L-аргинина	79±19,8	72±13,9	230±20,5

Мы уже отмечали ранее [4], что наиболее важной отправной точкой нашего исследования было то, что дексаметазон является не только глюкокортикоидом, но и хорошо выраженным ингибитором, по крайней мере, двух изоформ синтазы оксида азота – эндотелиальной и индуцибельной. В указанной же работе обсуждалась и адекватность используемой нами экспериментальной модели, поэтому возвращаться к данному вопросу, видимо, не является целесообразным. Однако,

на наш взгляд, имеет смысл несколько остановиться на роли оксида азота в формировании поведенческих актов. Известно, что под влиянием оксида азота в организме понижается продукция стресс гормонов [3]. Поэтому ингибирование его синтеза (например, дексаметазоном) может привести к снижению устойчивости к стресс-факторам и изменению адаптивных свойств организма. Введение же экзогенных доноров может существенно скорректировать указанные нару-

шения. Установлено, что увеличение продукции оксида азота происходит при действии кратковременных или умеренных стрессоров, в то время как длительное воздействие может привести к обратному эффекту – снижению его продукции [2]. Можно утверждать, что полученные в наших опытах результаты в той или иной степени находятся в согласии с приведенными выше соображениями. Дефицит оксида азота в раннем неонатальном периоде, вызванный в наших опытах введением дексаметазона, привел к статистически достоверному повышению уровня тревожности у животных. Схожие данные получены и в работе [5]. Мы полагаем, что в данном случае можно однозначно утверждать именно о дефиците оксида азота, а не о другом возможном эффекте дексаметазона, так как в группе животных, которым наряду с дексаметазоном вводили и L-аргинин (донор оксида азота), изменений уровня тревожности, по сравнению с контролем, не выявлено. Иначе говоря, наши опыты показывают, что оксид азота играет значительную роль в регулировании уровня тревожности.

Касательно участия оксида азота в выработке условного рефлекса на пассивное избегание, сведения в литературе достаточно противоречивы. Имеются данные [6], согласно которым ингибирование синтазы оксида азота нитро-L-аргинин-метил эстером вызывает изменение поведения крыс в камере пассивного избегания, а затем введение L-аргинина восстанавливает нормальное поведение. Наряду с этим, в работе венгерских исследователей [7], на основе опытов по выработке условной реакции пассивного избегания, постулируется, что оксид азота способствует процессу обучения лишь в условиях экзогенного введения L-аргинина, а в нормальных условиях вовсе не вовлечен в эти процессы. Результаты наших опытов выявили лишь определенную тенденцию, (хотя статистической достоверности не было получено) касательно участия оксида азота в процессах выработки условного рефлекса на пассивное избегание. Здесь, видимо, многое зависит от времени введения донора оксида азота – если это происходит в период консолидации процесса, результат будет один, а если позже – то другой. Так или иначе, но статистически достоверных результатов по изменению поведения животных в камере пассивного избегания в наших опытах не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буреш Я., Бурешова О. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991: 399.
2. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. 18-ый съезд физиологического общества им. И.П. Павлова. Тез. докл. Казань: 2001; 204.
3. Салей А.П., Рецкий М.И. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения. Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация. 2003; 1: 75-80.
4. Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Квачадзе И.Д., Бекая Г.Л. Возможная роль оксида азота в задержке прибавки массы новорожденных, вызванной длительной терапией дексаметазоном (экспериментальное исследование). Georgian Medical News 2011; 191(2): 49-53.
5. Nakashima MN, Ajiki K., Nakashima K, Takahashi M. Possible role of nitric oxide in anxiety following transient cerebral ischemia in mice. J. Pharmacol Sci. 2003; 91(1): 47-52.
6. Petrovicky P., Barcal J., Myslivecek J. Nitric oxide synthase (NADPH-diaphorase) content in brain neurons of neonatal rats after inhibitory learning and intervention into nitric oxide metabolism. Neuroscience 1999; 89(4): 1151-1157.
7. Telegdy G., Kokavszky R. The role of nitric oxide in passive avoidance learning. Neuropharmacology 1997; 36(11-12): 1583-1687.

SUMMARY

STUDY OF ANXIETY LEVEL AND PASSIVE AVOIDANCE RESPONSE IN RATS THAT IN NEONATAL PERIOD UNDERGO THE PROLONGED DEXAMETHASONE TREATMENT

Sinauridze O., Gongadze N., Kvachadze I., Tke-shelashvili B., Bekaia G.

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy; Tbilisi State Medical University, Georgia

The decrease in locomotor activity and the number of crossed sectors in open field, has been shown in the group of animals, which for four days in the neonatal period received dexamethasone treatment. Based on these data we decided in the same experimental conditions to study the animals' state of anxiety and the behavior in passive avoidance chamber.

The newborn male pups were divided on four groups. The first group was left intact, the pups of the second group were injected by saline, the third group - by dexamethasone and the fourth group – with combination of dexamethasone and L-arginine.

The received results show, that deficiency of nitric oxide in the early neonatal period caused by administration of dexamethasone led to statistically significant increase of anxiety level, but statistically significant changes in their behavior in a passive avoidance chamber was not observed.

Key words: dexamethasone treatment, neonatal period, state of anxiety, passive avoidance testing.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ И РЕАКЦИИ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС, КОТОРЫЕ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОДВЕРГАЛИСЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Синауридзе О.Д., Гонгадзе Н.В., Квачадзе И.Д., Ткешелашвили Б.Д., Бекая Г.Л.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В опытах с использованием открытого поля было показано, что уменьшение двигательной активности животных и количества пересеченных секторов статистически достоверно наблюдается в группе животных, которым в течение четырех дней в неонатальном периоде вводили дексаметазон. Опираясь на эти данные, мы посчитали необходимым в тех же исходных экспериментальных условиях провести исследование поведения животных на проявление состояния тревожности и реализацию реакции пассивного избегания.

Для исследования были отобраны четыре группы новорожденных самцов из потомства беременных крыс. I группа была оставлена интактной, II составили животные, которым вводили инъекцию физиологического раствора, III группа – животные, которым вводили инъекцию дексаметазона и IV группа – животные, которым наряду с дексаметазоном вводили инъекцию L-аргинина.

Оказалось, что дефицит оксида азота в раннем неонатальном периоде, вызванный введением дексаметазона, ведет к статистически достоверному повышению уровня тревожности у животных, однако достоверных результатов по изменению их поведения в камере пассивного избегания получено не было.

რეზიუმე

შფოთვის დონის და პასიური განრიდების რეაქციის განხორციელების შესწავლა ვირთაგვებში, რომლებმაც ნეონატალურ პერიოდში დექსამეტაზონით ხანგრძლივი მკურნალობა გაიარეს

ო. სინაურიძე, ნ. გონგაძე, ი. კვაჭაძე, ბ. ტყეშელაშვილი, გ. ბეკაია

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ვირთაგვებზე ღია ველის მეთოდით ჩატარებული კვლევის მეშვეობით დადგინდა, რომ ცხოველთა ჯგუფში, რომელმაც ნეონატალურ პერიოდში დექსამეტაზონით ოთხდღიანი მკურნალობა გაიარა, გამოავლინდა გადაკვეთილი სექტორების რაოდენობისა და, ზოგადად, მოძრაობითი აქტიურობის შემცირება. ამ მონაცემების საფუძველზე და იგივე საწყის ექსპერიმენტულ პირობებში ჩვენ მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა ცხოველთა შფოთვის დონე და პასიური განრიდების რეაქციის განხორციელება.

მაკე ვირთაგვების ნაყარიდან შეირჩა ახალშობილ მამრთა ოთხი ჯგუფი. პირველი ჯგუფი წარმოადგენდა ინტაქტურ ცხოველებს, მეორე ჯგუფს გაუკეთდა ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექცია, მესამეს – დექსამეტაზონის, ხოლო მეოთხეს დექსამეტაზონთან ერთად უკეთდებოდა L-არგინინის ინექცია.

დადგინდა, რომ ადრეულ ნეონატალურ პერიოდში დექსამეტაზონით გამოწვეულმა აზოტის ოქსიდის დეფიციტმა სტატისტიკურად სარწმუნოდ აამაღლა ცხოველთა შფოთვის დონე, ხოლო პასიური განრიდების რეაქციის განხორციელებაში სარწმუნო ცვლილებები არ გამოიწვია.

ЭФФЕКТ ЭКЗОГЕННОГО КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-СВЯЗАННОГО ПЕПТИДА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Сухишвили Е.В., Бекая Г.Л., Квачадзе И.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия*

У определенных видов животных (в том числе и у человека) системное артериальное давление в процессе гестации снижается [3,13]. Процесс снижения обычно прогрессирует и у неанестезированных, нормотензивных крыс и своего максимума достигает в последнюю неделю гестации [12,17,18].

Высказано предположение, что отмеченное снижение системного артериального давления (САД) обусловлено снижением чувствительности кровеносных сосудов к вазопрессорным агентам [4,9]. Есть и другое соображение – снижение системного артериального давления, а точнее амплитуда снижения, находится в непосредственной зависимости от количества и размеров зародышей. Т.е. имеется в виду, что единая система плод-плацента играет значительную роль в регуляции сосудистого тонуса и САД матери [2].

Механизм снижения сосудистой реактивности к вазопрессорным агентам в процессе гестации до конца не выяснен. Одно из объяснений этого феномена, которое можно найти в соответствующей литературе, это повышение продукции оксида азота, что ставит в доминирующее положение вазодилатацию и подавляет чувствительность сосудов беременных крыс к ангиотензину-II [8,14]. Есть также достаточно обоснованное предположение, что процессы гестации и родов в организме протекают под непосредственным контролем центральных пептидергических механизмов [1,7,10]. Этими авторами были исследованы те основные механизмы, которые на различных этапах гестации регулируют сократительную активность матки человека и животных. Основное внимание авторы уделили нейропептидам и в результате исследований было установлено, что центральные пептидергические системы играют значимую роль в регуляции процессов сокращения и релаксации миомерия. Оказалось, что помимо таких хорошо известных регулирующих факторов, как половые стероиды, катехоламины, окситоцин и простагландины, в процессах гестации и родов участвуют также и вещества пептидергической природы. Одним из таких веществ является кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP). Его ингибирующее действие на контрактильную активность миомерия уже давно и хорошо установленный факт [15,16]. Установлено, что такое действие кальцитонин-ген-связанного пептида оказывает противодействие факторам, стимулирующим контрак-

тильную активность, чем обеспечивается превенция преждевременных родов. Вместе с тем, имеющее место во время родов подавление этого эффекта CGRP, способствует полной активации миомерия стимулирующими факторами.

Исходя из вышесказанного, мы посчитали целесообразным изучить эффекты экзогенно введенного кальцитонин-ген-связанного пептида на уровень системного артериального давления у беременных и небеременных крыс, что позволит судить о специфике его вазодилаторного действия в двух принципиально различных состояниях организма.

Материал и методы. Опыты проведены на беременных крысах (18-19-ый дни гестации) массой 300-350 г и на небеременных крысах, примерно аналогичной массы, без учета фазы их эстрального цикла.

Для регистрации уровня системного артериального давления специальный манжет надевали на хвост животных, который посредством лампочки подогревался до 37°C. Инъекцию исследуемых веществ делали интраперитонеально (контрольным животным вводили физиологический раствор, а экспериментальным – различные дозы CGRP). Давление (систолическое и диастолическое) замеряли до введения указанных препаратов, а затем, в зависимости от группы животных интраперитонеально вводили физиологический раствор или запланированную дозу кальцитонин-ген-связанного пептида (дозировка была составлена согласно данным Gangula et al. [6]). 20-25 минут спустя системное артериальное давление вновь замеряли.

В опытах были использованы 8 экспериментальных и одна контрольная группа животных (по 6 животных в каждой). Экспериментальные группы были составлены из беременных (4 группы) и небеременных (4 группы) животных.

Для каждой изучаемой дозы CGRP (9, 90, 180 и 360 пмоль/кг веса тела) использовали две группы (одну - беременных и одну - небеременных животных).

Контрольной группе животных в аналогичном объеме также интраперитонеально вводили физиологический раствор.

Результаты и их обсуждение. Введение физиологического раствора в группе контрольных животных не вызвало статистически достоверного изменения среднего уровня системного артериального давления: исходный средний уровень составлял $92 \pm 1,4$ мм рт. ст., а после инъекции - $93 \pm 1,3$ мм рт. ст.

Роды в этой группе животных состоялись своевременно (на 22-й день гестации) и смертности в помете не наблюдалось.

Результаты измерений, проведенных на экспериментальных группах животных, приведены в таблицах 1-4.

Таблица 1. Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (спустя 20-25 минут) инъекции CGRP (9 пмоль/кг)

N животного	Среднее системное артериальное давление (беременные крысы, 18-19-ый день гестации)	
	до инъекции	после инъекции
1	95,2	95,8
2	94,2	94,1
3	93,4	94,0
4	93,6	93,3
5	94,7	93,8
6	95,1	94,8
M±SD	94,36±0,57	94,3±0,77
Разница	не достоверна	
	небеременные крысы	
1	95,6	95,4
2	95,2	95,3
3	94,8	95,1
4	95,3	94,8
5	94,7	94,3
6	93,8	94,2
M±SD	94,9±0,4	94,85±0,25
Разница	не достоверна	

Таблица 2. Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (спустя 20-25 минут) инъекции CGRP (90 пмоль/кг)

N животного	Среднее системное артериальное давление (беременные крысы, 18-19-ый день гестации)	
	до инъекции	после инъекции
1	93,1	85,3
2	94,6	84,2
3	95,7	83,1
4	92,4	81,4
5	93,8	85,8
6	94,4	86,2
M±SD	94±1,36	84,3±3,34
Разница	достоверна (p<0,01)	
	небеременные крысы	
1	92,1	85,5
2	93,5	87,2
3	90,7	84,6
4	95,6	88,3
5	91,8	84,3
6	94,4	87,4
M±SD	93,01±3,3	86,2±2,7
Разница	достоверна (p<0,05)	

Таблица 3. Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (спустя 20-25 минут) инъекции CGRP (180 пмоль/кг)

N животного	Среднее системное артериальное давление (беременные крысы, 18-19-ый день гестации)	
	до инъекции	до инъекции
1	94,4	81,2
2	92,7	80,1
3	95,3	80,6
4	89,9	75,4
5	92,8	80,6
6	95,7	82,2
M±SD	93,4±4,6	80,01±5,6
Разница	достоверна (p<0,05)	
	небеременные крысы	
1	93,8	84,0
2	93,2	85,1
3	91,8	80,6
4	94,6	85,6
5	90,7	82,5
6	95,5	86,6
M±SD	93,2±3,1	84,0±4,8
Разница	достоверна (p<0,05)	

Таблица 4. Значения среднего САД (в мм рт.ст) у беременных и небеременных крыс до и после (спустя 20-25 минут) инъекции CGRP (360 пмоль/кг)

N животного	Среднее системное артериальное давление (беременные крысы, 18-19-ый день гестации)	
	до инъекции	до инъекции
1	95,8	67
2	96	68,2
3	94,3	65,1
4	90,7	63,4
5	918,	66
6	94,8	68,1
M±SD	93,9±4,7	66,3±3,4
Разница	достоверна (p<0,05)	
	небеременные крысы	
1	90,7	75,2
2	94	76,3
3	95,5	75,2
4	92,3	74,7
5	91	74,5
6	93,7	77,8
M±SD	92,8±3,4	75,6±1,53
Разница	достоверна (p<0,05)	

Как видно из приведенных таблиц, интраперитонеальная инъекция кальцитонин-ген-связанного пептида вызывала дозозависимое снижение среднего системного артериального давления, хотя его минимальная (использованная нами) доза (9 пмоль/кг) не оказала

какого-либо эффекта ни в группе беременных и ни в группе небеременных крыс.

Повышение дозы до 90 пмоль/кг привело к снижению САД примерно на 10 мм рт.ст в группе беременных

и на 6 мм рт. ст – в группе небеременных животных. Удвоение указанной дозы (введение 180 пмоль/кг) у беременных крыс привело к снижению САД, в среднем, на 13 мм рт.ст, а у небеременных – на 9 мм рт.ст. И наконец, использованная нами максимальная доза (360 пмоль/кг) резко повысила разницу в снижении САД между беременными и небеременными крысами. В первом случае снижение было, в среднем, на 27 мм рт.ст., а во втором – на 16 мм рт.ст.

Следует отметить, что, как и в контрольной группе животных, в экспериментальных группах роды произошли своевременно и факты смертности в помете не зафиксированы.

Масса новорожденных крысят в контрольной группе (примерно, через час после рождения), в среднем, составила $6,4 \pm 0,08$ г. а в группах, которым делали инъекции кальцитонин-ген-связанного пептида – $6,51 \pm 0,07$ г.

Полученные данные свидетельствуют, что системное введение кальцитонин-ген-связанного пептида приводит к дозозависимому снижению системного артериального давления. Вместе с этим установлено, что гипотензивный эффект кальцитонин-ген-связанного пептида в группе беременных животных выражен намного больше, чем в группах небеременных.

Известно, что вазодилатационный эффект кальцитонин-ген-связанного пептида наиболее хорошо выражен на 18-19 дни гестации, именно поэтому в наших опытах мы проводили замеры системного артериального давления в этом периоде гестации. Анализ полученных результатов показывает, что падение системного артериального давления должно быть обусловлено дилатацией сосудов, так как кальцитонин-ген-связанный пептид не вызывает изменения минутного объема сердца [5], а его депрессорное действие на сосудистую реактивность возрастает в процессе гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамамтваришвили И. Роль нейропептидов и катехоламинов в механизмах регуляции сократительной активности матки при беременности и родах у человека. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. 1995.
2. Ahokas R.A., Sibai B.M., Endothelium-derived relaxing factor inhibition augments vascular angiotensin II reactivity in the pregnant rat hind limb. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1053-1058.
3. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Kametas NA, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent development of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2010; 30: 1032-1038.
4. Conrad K.P., Joffe G.M. Identification of increased ni-

tric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J* 1993; 7: 566-571.

5. Gangula PR, Dong YL, Yallampalli C. Rat myometrial smooth muscle cells express endothelial nitric oxide synthase. *Hum Reprod* 1997; 12:561-568.

6. Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Infusion of pregnant rats with Calcitonin Gene-Related Peptide, a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. *Biology of reproduction* 2002; 67: 624-629.

7. GrigoraSvili E. Relaxing effect of CGRP on miometrium during gestation and the various phases of the estrous cycle. PhD thesis. Tbilisi: 2006.

8. Hering L, Herse F, Geusens N, Verlohren S, Wenzel K, Staff AC, Brosnihan KB, Huppertz B, Luft FC, Muller DN, Pijnenborg R, Cartwright JE, Dechend R. Effects of circulating and local uteroplacental angiotensin II in rat pregnancy. *Hypertension* 2010; 2: 311-318.

9. Katoue, MG. Khan, I, Oriowo, MA. Increased expression and activity of heme oxygenase-2 in pregnant rat aorta is not involved in attenuated vasopressin-induced contraction. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2005; 372 (3): 220-227.

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

11. Kintraia P., Mamamtavrishvili I., Mikeladze D., Kintraia N. modulation of adrenergic responses of women myometrium by vasoactive intestinal peptide (VIP) and somatostatin at term. *Archivio di ostericia e. ginecologia in FASC* 1997; 1: 3-6.

12. Laughon M., Bose C., Allred E., O'Shea M., Van Marter L. Bednarek F. Leviton A. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics* 2007; 119 (2): 273-280.

13. MacGillivray I., Rose G., Rowe B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci.* 1969; 37: 395-407.

14. Magness RR. Endothelium derived vasoactive substances and uterine blood vessels. *Semin. Pathology* 1991; 15: 67-78.

15. 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.

16. 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.

17. Tam KB, Lamarca B., Arany M., Cockrell K., Fournier L., Murphy S., Martin JN, Granger JP. Role of reactive oxygen species during hypertension in response to chronic anti-angiogenic factor (sFlt-1). *Excess in Pregnant Rats American Journal of Hypertension* 2011; 24 (1): 110-113.

18. Teeuw, A. H., and W. De Jong. Time course of decrease in blood pressure. *Pflügers Arch.* 1973; 341: 197-208.

SUMMARY

EFFECT OF EXOGENOUS CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE ON SYSTEMIC ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN PREGNANT AND NON-PREGNANT RATS

Sukhishvili E., Bekaia G., Kvachadze I.

Tbilisi State Medical University; P. Shotadze Tbilisi Medical Academy, Georgia

It is known that in the process of gestation and delivery, jointly with well recognized regulatory factors such as sex steroids, catecholamines, oxytocin and prostaglandins the substances of peptidergic nature are also involved. One of these substances is a Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP).

In experiments on groups of pregnant and non pregnant rats we have demonstrated that exogenous Calcitonin Gene-Related Peptide causes a decrease in mean systemic arterial pressure. Hypotensive effect of CGRP is due to dilation of blood vessels. CGRP exerts a dose-dependent hypotensive effect and this effect on pregnant rats significantly exceeds the effect, manifested in non-pregnant once.

Key words: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), gestation, delivery, hypotensive effect.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТ ЭКЗОГЕННОГО КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-СВЯЗАННОГО ПЕПТИДА НА СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Сухишвили Е.В., Бекаия Г.Л., Квачадзе И.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия

Известно, что в процессах гестации и родов, помимо таких регулирующих факторов, как половые сте-

роиды, катехоламины, окситоцин и простагландины участвуют также и вещества пептидергической природы. Одним из таких веществ является кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP).

В опытах на группах беременных и небеременных крыс показано, что экзогенный кальцитонин-ген-связанный пептид вызывает снижение среднего системного артериального давления. Гипотензивный эффект CGRP обусловлен дилатацией сосудов. CGRP оказывает дозозависимое действие и его гипотензивный эффект на беременных крысах существенно превосходит эффект, проявляемый на небеременных животных.

რეზიუმე

ეკზოგენური კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდის მოქმედება მაკე და არამაკე ვირთავების სისტემურ არტერიულ წნევაზე

ე. სუხიშვილი, გ. ბეკაია, ი. კვაჭაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; პ. შოთადის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

ცნობილია, რომ გესტაციისა და მშობიარობის პროცესებში, გარდა ისეთი აღიარებული მარეგულირებელი ფაქტორებისა, როგორცაა სასქესო სტეროიდები, კატექოლამინები, ოქსიტოცინი და პროსტაგლანდინები, მონაწილეობენ აგრეთვე პეპტიდურგული ბუნების ნივთიერებები. ერთ-ერთი ასეთი ნივთიერება არის კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდი (CGRP).

ცდებში მაკე და არამაკე ვირთავებზე ჩვენს მიერ ნაჩვენებია, რომ ეკზოგენური CGRP იწვევს საშუალო სისტემური არტერიული წნევის დაქვეითებას. CGRP-ის ჰიპოტენზიური ეფექტი განპირობებულია სისხლძარღვთა დილაციით. დადგინდა, რომ CGRP ავლენს დოზა-დამოკიდებულ ეფექტს და მისი ჰიპოტენზიური მოქმედება მაკე ვირთავებზე მნიშვნელოვნად აღემატება ასეთს, გამოვლენილს ცდებში არამაკე ცხოველებზე.

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Авазашвили Н.Н., ¹Нозадзе Т.И., ²Чиквиладзе Д.П.,
²Гаччиладзе Х.Э., ²Метревели Д.А., ²Микеладзе М.Л.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент ортопедии и травматологии;
²департамент микробиологии и иммунологии, Грузия

Одним из наиболее серьезных осложнений у травматологических больных, значительно повышающих риск летального исхода, увеличивающих длительность и стоимость стационарного лечения является пневмония, которая в большинстве случаев носит нозокомиальный характер [2,3,10]. Появившись одновременно с возникновением медицинских учреждений, нозокомиальные инфекции были признаны «болезнью цивилизации» и, несмотря на то, что в последние годы представление о них постоянно расширяется, остаются актуальной проблемой для всех типов стационаров. Нозокомиальной считается пневмония, развившаяся спустя 48 часов и более после госпитализации и характеризуется появлением на рентгенограмме свежих очагово-инфильтративных изменений в лёгких в сочетании с клиническими данными, подтверждающими её инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или бронхиальная секреция, лейкоцитоз и др.). Нозокомиальная пневмония занимает третье место (15-18%) в структуре всех нозокомиальных инфекций в стационарах после инфекций мягких тканей и мочевых путей [1,7,8,10].

Нозокомиальная пневмония может быть обусловлена широким спектром возбудителей. Наиболее частыми из них являются грамотрицательные палочки, включая энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*), неферментирующие грам(-) бактерии (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), грам(+) кокки (*S.aureus*, включая метициллинорезистентные *S. aureus* - MRSA и *Str. pneumoniae*). Следует отметить, что в последние годы возрастает доля нозокомиальных пневмоний, вызванных полимикробной и панрезистентной флорой [4-6,9,11,12,14].

С учетом всего вышеизложенного, целью данного исследования явилось изучение микробного спектра возбудителей нозокомиальной пневмонии у травматологических больных и определение антибиотико-чувствительности/резистентности выделенных микробных штаммов к антибактериальным препаратам.

Материал и методы. Исследование проводилось среди травматологических больных, госпитализированных в Тбилисской травматологической клинике «Синтез» в 2007-2010 г.г. Наблюдение проводилось среди 497 пациентов, госпитализированных по поводу протезирования тазобедренного сустава и 230 пациентов,

госпитализированных для проведения остеосинтеза верхних и нижних конечностей. Возраст пациентов, которым проводили протезирование колебался в пределах от 60 до 80 лет.

Из пациентов, госпитализированных по поводу протезирования, доминировали пациенты женского пола – 324 (65,2%), а среди больных, которым проводился остеосинтез, в основном были лица мужского пола – 210 (91,3%).

Из 727 пациентов, госпитализированных в клинику, осложнение нозокомиальной пневмонией, которая развивалась спустя 48 и более часов после поступления, было зафиксировано в 27 случаях, что составляет 3,7%. Диагноз пневмонии был поставлен на основании клинико-рентгенологических исследований.

Для выделения аэробных и факультативноанаэробных микроорганизмов клинический материал (мокрота, эндотрахеальный аспират, кровь) в момент забора помещался в стерильные контейнеры с транспортной средой (Sterile Transport Swab “Awies”) и отправлялся в лабораторию, где проводился посев материала на кровяной агар, шоколадный агар, агар Мак Конки, агар для селективного выделения энтерококков и желточно-солевой (ЖСА) агар для селективного выделения стафилококков. Идентификация этиологически значимых микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методиками. Антибиотикочувствительность/резистентность выделенных возбудителей проводилась методом серийных разведений в агаре в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США [13].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного микробиологического исследования у 27 пациентов с установленной пневмонией было выделено 66 микробных штаммов, причем в 4 (14,8%) случаях выделен только один вид возбудителя, т.е. имела место моноинфекция, в 23 случаях (85,2%) были выделены различные микробные ассоциации, причем в 7 случаях микробная ассоциация состояла из двух патогенов и в 16 случаях - выделялись одновременно три разных микроба. Общая микробная структура была представлена следующими видами микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* был выделен в 18 (27,3%), *K. pneumoniae* - в

13 (19,7%), Streptococcus pneumoniae - в 10 (15,2%), Acinetobacter baumannii в 7 (10,6%), Escherichia coli

в 3 (4,6%), Enterobacter spp. в 6 (9,1%) и Pseudomonas aeruginosa в 9 (13,6%) случаях (диаграмма).

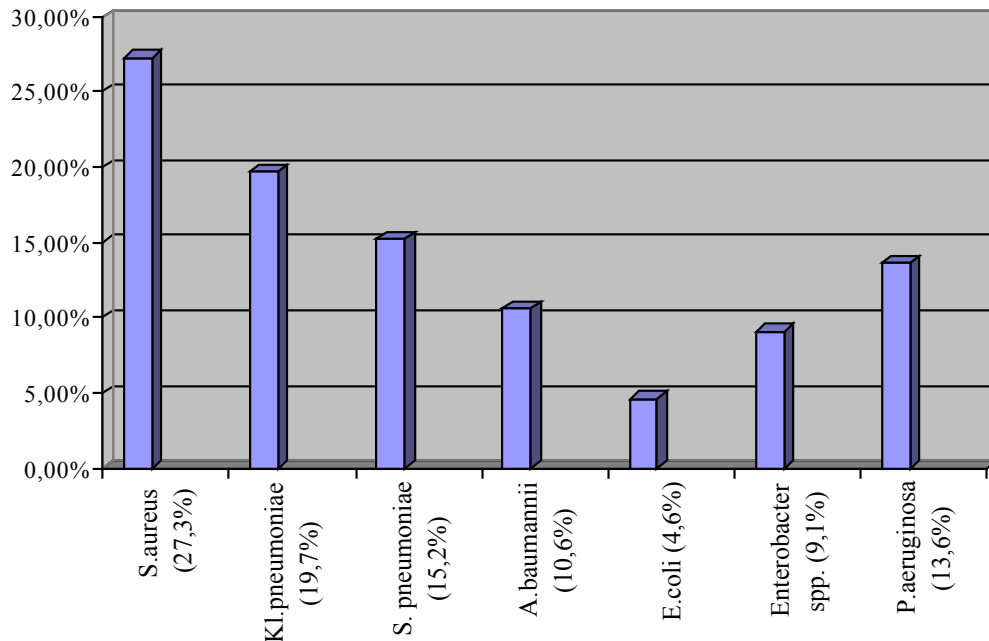


Диаграмма. Микробная структура пневмоний у травматологических больных

При изучении чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам оказалось, что большинство возбудителей пневмоний у травматологических больных, ровно так же, как и в случаях нозокомиальных инфекций в любых других по профилю стационарах, являются полирезистентными. Так, из 18 выделенных штаммов S.aureus 3 штамма (16,7%) оказались резистентными к метициллину (MRSA). Штаммы золотистого стафилококка были устойчивы также к фторхинолонам (38,9%), гентамицину (72,2%), рифампицину (50,0%), тетрациклину (77,8%), эритромицину (88,9%), линкомицину (61,1%), хлорамфениколу (83,3%). Чувствительность в отношении штаммов S.aureus сохраняли линезолид, котримоксазол, ванкомицин, фузидиевая кислота и клиндамицин. В отношении штаммов A. baumannii чувствительность сохраняется только к цефоперазону/сульбактаму, а из карбапенемов - только к имипенему и меронему (в среднем, 71,4%). Особую тревогу вызывают данные по антибиотикорезистентности штаммов P. aeruginosa, которые в большинстве случаев были резистентными к антисинегнойным цефалоспорином (к цефепиму, цефтазидиму и цефоперазону - 89,8%), фторхинолонам (66,7%) и к аминогликозидам (77,8%). Выделенные штаммы P. aeruginosa отличались также высоким уровнем резистентности к карбапенемам (имипенему и меронему - 55,6%). Таким образом, большинство выделенных штаммов P. aeruginosa являются панрезистентными. Выделенные штаммы энтеробактерий (E. coli, Enterobacter spp. и Kl. pneumoniae), учитывая, что большинство из них продуцируют β -лактамазы рас-

ширенного спектра действия, характеризовались высоким уровнем резистентности к цефалоспорином III поколения и достигали, в среднем, 81,8%. Резистентность к аминогликозидам равнялась, в среднем, 72,7%, к фторхинолонам - 54,5%. Наиболее активными в отношении выделенных штаммов энтеробактерий были карбапенемы (имипенем, меронем в 95,5%), а так же цефоперазон/сульбактам (90,9%). Выделенные штаммы S. pneumoniae проявляли умеренный уровень резистентности к пенициллинам, цефалоспорином, макролидам и фторхинолонам (в среднем, 18,2%).

Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что в связи с необходимостью периодического пересмотра режимов антибактериальной терапии значимую роль приобретает регулярный мониторинг как структуры возбудителей нозокомиальных инфекций, так и их чувствительности к антимикробным препаратам, так как профиль антибиотикорезистентности может иметь выраженные региональные особенности, что определяет целесообразность проведения локальных микробиологических исследований. Следует также отметить, что в случае эмпирической терапии выбор антибиотиков должен основываться на эпидемиологических данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителя в конкретном отделении. При отсутствии таких данных необходимо использовать антибиотики, обладающие максимальной активностью в отношении возбудителей нозокомиальных пневмоний - карбапенемы, а при высокой вероятности MRSA - линезолид или ванкомицин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикробная терапия. 2003; 5-6; 124-129.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2005; 7:4-31.
3. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2009; 11(2): 100-142.
4. Combes A., Figliolini C., Tronillet J.L. Incidente and outcome of poly microbial ventilator - associated pneumonia. Chest 2002; 121:1618-1623.
5. Flanders S.A., Collard M.R., Saint S. Nosocomial pneumonia: state of the science. Am. J. Infect Control 2006, 34, 84-93.
6. Gutierrez F., Masia M., Rodriguez J.C. Epidemiology of community - acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11:788-800.
7. Hospital - acquired Pneumonia Guide line Committee of the American Thoracic Society and Infections Diseases Society of America Guide lines for the management of adults with hospital - acquired ventilator - associated, and healthcare - associated pneumonia. Am. J. Respir Crit. Care Med. 2005; 171:288-416.
8. Kollef M.H. Prevention of hospital - associated pneumonia and ventilator - associated pneumonia. Crit Care Med. 2004;32:1396-1405.
9. Lynch J.P. Hospital - acquired pneumonia: risk factors, microbiology and treatment. Chest 2001; 119 (2 suppl); 373-384.
10. Magnotti L.J., Croce M.A., Fabian T.C. Is ventilator - associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death? Surg. Infect (Larchnet) 2004, 5(3):237-242.
11. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines in the Management of Community - Acquired pneumonia in Adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44:27-72.
12. Muscedere J., Dodek P., Keenan S., Fowler R., Cook D. Heyland D.; for the VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. J. Crit. Care 2008; 23:138-147.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for anti microbial susceptibility testing: Twelfth informational supplement. CLSI Document M100-54. 2008; 22(1).
14. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A. Severe community - acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. Eur. Respir. J. 2004; 24:7790785.

SUMMARY

MICROBIAL SPECTRUM OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN TRAUMATOLOGICAL PATIENTS

¹Avazashvili N., ¹Nozadze T., ²Chikviladze D., ²Gachechiladze Kh., ²Metreveli D., ²Mikeladze M.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics; ²Department of Microbiology and Immunology, Georgia

In this article there are given results of microbiological investigation of nosocomial pneumonia agents: microbial structure. Investigation was held in 727 cases of traumatological patients treated because of hip replacement or osteosynthesis of limbs. Complications with nosocomial pneumonia was found in 27 cases (3,7%). In 27 cases of diagnosed pneumonia, 66 microbial strains were isolated. In 4 cases (14,8%) was detected mono infection, different microbial association were isolated in 23 cases (85,2%) - 2 microbes in 7 and 3 microbes in 16 cases. Microbial structure was presented by: S.aureus (27,3%), Kl.pneumoniae (19,7%), S. pneumoniae (15,2%), A. baumannii (10,6%), E. coli (4,6%), enterobacter spp. (9,1%), P. aeruginosa (13,6%). Study of sensitiveness/resistance of separated stains to different groups of antibiotics showed, that micro organisms have high level of resistance to antibiotics and also pan-resistance. So, success of antimicrobial therapy depends on prompt and correct choice of antibiotics, based on aetiology of infection and sensitiveness to antibiotics. In cases of empirical administration, it is necessary to use antibiotics with high level of activity against pneumonia agents - carbapenems, and in case of high probability of MRSA - it is better to use linezolid or vancomycin.

Key words: hospital-acquired pneumonia, carbapenems, pan-resistance, linezolid, vancomycin, nosocomial pneumonia in trauma patients.

РЕЗЮМЕ

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Авазашвили Н.Н., ¹Нозадзе Т.И., ²Чиквиладзе Д.П., ²Гачечиладзе Х.Э., ²Метревели Д.А., ²Микеладзе М.Л.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент травматологии и ортопедии; ²департамент микробиологии и иммунологии, Грузия

В данной статье представлены результаты микробиологического исследования микробной структу-

რეზისტენტების ნოზოკომიალური პნევმონიის მიკრობული სპექტრი ტრავმატოლოგიურ ავადმყოფებში

1ნ. ავაზაშვილი, 1თ. ნოზაძე, 2დ. ჩიკვილაძე, 2ხ. გაჩეჩილაძე, 2დ. მეტრეველი, 2მ. მიქელაძე

1თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის დეპარტამენტი; 2მიკრობიოლოგიის და იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატიაში წარმოდგენილია მიკრობიოლოგიური კვლევის შედეგები, რომელიც ჩატარდა 727 ტრავმატოლოგიურ პაციენტს, ჰოსპიტალიზირებულს კლინიკაში მენჯ-ბარძაყის სახსრის პროტეზირების ან კიდურების ოსტეოსინთეზის მიზნით. ნოზოკომიალური პნევმონიით გართულება დაფიქსირდა 27 შემთხვევაში (3,7%). ამ პაციენტებს ჩატარდა მიკრობიოლოგიური გამოკვლევა, რის შედეგადაც გამოყოფილი იყო 66 მიკრობული შტამი: 4 (14,8%) შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა მონინფექციას, ხოლო 23 შემთხვევაში (85,2%) გამოყოფილ იქნა სხვადასხვა მიკრობული ასოციაცია – 7 შემთხვევაში ორ-ორი მიკრობი, 16 შემთხვევაში კი სამი სხვადასხვა გამომწვევი. მიკრობული სტრუქტურა წარმოდგენილი იყო: *S.aureus* (27,3%), *Kl. pneumoniae* (19,7%), *S. pneumoniae* (15,2%), *A. baumannii* (10,6%), *E. coli* (4,6%), *Enterobacter spp.* (9,1%), *P. aeruginosa* (13,6%). გამოყოფილი მიკრობული შტამების

შედეგად, ანტიბიოტიკო-მგრძობელობა/რეზისტენტობის შესწავლამ სხვადასხვა ანტიბიოტიკული პრეპარატების მიმართ გამოავლინა მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის მაღალი დონე, აგრეთვე პანრეზისტენტობა.

ამრიგად, ანტიბიოტიკული თერაპიის წარმატება დამოკიდებულია ანტიბიოტიკის სწორ შერჩევაზე, რომელიც დაფუძნებულია ინფექციის ეტიოლოგიის დროულ გამოვლენასა და გამოყოფილი მიკრობული აგენტის მგრძობელობის დადგენაზე ანტი-მიკრობული პრეპარატის მიმართ. ანტიბიოტიკების ემპირიული დანიშვნის შემთხვევაში კი აუცილებელია გამოყენებული იქნას ანტიბიოტიკები, რომლებიც მაქსიმალურ აქტივობას ფლობენ ნოზოკომიალური პნევმონიის გამომწვევების მიმართ – კარბაპენემები, ხოლო მეტიცილინის მიმართ რეზისტენტობის მაღალი ალბათობის დროს – ლინეზოლიდი ან ვანკომიცინი.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕЗЕНКИ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ

Амиранидзе М.В., Махароблидзе Э.Р., Гоишвили Н.З., Мchedlishvili М.Ю., Сихарулидзе И.Т.

Институт морфологии им. А.Н. Натишвили, Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

При травме органов брюшной полости в 40% случаев происходит нарушение целостности селезенки, что обуславливает urgentную спленэктомию на фоне острой кровопотери, соответствуют требованиям и подходам современной хирургии и подвергается критической переоценке в пользу органосохраняющей операции [1,5].

В настоящее время все клинические проявления, связанные со спленэктомией, объединены в синдром постспленэктомического гипоспленизма и подвержены повышенной восприимчивости к тромбозам и гнойно-септическим осложнениям, в некоторых случаях с быстрым прогрессированием и высокой летальностью [2,3,4]. Удаление же части селезенки должно способствовать превенции значительных осложнений. Вместе с тем возникает интерес морфологического исследования части селезенки, оставшейся после ее резекции.

Целью данного исследования явилось углубленное изучение компенсаторно-приспособительных процессов как в самом органе, так и во всем организме после частичной спленэктомии.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 36 крысах-самцах породы Вистар массой тела 130-150 г. Животным под эфирным наркозом удаляли 40-50% ткани селезенки посредством лапаротомии. Контролем служили ложнопериоперированные животные.

Эвтаназию крыс производили под общим наркозом спустя 1,7,15,30,90 и 180 суток после операции.

Для визуализации архитектоники сосудистой сети использовали метод инъекции тушью через грудную аорту. Образцы ткани селезенки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали и окрашивали рутинными методами. Методом Гомори выявляли аргирофильные волокна. Определяли вес селезенки, толщину капсулы и площади лимфатических фолликулов с помощью винтового окуляр-микрометра МОВ-1-15х(ок.Х15,об.40) (Россия). Показатели обрабатывали методом математической статистики по программе Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. У крыс, подвергшихся частичной резекции селезенки, на вторые сутки после оперативного вмешательства, оставшаяся часть селезенки занимала обычное положение, имела свойственный данному органу цвет; вес составлял 49,36% от веса всей селезенки (314±4,48 мг.). Гистологическая картина органа, в основном, была сохранена. Однако толщина капсулы по сравнению с нормой увеличилась на 74,7% (p=0,001), по всей вероятности, вследствие застойного полнокровия и изменения реологии крови, что, в свою очередь, привело к отеку стромы. Количество клеточных элементов в белой и красной пульпах уменьшено, вероятно, ввиду вымывания форменных элементов крови из травмированного органа.

Таблица. Показатели веса, толщины капсулы, площади лимфатических фолликулов селезенки крысы после частичной ее резекции на различных сроках исследования

Сроки набл.	Гр. жив.	вес селезенки (мг).			толщина капсулы (мм).			площадь лимфатических фолликулов (мм) ²		
		М±м	р	%	М±м	р	%	М±м	р	%
1 дн.	опыт	314±4,58	≤0,001,	9,36	11,27±0,42	≤0,001	4,73	74147±1053	0,094	06,18
	контр.	620±8,0			6,45±0,20			100432±7,90		
7 дн.	опыт	428±2,86	≤0,001	31,19	12,5±0,65	≤0,001	93,80	103696±3,02	0,772	3,25
	контр.	622±9,72			6,45±0,20			100432±7,90		
15 дн.	опыт	400±17,02	≤0,001	36,51	12,20±0,59	≤0,001	89,46	105065±13,34	0,700	5,51
	контр.	630±10,77			6,45±0,20			100432±7,90		
30 дн.	опыт	388±17,88	≤0,001	35,15	11,49±0,65	≤0,001	78,14	129096±1763	0,094	28,54
	контр.	586±8,88			6,45±0,20			100432±7,90		
90 дн.	опыт	426±4,58	≤0,001	37,54	9,90±0,66	0,001	53,49	134397±9,0	0,073	33,82
	контр.	682±2,71			6,45±0,20			100432±7,90		
180 дн.	опыт	492±2,63	≤0,001	36,1	8,88±0,59	0,005	37,67	140719±11,44	0,069	40,11
	контр.	770±3,74			6,45±0,20			100432±7,90		

На 7 и 15 сутки эксперимента вес селезенки животных опытной группы был меньше по сравнению с

контролем, граница между красной и белой пульпами различима. Толщина капсулы по сравнению с преды-

дущим сроком опыта несколько уменьшилась, однако была больше, чем у животных контрольной группы на 89,40% ($p < 0,001$). Площадь лимфатических фолликулов также не отличалась от контроля ($p > 0,700$). Скопление гемосидерина носило распространенный характер. Мантийная зона некоторых лимфатических фолликулов четко очерчена и увеличена за счет крупных макрофагов, активно фагоцитирующих клеточный детрит, (рис. 1), вокруг таких макрофагов концентрируются лимфоциты.

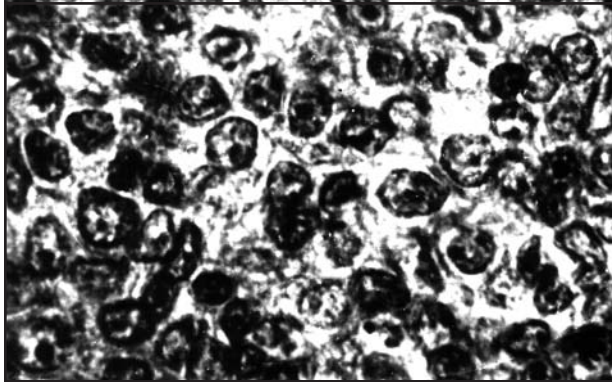


Рис. 1. Селезенка спустя 15 суток после резекции ее части. Скопление макрофагов с признаками активного фагоцитоза. Окраска гематоксилин-эозином $\times 200$

Местами отмечается кариорексис и пикноз ядер клеточных элементов. Красная пульпа имеет ячеистый вид. Из клеточного состава красной пульпы следует отметить макрофаги, расположенные группами, лимфоциты, плазматические клетки и эритроциты. Нарушение венозного оттока приводит к резкому расширению синусов, которые перерастянуты и заполнены значительным количеством агрегированных и сливающихся в единую массу эритроцитов. Аргирофильные волокна образуют одну общую сеть, однако в области лимфатических фолликулов ретикулярные волокна почти полностью отсутствуют. Аргирофильный каркас вокруг сосудов и синусов выглядит огрубевшим. Отек и нарушения кровенаполнения возрастают на 30 сутки эксперимента. Стенка центральной артерии разрыхлена и пропитана отечной жидкостью. В мантийной зоне лимфатических фолликулов превалируют макрофаги и лимфоциты. Маргинальная зона заполнена плазматическими клетками, макрофагами и эритроцитами. Красная пульпа полнокровна и отечна. В просвете синусов отмечается агрегация эритроцитов (сладж-феномен), происходит утолщение стенки синусов и огрубение аргирофильного каркаса (рис. 2). При инъекции тушь обнаруживается резкая извилистость сосудистой сети и неравномерность распределения инъекционной массы с выходом за пределы сосудистого русла (рис. 3). В периоде 90-180 суток после операции вес селезенки ниже нормы на 36,1%

($p > 0,001$). Граница между красной и белой пульпами резко обозначена. Капсула соединительной стромы селезенки фуксинофильна. Площадь лимфатических фолликулов увеличена по сравнению с нормой на 40%, что близко к статистически достоверному ($p < 0,069$). Лимфатические фолликулы сближены. Встречаются слившиеся фолликулы, в некоторых из них обнаруживаются центры размножения. Стенка центральной артерии гомогенизирована и резко фуксинофильна. Аргирофильная строма в красной пульпе огрубевшая. Трабекулярные вены расширены, в них обнаруживаются застойные явления. Исследования сосудов методом инъекции тушь подтверждают развитие общего отека и застойного полнокровия органа.



Рис. 2. Селезенка спустя 30 суток после частичной ее резекции. Сеть ретикулярных волокон вокруг венозного синуса уплотнена. Венозный синус расширен, стаз и агрегация эритроцитов, виден очаг кровоизлияния. Окраска по Гомори $\times 160$

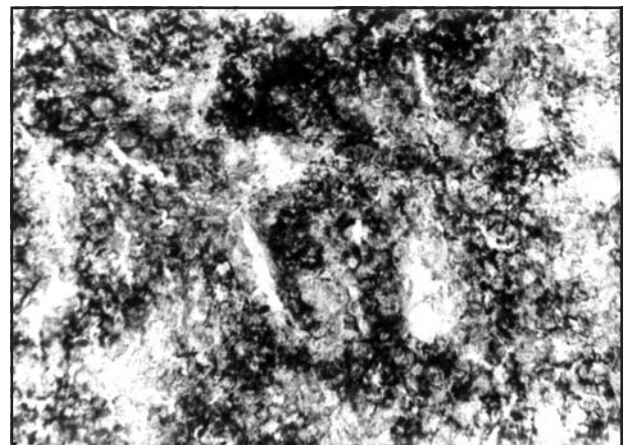


Рис. 3. Селезенка спустя 30 суток после частичной ее резекции. Выход инъекционной массы за пределы сосуда. Инъекция - тушь желатиновой массой $\times 200$

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что оперативное вмешательство на селезенке вызывает нарушение целостности паренхимы селезенки, сосудов и форменных элементов крови, что ведет к нарушению микроциркуляции. В кровоток попада-

ют тканевые факторы свертывания, разрушенные форменные элементы крови с высоким тромбопластическим потенциалом, следствием чего является активация внутрисосудистого свертывания. В результате отмечается нарушение внутриорганной гемодинамики, что приводит к агрегации и сладжу форменных элементов крови в просвете синусов, и вероятно, требует лекарственной терапии, корригирующей гемостаз.

Расстройство внутриселезеночного кровообращения сопровождается огрубением аргирофильного каркаса вокруг сосудов и утолщением стенки сосудов. Эти изменения, на наш взгляд, носят компенсаторный характер и направлены на приспособление к застойному полнокровию. На фоне нарушения микроциркуляции особый интерес представляют относительное увеличение массы оставшейся части селезенки и площади лимфатических фолликулов, наличие слившихся фолликулов с центрами размножения, скопление макрофагов и лимфоцитов с признаками активного фагоцитоза, гемосидероз, что, по всей вероятности, может оцениваться как морфологические критерии активации иммунной реакции.

Таким образом, следует предположить, что после органосохраняющей операции на селезенке, оставшаяся часть органа способна к активации собственной защитной функции и может индуцировать гуморальный иммунный ответ на аутоантигены, выделенные при операционной травме, направленный на восстановление гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимов А.Н., Исаев А.Ф., Сафронов З.П и др. Выбор метода хирургического лечения разрыва селезенки при сочетанной и изолированной травме живота с позиции эндохирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2006; 3: 35-36.
2. Усеинов З.Б., Исаев А.Ф., Киселевский М.В., Алимов А.Н. Проблема послеоперационных гнойно-носеptических осложнений при травме живота с повреждением селезенки в свете иммунных нарушений. Хирургия Журнал им. Н.И. Пирогова 2006; 2: 75-77.
3. Grubor N., Colovic R., Colovic N., Radak V. Abscess of the spleen. Spr Arch Celok Lek. 2005; 133(1-2):46-51.
4. Nicolaidis N., Giouleme O., Gkisakis D., Grammatikos N. Posttraumatic splenic abscess with gastrosplenic fistula. Gastrotest Endoss 2005; 61(6): 771-2.
5. Petrovic M., Popovic M., Knezevic S., Matis S. et al. Intraoperative and postoperative complications of splenectomy Acta Chir. Iugost. 2002; 49 (3):81-90.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CRITERION IN THE SPLEEN ORGAN-PRESERVING EXPERIMENTAL SURGERY

Amiranidze M., Makharoblidze E., Goishvili N., Mchedlishvili M., Sikharulidze I.

A. Natishvili Institute of Morphology, I. Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

Thrombosis and inflammatory complications are concomitant to the post-surgery period of splenectomy due to the traumatic damage to the spleen. Therefore morphological analysis of the spleen residue after the partial spleen resection is of particular theoretical and practical interest. Total of 36 white rats, male, body mass 130-150 g., underwent partial resection of the spleen under the ether narcosis. Rats were withdrawn from the experiment on the first, 7-th, 15-th, 30-th, 90-th and 180-th day after the surgery. Spleen tissue samples were fixed in the 10% formaldehyde solution and stained with the use of routine methods. Homory method was used to reveal the argyrophilous fibers and ink injection was used to reveal blood vessels respectively. Spleen parameters were calculated morphometrically. Microsoft Excel program was used for statistical analysis of the data obtained.

Partial disorder of blood microcirculation in the spleen after partial splenectomy was registered and in same time relative increase in the mass of the spleen and lymphatic follicles was shown concomitant to these disorders. The presence of the clusters of macrophages and lymphocytes capable of phagocytosis, as well as haemociderosis is considered as morphological criterion of the immune reaction. We can suppose that remainder spleen cells can induce immune response as regards autoantigens as response to the operational trauma and directed to restore the homeostasis.

Key words: traumatic damage to the spleen, splenectomy, spleen residue, morphological analysis.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕЛЕЗЕНКИ ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ

Амиранидзе М.В., Махароблидзе Э.Р., Гоишвили Н.З., Мчедлишвили М.Ю., Сихарулидзе И.Т.

Институт морфологии им. А.Н. Нативили, Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

При травматических разрывах селезенки у лиц, перенесших спленэктомию, иногда отмечается высокая

частота гнойно-септических осложнений с высокой летальностью. Удаление части селезенки должно способствовать превенции осложнений.

Исходя из вышесказанного, морфологический анализ части селезенки, оставшейся после ее частичной резекции, представляет теоретический и практический интерес.

Эксперименты были проведены на 36 крысах-самцах породы Вистар массой тела 130-150 г. Животным под эфирным наркозом удаляли 40-50% ткани селезенки. Крыс эвтаназировали под общим наркозом спустя 1,7,15,30,90 и 180 суток после операции.

Образцы ткани селезенки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали и окрашивали рутинными методами. Аргирофильные волокна выявляли методом Гомори. Для выявления архитектоники сосудистой сети использовали метод инъекции

тушью через грудную аорту. Проводили измерения некоторых параметров селезенки, показатели обрабатывали методом математической статистики с применением программы Microsoft Excel.

На фоне нарушения внутриорганной гемодинамики отмечаются увеличение массы оставшейся части селезенки, площади лимфатических фолликулов, слившиеся с центрами размножения фолликулы, усиленный гемосидероз, наличие скопления лимфоцитов, а также макрофагов с признаками активного фагоцитоза, что, по всей вероятности, оценивается как морфологические признаки активации иммунной реакции.

Вышеизложенное позволяет предположить, что оставшаяся часть селезенки способна к активации защитной функции и может индуцировать гуморальный иммунный ответ на аутоантигены, выделенные при операционной травме, и, по всей вероятности, направленные на восстановление гомеостаза.

რეზიუმე

ელენთის ორგანოშემნახველი ოპერაციის შემდგომი მორფოლოგიური თავისებურებანი

მ. ამირანიძე, ე. მახარობლიძე, ნ. გომიშვილი, მ. მჭედლიშვილი, ი. სიხარულიძე

ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი,

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ელენთის ტრანსპორტი დაზიანების შემთხვევაში, იმ პირებს, ვისაც ჩაუტარდათ სპლენექტომია, ზოგჯერ აღინიშნებათ თრომბოზები, ჩირქოვან სეფსისური გართულებანი. ელენთის ნაწილობრივი რეზექციით შეიძლება თავიდან ავიცილოთ ის გართულებანი, რაც მოყვება სპლენექტომიას.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, როგორც თეორიულ, ისე პრაქტიკულ ინტერესს წარმოადგენს ელენთის ნაწილობრივი რეზექციის შემდეგ დარჩენილი ორგანოს მორფოლოგიური ანალიზი.

ოპერაცია ჩატარდა 36 თეთრ მამრ ვირთაგვებზე, სხეულის მასით 130-150 გ. ცხოველებს ეთერის ნარკოზის ქვეშ გაუკეთდათ ელენთის ნაწილობრივი რეზექცია. ექსპერიმენტიდან ვირთაგვები გამოვეყვავდა ცდის დაწყებიდან 1, 7, 15, 30, 90 და 180 დღის შემდეგ.

ელენთის ქსოვილის ნიმუშებს ვაფიქსირებდით ფორმალინის 10% ხსნარში. ვღებავდით რუტინული მეთოდებით. არგიროფილური ბოჭკოების გამოსავლენად ვიყენებდით ჰომორის მეთოდს. სისხლძარღვების არქიტექტონიკის

ვიზუალიზაციისთვის ვაკეთებდით ინექციას ტუშით გულმკერდის აორტაში. ვაწარმოებდით ელენთის ზოგიერთი პარამეტრების გამოანგარიშებას. მონაცემებს ვამუშავებდით მათემატიკური სტატისტიკის მეთოდით Microsoft Excel-ის პროგრამით.

გამოკვლევამ გვიჩვენა, რომ ჰემოსტაზის დარღვევის ფონზე აღინიშნება ელენთის მასის და ლიმფური ფოლიკულების ზომის და რაოდენობის შედარებითი მომატება. გვხვდება ლიმფოციტების და ფაგოციტოზის უნარის მქონე მაკროფაგების გროვები, ჰემოსიდეროზი, რაც შეიძლება შეფასდეს როგორც იმუნური რეაქციის მორფოლოგიური კრიტერიუმები.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება გამოვთქვათ აზრი, რომ დარჩენილ ელენთაში აღინიშნება დამცველობითი ფუნქციის გააქტიურება და ელენთას უჯრედებს შეუძლიათ პუმორალური იმუნური პასუხის ინდუცირება აუტოანტიგენების მიმართ, რაც ოპერაციული ტრავმის შედეგია და, სავარაუდოა, რომ მიმართულია ჰემოსტაზის აღსადგენად.

АПОПТОЗ И ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Кипиани Нина В., Топуридзе М.Л., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Кипиани Нана В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Апоптоз играет весьма значимую роль как в процессах нормального развития и функционирования организма, так и при его поражении многими различными по своей природе патологическими процессами [1,4,7,10,12,14,33,37,40]. Особый интерес вызывает его значение в патогенезе вирусных гепатитов, тем более, что молекулярно-биохимические составляющие апоптоза характеризуются особенностями, механизм которых по сей не до конца установлен.

Впервые представление об апоптозе возникло именно в результате наблюдений над печенью – при атрофии печени вследствие перевязки воротной вены Дж. Керр установил дискретный, ступенчатый некроз. Он же впервые (1971) дал название этому процессу - «апоптоз», а с 1972 года термин основательно вошел в медицину [21]. На сегодня известно, что апоптоз в норме развивается в тех гепатоцитах, которые расположены вокруг центральной вены. В организме человека признаки апоптоза выявляются в 80% клеток этой локализации, у крыс – 85% [8]. Такую топографию апоптоза рассматривают как подтверждение известной концепции «текучей печени» [9], по которой образованные путем деления в перипортальной зоне клетки двигаются к перипортальной зоне, где и истребляются [37].

Несмотря на то, что в норме число апоптотически измененных клеток невелико (1:2000), их количество достаточно для уравнивания той довольно низкой митотической активности, которая отмечается у гепатоцитов здоровой печени.

Наиболее значимым диагностическим признаком многих форм гепатита является гибель паренхимы, которая в то же время значительно отличается от типичных признаков некроза, выявляющихся в других органах. В первую очередь следует отметить, что в печени не отмечаются некротизированные гепатоциты, видны только участки долек печени и мононуклеарные инфильтраты. Второй особенностью является наличие полиморфноядерных лейкоцитов (исключение - острый алкогольный гепатит) – увеличение количества таких лейкоцитов является стереотипной реакцией всех тканей на некроз. При хронических, в том числе и вирусных повреждениях печени, основным механизмом гибели клеток является апоптоз. На много лет раньше до обнаружения феномена апоптоза был описан гистологический признак вирусного гепатита – гомогенные эозинофильные образования круглой формы, часто – с пикнотическим ядром. Это – находящиеся в состоянии апоптоза гепатоциты [2], т.н. тельца Каусельмана.

Следует отметить, что в здоровой печени NK и CD8-Т лимфоциты синусоидов содержат большее количество IL-15,IL-18,TNF-а по сравнению с периферическими клетками, что свидетельствует о высокой готовности гепатоцитов к апоптозу при их повреждениях, например, при инфицировании вирусами [20].

Выявление феномена апоптоза вызвало необходимость основательного пересмотра существующих знаний о патогенезе острых вирусных гепатитов. На сегодняшний день доминирует мнение, что основным механизмом гибели гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах является апоптоз [3,12]. Следует отметить, что: 1) у больных вирусным гепатитом В и С количество апоптотических гепатоцитов намного больше, чем у здоровых людей; 2) экспрессия Fas-R гораздо выше на инфицированной В и С вирусами мембране гепатоцитов; 3) экспрессия Fas-антигена коррелирует с характером воспаления печени; 4) фульминантный гепатит характеризуется весьма интенсивным апоптозом.

Опубликованные в последние годы научные исследования свидетельствуют, что апоптоз является универсальным ответом печени на повреждение, в том числе – на повреждение вирусом. Эта защитная реакция на вирусное повреждение играет значительную роль в механизме развития и хронизации вирусного повреждения. Хотя в отмеченном направлении пока еще многое требует изучения и уточнения. Поэтому, интенсивные исследования в этой области продолжаются. Однако, уже сегодня с определенной полнотой и точностью возможен анализ взаимосвязи между вирусным гепатотропным фактором, клиническим течением болезни и активностью апоптоза.

По последним данным, вирусы обладают свойством как усиления апоптоза, так и его ингибции. При апоптозе это обеспечивается его активацией или блокированием, например, блокадой Fas-R-рецепторов на поверхности инфицированных клеток. При вирусных гепатитах апоптоз может быть вызван как прямым воздействием вируса, так и провоцированной им иммунной реакцией.

На сегодняшний день установлены по крайней мере два механизма, посредством которых вирусы В и С гепатита вызывают прямое инициирование апоптоза. Суть одного из них – образование специфических белков в процессе репликации вируса -Х-белка вируса В и Сог-белка вируса С [17,22,34]. Второй путь прямого инициирования апоптоза вирусами В и С гепатита –

сверхэкспрессия передающих процесс индукции рецепторов, например, Fas-рецепторов (Fas-R, APO-1/CD95) и усиление чувствительности клеток к стимуляторам апоптоза, в частности, к TNF.

Клиническая картина апоптоза, вызванная различными вирусами (А, В, С), неодинакова. Попадание вируса в клетку нарушает нормальную регуляцию апоптоза. Некоторые вирусы способны с использованием гомологичного Bcl-2 гена, вируса, затормозить апоптоз инфицированной клетки. Другие вирусы обладают свойством активной индукции нативного гена Bcl-2. Например, белок аденовируса E1A имеет свойство непосредственного блокирования апоптоза.

Геном вируса А локализован в цитоплазме гепатоцитов и характеризуется прямым цитотропным эффектом, но без деструкции клетки. Репликация вируса в гепатоцитах нарушает метаболизм клеток, усиливает перекисное окисление липидов, увеличивает проницаемость мембраны клеток, повреждает лизосомы, нарушает энергетический обмен. Развивается апоптоз поврежденных вирусом гепатоцитов, адекватное истребление инфицированных гепатоцитов. Поэтому, течение гепатита А, как правило, благоприятное, хотя, существуют данные и о возможности угнетения апоптоза гепатоцитов вирусом гепатита А.

Вирус гепатита С характеризуется более высокой цитотоксичностью. Апоптоз инфицированных гепатоцитов довольно интенсивный, в печени образуются очаги некроза. Даже в случае хронизации процесса программа гибели клеток часто не меняется.

О последующем за экспрессией Fas-рецепторов усилении апоптоза вирусом гепатита С свидетельствует тот факт, что после эффективного лечения количество Fas-положительных клеток резко уменьшается и коррелирует с понижением активности трансаминаз [33].

Особенность гепатита В заключается в том, что вызывающий его вирус не оказывает прямого цитопатического эффекта, его повреждающее действие на печень обусловлено иммунно. HBV инфекция рассматривается как начальный, пусковой механизм последовательных иммуннопатологических реакций.

Вирусы В и С гепатита в различных ситуациях проявляют как про-, так и антиапоптотический эффект. Показано ингибирование апоптоза гепатоцитов HBV и HCV вирусами угнетением проапоптотического белка p-53 и каспаз, усилением экспрессии ингибиторов апоптоза семейства Bcl-2 [13]. Например, известно, что сог-белок HCV вызывает блокирование апоптоза инфицированных клеток, чем и способствует развитию опухолей.

По той причине, что не существует корреляции между изменениями концентрации вируса (степень виремии) и маркерами состояния печени (гистология, активность трансаминаз), часть гематологов ставит под сомнение роль цитопатической активности вируса С и, особенно, В гепатита в тяжелом повреждении печени [14]. Однако, если учесть, что механизмом повреждения печени при гепатитах, в основном, является апоптоз, который не повреждает мембрану клетки и не вызывает высвобождение трансаминаз, существование вышеупомянутой корреляционной связи можно считать естественным. Соответственно, отрицание роли апоптоза в патологии гепатитов безосновательно.

Первая стадия апоптоза – лиганд-рецепторное взаимодействие. У гепатоцитов существуют «рецепторы смерти»: Fas рецептор (Fas-R), TNF-R1, TNF-R2, «рецептор смерти» 3 (DR-3) и т.н. TNF- ассоциированный апоптоз-индуцированный лиганд-рецептор. Из них наиболее изученными являются Fas-R и TNF-R1. Экспрессия Fas-R значительно повышена на мембране гепатоцитов, поврежденных вирусами В и С гепатита. Повидимому, цитокины стимулируют увеличение количества молекул Fas-лиганд (Fas-L) на Т и НК-лимфоцитах.

Связывание Fas-R вызывает олигомеризацию и активацию апоптотического белка FADD, за которым следует активация специфического протеолитического фермента – каспазы-8. Этот ступеньчатый процесс является основным механизмом как физиологического, так и патологического апоптоза. В эксперименте на крысах снижение активности каспаз уменьшает апоптоз гепатоцитов, однако, одновременно с этим, усиливается гибель этих клеток путем некроза.

Внутриклеточный домен TNF-R1 интенсивно экспрессируется на гепатоцитах и клетках Купфера. Этот процесс становится особенно интенсивным при любой форме гепатита. Вирус гепатита В вызывает сенсibilлизацию культуры гепатоцитов по отношению к TNF- α индуцированной цитотоксичности [40].

При инфицировании гепатотропными вирусами причиной апоптоза является не только цитотоксический эффект вирусов, но и иммунная реакция НК- и Т-лимфоцитов на находящиеся на поверхности инфицированных гепатоцитов вирусные антигены.

Таким образом, существует еще один путь апоптоза этих гепатоцитов – иммунный, в механизме которого наиболее значительна роль Т-лимфоцитов и НК-клеток [20,27,28].

Иммунное повреждение клеток печени при хронических вирусных заболеваниях обусловлено содержанием в них вирусных антигенов и/или трансформацией клет-

ки в результате действия аутоантигенов печени, к которым относятся ядерный HBV, HBeAg и поверхностный HBsAg. Реализация иммунного цитолиза гепатоцитов происходит в виде замедленной гиперчувствительности. Лимфотоксическая активность Т-киллеров направлена против HBeAg. HBsAg – позитивные гепатоциты, обычно, окружены CD8⁺ лимфоцитами, которые вызывают фокальный некроз инфицированных клеток.

Считают, что цитотоксические Т-лимфоциты, с одной стороны, вызывают апоптоз инфицированных клеток, с другой – действуют на процессы транскрипции и репликации, стимулируя секрецию цитокинов, например TNF- α и др. [26], по отношению к которым чувствительность инфицированных клеток повышена [39,40].

Предполагают, что цитотоксические Т-лимфоциты апоптоз в инфицированных клетках вызывают двумя путями: первый – действие гранзимов, второй – экспрессия Fas-рецепторов на мембранах инфицированных клеток. Общим медиатором апоптоза гепатоцитов и цитотоксичности Т-лимфоцитов является TNF- γ .

При развитии «молниеносного» гепатита, во время которого клетки печени проявляют аномально высокую чувствительность по отношению к цитотоксическим Т-лимфоцитам и APO-1/Fas-индуцированному апоптозу, отмечается усиленная экспрессия APO-1/Fas. При этом, экспрессированные на поверхности антигены В и С вируса способствуют гиперпродукции APO-1/Fas-лиганды, которая соединяется с рецептором и вызывает гибель клетки.

Процесс активного апоптоза клинически проявляется синдромом цитолиза. В таком случае, с лечебной целью часто прибегают к глюкокортикоидам. Известно, что они, преимущественно, вызывают апоптоз цитотоксических лимфоцитов. Направленное на лимфоциты такое апоптотическое действие понижает остроту клинического проявления гепатита, однако, в то же время, вирусосодержащий гепатоцит продолжает свой клеточный цикл, а фрагмент вирусного генома может включиться в геном клетки. Развивается хронический процесс, результатом которого может явиться гепатома.

Установлен высокий уровень ДНК при хронических HBV гепатитах [38], который коррелирует со степенью апоптоза; По мнению авторов, иммунитет и персистенция инфекции связаны с апоптозом.

Go Xiao с соавторами (2004) в гепатоцитах больных D гепатитом выявили положительную корреляцию между экспрессией HDAg, Bax, Bak и апоптозом [16]. Довольно высока и корреляция между HDAg, Bax, Bak и апоптозом, с одной стороны, а с другой – тяжестью воспаления печени.

Провоцирование апоптоза при попадании вируса в гепатоцит можно считать своего рода «защитной реакцией». Репликация вируса в некротизированных клетках невозможна. Поэтому, в «интересах» вируса – угнетение апоптоза и сохранение жизнеспособных клеток. Действительно, у кодированных вирусом некоторых клеток отмечается антиапоптотическая активность, которая реализуется угнетением функции проапоптотического белка p-53, инактивацией каспаз, усилением экспрессии Bcl-2 – мощного ингибитора апоптоза в эпителии желчных путей.

В механизме апоптоза довольно значительна роль оксида азота и свободнорадикальных процессов. Исследованием гепатоцитов при апоптозе установлено повышение количества свободных радикалов в них, накопление внутриклеточного кальция, активация протеаз. Что же касается оксида азота, его роль в развитии апоптоза дуальна: с одной стороны – защита клетки от апоптотических сигналов, с другой – способность провоцирования апоптоза этой молекулой [29].

Оксид азота и свободные радикалы активируют ядерный фактор NFkB, чем и ускоряют апоптоз [37]. Оксид азота способен также инициировать усиление синтеза проапоптотического белка p-53.

Регуляция синтезирующего оксид азота iNOS осуществляется различными механизмами. Промотор гена этого фермента содержит связывающий центр для ядерного фактора NFkB [43]. Свободные радикалы и оксид азота активируют этот фактор и этим ускоряют апоптоз гепатоцитов (38), что может осуществляться высвобождением с помощью NFkB мощного проапоптотического фактора TNF- α . Следует также отметить, что в активных центрах каспаз способность NO нитрозировать тиолы является потенциальным путем модуляции апоптоза [29,42].

«Неправильный» продукт обмена NO – пероксинитрит вызывает гибель клетки путем некроза или апоптоза [23]. Это вещество действует на митохондрии и может вызвать выход из них мощного генератора апоптоза – цитохрома С. С другой стороны, NO часто выступает в роли ингибитора апоптоза. Он угнетает апоптоз воздействием на каспазы [41].

Ингибирование апоптоза оксидом азота осуществляется: нарушением экспрессии Fas-лигандзависимого транскрипционного фактора (30), ингибированием каскада TNF- α –индуцированного фактора и цГМФ-зависимых сигналов (21), модулированием функции митохондрий, прямым нитрозированием каспазы-3 и каспазы-8. NO ингибирует апоптоз как цГМФ-зависимым, так и цГМФ-независимым механизмом (22).

Следует особо отметить роль нарушения метаболизма оксида азота и образованного вследствие этого пероксинитрита в механизме изменений апоптоза при вирусных гепатитах. Выявленный в наших исследованиях избыток оксида азота в крови больных гепатитом обусловлен активацией iNOS-синтазы и интенсификацией синтеза NO в печени, что является проявлением компенсаторной реакции организма, которая в условиях вирусного воспаления стимулируется избытком лимфокинов и оксидационным стрессом.

На фоне активного формирования свободных форм кислорода и угнетения антиоксидационной защиты, образованный в избыточном количестве оксид азота взаимодействует с супероксидрадикалом, что вызывает накопление пероксинитрита и гидроксилрадикалов, которые характеризуются высоким свободнорадикальным эффектом.

Относительно низкая интенсивность образования NO при гепатитах может быть обусловлена активацией конкурентного фермента – аргиназы и израсходованием L-аргинина на синтез мочевины [10,31,36], что в результате недостаточности субстрата iNOS – L-аргинина вызывает снижение синтеза NO [6] с усилением образования пероксинитрита [44]. Последнее же цитотоксическое соединение повреждает гепатоциты.

С другой стороны, X протеин В вируса вызывает ингибирование белка – p-53, чем и препятствует апоптозу измененных в результате мутаций гепатоцитов и способствует малигнизации печени. Это, в определенной степени, проясняет механизм онкогенного действия вируса В.

В отличие от острого гепатита С, хронический С + острый гепатит характеризуется особенно высоким содержанием NO. Для С гепатита характерно также высокое содержание в крови Mo^{2+} -ксантиноксидазы, которая обуславливает усиленное образование супероксидрадикалов и низкую активность супероксиддисмутазы. Вышеперечисленные факторы при гепатите С приводят к усиленному образованию пероксинитрита, который характеризуется уникальными биохимическими свойствами [30]: инициация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушение транспорта электронов в митохондриях, повреждение ДНК. Существуют данные о стимуляции пероксинитритом прокollагеназы нейтрофилов, которая выполняет весьма значительную роль в разрушении и преобразовании тканей. Известно, что активация прокollагеназы является причиной фиброза печени.

При остром гепатите В, высокий уровень Fe^{3+} -трансферрина (по сравнению с гепатитами другой этиологии), возможно, обусловлен усиленной экспрессией эритроцитов и трансферрина на фоне низкой кон-

центрацией NO (о чем говорят результаты наших исследований). С другой стороны, следует отметить, что среди множества факторов, которые способны регулировать активность HIF-1, значительное место занимают двухвалентные ионы, в том числе Mn^{2+} , содержание которого в крови, по нашим данным, резко повышается при остром гепатите В, оставаясь на высоком уровне и в периоде реконвалесценции. В условиях гипоксии HIF-1 обладает свойством деградирования и блокирования p-53, что, в свою очередь, способствует ингибированию апоптоза и создает выгодные условия для малигнизации печени.

Ингибирование апоптоза способствует соединению вируса с ядром клетки и хронизации процесса, создает перспективу онкотрансформации. Это актуально тем более, что гепатитом часто заболевают лица с токсическим повреждением печени, при котором также отмечается апоптоз гепатоцитов.

При лечении вирусных гепатитов следует учитывать информацию, полученную в результате изучения апоптоза печени. В то же время необходимо «мягкое» модулирование апоптотической активности гепатоцитов с целью превенции хронизации вирусных процессов и онкотрансформации.

Роль апоптоза в развитии хронического вирусного гепатита еще не до конца изучена. Массивный апоптоз гепатоцитов (свыше 20%) вызывает развитие фульминантной формы гепатита, острую недостаточность печени и смерть. С другой стороны, низкий уровень апоптоза при хронических гепатитах стимулирует развитие воспаления ткани печени и фиброза. Хронизация процесса происходит тогда, когда вошедший в геном клетки вирус меняет программу, направленную на самоистребление инфицированной клетки.

После короткого обсуждения роли гепатотропных вирусов в механизме апоптоза гепатоцитов можно заключить, что:

1. При вирусных гепатитах велико значение апоптоза, хотя еще не до конца изучены все возможные пути его развития;
2. Гепатотропные вирусы в разных ситуациях могут как индуцировать, так и угнетать апоптоз. Усиленный апоптоз гепатоцитов вызывает тяжелое повреждение, а иногда – и недостаточность печени;
3. Угнетение вирусами апоптоза инфицированных гепатоцитов способствует хронизации воспаления печени, его фиброзу и малигнизации;
4. Вызванный вирусом А гепатита апоптоз адекватен повреждению, поэтому болезнь, в основном, протекает доброкачественно;
5. Апоптоз гепатоцитов при вирусных гепатитах может быть вызван как непосредственным действием вируса, так и провоцированной им иммунной реакцией;

6. На сегодняшний день известны два механизма, посредством которых вирусы В и С гепатита вызывают прямое инициирование апоптоза. Суть одного из них – образование в процессе репликации вируса специфических белков – Х протеина вируса В и сог-белка вируса С. Вторым путем прямой инициации апоптоза вирусами В и С гепатита является сверхэкспрессия рецепторов, передающих индукцию этого процесса на мембраны гепатоцитов (например, Fas-рецепторы) и усиление чувствительности клеток к неапоптотическому стимулятору, в частности, TNF.

7. Т-лимфоциты апоптоз могут вызывать двумя путями. Первый реализуется выбросом из Т-лимфоцитов перфоринов, что создает поры в плазматической мембране гепатоцитов. С помощью этих пор в клетку входят гранзимы, содержащие протеазы. 8. Протеазы разрушают некоторые внутриклеточные ферменты, в том числе – каспазы, которые запускают каскад апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. მ. თოფურბე, ვ. ყიფიანი. ავთვისებიანი ზრდა და აპოპტოზი. საქართველოს მეცნ. აკადემიის მაცნე. ბიულ. სერია, 2008; 3-4: 221-228.
2. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени. Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 2: 6-10.
3. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С. Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2003; 5: 7-12.
4. Кипиани В.А. и соавт. Изменения про- и антиоксидантного статуса тканей при паранеопластических процессах. Бюл. экспер. биол. медицины. 2006; 1: 27-30.
5. Кипиани Н.В. Нарушения окислительных процессов, их механизмы и последствия при вирусных гепатитах. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. 1999: 205.
6. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса. Патол. физ. и экспер. терапия 1986; 5: 85-92.
7. Ярилин А.А. Апоптоз, его место в целостном организме. Актуальные проблемы патофизиологии. Пат. физиол. 1998; 2: 38-48.
8. Arber N., Zajicek G., Arnici I. The streaming liver. Liver. 1988; 8: 80-87.
9. Benedetti A., Jezugel A.M., Oriandi F.- Preferential distribution of apoptotic bodies in acinar zone 3 of normal human and rat liver. J. Hepatol. 1988; 7: 319-324.
10. Bjelkovic G. et al. Arginase activity in plasma and erythrocytes in children with hematologic diseases. Srpavki Archiv Za Celok ipno le rastvo. 1998; 126(56): 153-6.
11. Bortner C.D., Cidlowski J.A. Caspase independent/dependent regulation of K(+), cell shrinkage, and mitochondrial membrane potential during lymphocyte apoptosis. J Biol. Chem. 1999; 274: 21953-21962.
12. Brake A., Gores J., Gores G. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of liver, pancreas and intestine. Am J. Physiol. 1997; 273: 1174-1188.
13. Cao Y., Hamada T., Matsui T., Date T., Iwabuchi K. Hepatitis C core protein interacts with p53-binding protein, 53P2/Bbp/ASPP2, and inhibits p53-mediated apoptosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 315: 788-795.
14. Crawford J.M. The liver and the biliary tract. In: Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th edition (Cotran R.S. ed.). Philadelphia: 1999; 845-901.
15. Fanbion W. et al. Toxic bile salt induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. J. Clin. Invest. 1999; 103: 137-145.
16. Go Xiao-Hong, Zhang Yun-Dong, Li Qi-Feng, Wang Yu-Ming. Expression of Bcl-2/Bax, Bak and apoptosis in hepatocytes at hepatitis D. Shijie huaren xiaohua zazhi World Chin. J. Dig. 2004; 12(7): 1578-1581.
17. Honda M., Kaneko S., Shimazaki T., Matsushita E., Kobayashi K., Ping L.H., Zhang H.C., Lemon S.M. Hepatitis C virus core protein induces apoptosis and impairs cell cycle regulation in stably transformed Chinese hamster ovary cells. Hepatology. 2000; 31: 1351-1359.
18. Hayashi N., Mita E. Fas system and apoptosis in viral hepatitis. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997; 12: 223-226.
19. Oksuz M., Akkiz H., Isiksal Y.F., Saydaoglu G., Serin M., Kayaselcuk F., Abayli B., Tuncer L. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 1: 341-345.
20. Jonsson J.R., Edwards-Smith C.J., Catania S.C. et al. Expression of cytokines and factors modulating apoptosis by human sinusoidal leucocytes. J. Hepatol. 2000; 43.
21. Kerr J.F.R., Willie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications tissue kinetics. Brit. J. Cancer. 1972; 26: 239-257.
22. Kim H., Lee H., Yun Y. X-gene product of hepatitis B virus induces apoptosis in liver cells. J Biol Chem. 1998; 273: 381-385.
23. Kim J.S., Qian T., Lemasters J.J. Mitochondrial permeability transition in the switch from necrotic to apoptotic cell death in ischemic rat hepatocytes. Gastroenterology 2003; 124: 494-503.
24. Kim J.S., Ryu J., Hwang S.B., Lee S.Y., Choi S.Y., Park J. Suppression of ceramide-induced cell death by hepatitis C virus core protein. J Biochem. Mol. Biol. 2004; 37: 192-198.
25. Kipiani V. Effect of antioxidants and membrane-stabilizing drugs on paraneoplastic disorders of erythrocytes and microcirculation. TSMU Annals of Biomed. Research and Education. 2004; 3: 240-270.
26. Koziel M.J. The role of immune response in the pathogenesis of hepatitis C virus infection. J. Viral Hepat. 1997; 4: 31-41.
27. Lamontagne L., Lusignan S., Page C. Recovery from mouse hepatitis virus infection depends on recruitment of CD8(+) cells rather than activation of intrahepatic CD4(+) alpha beta(-) TCR(inter) or NK-T cells. Clin Immunol. 2001; 101: 345-356.
28. Lehoux M., Jacques A., Lusignan S., Lamontagne L. Murine viral hepatitis involves NK cell depletion associated with virus-induced apoptosis. Clin Exp Immunol. 2004; 137: 41-51.

29. Liu J., Waalkes M.P. Nitric oxide and chemically induced hepatotoxicity: beneficial effects of the liver-selective nitric oxide donor, V-PYRRO/NO. *Toxicology* 2005; 208(2): 289-297.
30. Maeda H., Tanaka S., Akaike T. et al. Antiapoptotic effect of haem oxygenase-1 in experimental solid tumour. *Br. J. Cancer*. 2003; 88(6): 902-909.
31. Miyanaaka K. et al. Immunohistochemical localization of arginase and other enzymes of arginine metabolism in rat kidney and liver. *Histochemical J.* 1998; 30(10): 741-51.
32. O'Connell J. Fas ligand and the fate of antitumour perspectives. II. modulating leucocyte recruitment to splanchnic organs. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003; 284: 729-733.
33. Okasaki M., Keisuke h., Fujii K et al. Hepatic Fas antigen with chronic hepatitis C. *Digestion*, 1996.
34. Zuckerman E., Zuckerman T., Sahar D., Streichman S., Attias D., Sabo E., Yeshurun D., Rowe J. *Br. J. Haematol.* 2001; 112: 364-369.
35. Pollicino T., Terradillos O., Lecoeur H. Gougeon M.L., Buendia M.A. - Pro-apoptotic effect of the hepatitis B virus X gene. *Biomed. Pharmacother.* 1998; 52: 363-368.
36. Ranguulov S.V. et al. L-arginine proton transfer to gateway residue His 141 and coordination of guanidinium group to the dimanganese center. *Biochemistry* 1998; 37(23): 8539-8550.
37. Searle J. Harmon B.V., Kerr J.F.R. The significance of cell death by apoptosis in hepatobiliary disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1987; 2: 77-96.
38. Simile M.M., Pagnan G., Pastorino F. et al. Chemopreventive N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (fenretinide) targets deregulated NF- κ B and Mat1A genes in the early stages of rat liver carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2005; 26 (2): 417-427.
39. Song Rui, Wang Yu-Mei, Shi Li-Lan, Feng Guo-He, Ma Li, Dou Xiao, Dou Xiao-Guang. Interrelation between apoptosis in PBMC and level of HBV of HBV-positive patients. *World Chin. J. Dig.* 2004; 12(7): 1574-1577.
40. Su F., Schneider R.J. - Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1997; 94: 8744-8749.
41. Terradillos O., Pollicino T., Lecoeur H., Tripodi M., Gougeon M.L., Tiollais P., Buendia M.A. - p-53 independent apoptotic effects of 190 the hepatitis B virus HBx protein in vivo and in vitro. *Oncogene*. 1998; 17: 2115-2123.
42. Torok N.J., Higuchi H., Bronk St., Gores G.J. Nitric oxide inhibits apoptosis downstream of cytochrome c release by nitrosylating caspase 9. *Cancer Research*. 2002; 62(15): 1648-1653.
43. Vos T.A., Van Goor H., Tuyt L. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in endotoxemic rat hepatocytes is dependent on the cellular glutathione status. *Hepatology* 1999; 29(2): 421-426.
44. Xia Y., Zweier J.L. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1997; 94: 6954-6958.

SUMMARY

THE ROLE OF APOPTOSIS IN THE DEVELOPMENT OF VIRUS HEPATITIS

Nino Kipiani, M. Topuridze, V.Kipiani, N.Pavliashvili, Nana Kipiani

Tbilisi State Medical University

In present review hepatocyte apoptosis is presented as universal defensive reaction of liver, to the damages.

Hepatocyte apoptosis may be caused by hepatotropic virus's direct affection, or by the immune reactions initiated by viruses. Apoptosis development caused by virus direct affection varies and contains at least two mechanisms: production of specific proteins: B virus - X protein and C virus - core-protein; expression of the receptors leading the induction of this process on the hepatocyte membrane, for example, increasing of Fas-receptor and cell sensation to apoptosis stimulus. In apoptosis induced by immune reaction T-lymphocytes could trigger off apoptosis in two principal ways: by releasing perforins that produce holes through hepatocyte membrane and according to this process granzymes are permitted inside the cells. By destroying of caspases by proteases that initiate apoptosis cascade. In this article molecular mechanisms of the processes mentioned above are also discussed.

Key words: hepatocyte apoptosis, molecular mechanisms.

РЕЗЮМЕ

АПОПТОЗ И ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Кипиани Нина В., Топуридзе М.Л., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Кипиани Нана В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В предлагаемом обзоре апоптоз представлен как защитная реакция печени на повреждение. Апоптоз гепатоцитов может быть вызван как прямым действием гепатотропных вирусов, так и провоцированием иммунной реакции. При непосредственном воздействии вирусов выявляются, минимум, два пути развития апоптоза. Первый - образование в процессе репликации вируса специфических белков - X-протеина, В-вируса и core-протеина С-вируса; второй - сверхэкспрессия на поверхности вируса рецепторов индукции процесса, например, Fas-рецептора, и повышение чувствительности к проапоптозным стимулам, в частности к фактору некроза опухолей. При апоптозе,

спровоцированном иммунной реакции, Т-лимфоциты вызывают апоптоз также двумя путями: выбросом Т-клетками перфоринов, которые образуют поры в плазматической мембране, через них в клетку входят гранзимы, содержащие протеазы; разрушением протеазами внутриклеточных ферментов, среди них каспаз, что является толчком для апоптозного каскада. В статье рассмотрены также молекулярные механизмы приведенных процессов.

რეზიუმე

აპოპტოზი და ვირუსული ჰეპატიტები

ნინო ყიფიანი, მ. თოფურიძე, ვ. ყიფიანი, ნ. პავლიაშვილი, ნანა ყიფიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

შემოთავაზებულ მიმოხილვაში ჰეპატოციტების აპოპტოზი წარმოდგენილია, როგორც ღვიძლის უნივერსალური პასუხი, დაცვითი რეაქცია დაზიანებაზე, მათ შორის - ვირუსულზე, რომელიც ფრიად მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ღვიძლის დაავადებათა მექანიზმში. ჰეპატოციტების აპოპტოზი

შეიძლება გამოწვეული იყოს ჰეპატოტროპული ვირუსის როგორც პირდაპირი მოქმედებით, ისე მის მიერ პროვოცირებული იმუნური რეაქციით. ვირუსების პირდაპირი ზეგავლენით აპოპტოზის განვითარების გზები განსხვავებულია, მოიცავს მინიმუმ ორ მექანიზმს: 1. ვირუსის რეპლიკაციის პროცესში სპეციფიკური ცილების - B ვირუსის X პროტეინის და C ვირუსის core-პროტეინის წარმოქმნა; 2. ჰეპატოციტების მემბრანაზე ამ პროცესის ინდუქციის გადამცემი რეცეპტორების ზეექსპრესია, მაგალითად, Fas-რეცეპტორებისა და უჯრედების მგრძობელობის მომატება პროაპოპტოზური სტიმულებისადმი, კერძოდ TNF-ისადმი. იმუნური რეაქციით პროვოცირებული აპოპტოზის პირობებში T-ლიმფოციტებს პროცესის გამოწვევა შეუძლიათ ასევე ორი გზით: 1. T-უჯრედებიდან პერფორინების გამოსროლით, რომლებიც ქმნიან ფორებს ჰეპატოციტების პლაზმურ მემბრანაში და მათი საშუალებით უჯრედებში შედის პროტეაზების შემცველი გრანზიმები; 2. პროტეაზების მიერ უჯრედშიგა ფერმენტების, მათ შორის - კასპაზების დაშლა, რაც ბიძგს აძლევს აპოპტოზურ კასკადს.

სტატიაში განხილულია მოყვანილ პროცესთა მოლეკულური მექანიზმებიც.

* * *