

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (201) Декабрь 2011

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (201) 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. The full text content is available through EBSCO databases.

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. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

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, მიმოსილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

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 Гогияшвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,
Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ 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

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.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(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, Mamuka 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 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

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

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 оригинальной транскрипции.

7. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a 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. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

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 ფოტოასლები 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 სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

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

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, 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:

Pertia A., Gagua D., Managadze L., Chkhotua A. TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA IN PREGNANCY: SIMULTANEOUS NEPHRON-SPARING SURGERY AND CAESARIAN SECTION (CASE REPORT).....	7
Chkhotua A., Pantsulaia T., Managadze L. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER RADICAL NEPHRECTOMY AND KIDNEY DONATION	10
Хачатрян А.С. МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	14
Хачатрян А.С. ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	19
Тортладзе М.Л., Кинтрая Н.П., Саникидзе Т.В. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИММУННОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ	24
Ratiani L., Intskirveli N., Ormotsadze G., Sanikidze T. ALTERATION OF FUNCTIONAL STATE OF PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTES IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS AT DISLIPIDEMIA CONDITIONS.....	27
Tchkonia D., Vacharadze K., Shaishmelashvili G., Rtskhiladze S., Khelia Y., Pkhakadze Y. STENTING OF THE LEFT MAIN BRONCHUS IN CICATRICAL POST-TB BRONCHIAL STENOSIS (CASE REPORT).....	32
Орахелашвили Г.А., Капанадзе Л.П., Брегадзе Г.И., Качарава Б.Д., Дзагнидзе Е.Б. РЕАНИМАЦИЯ ПОСТРАДАВШЕЙ С ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОДКОЛЕННОЙ АРТЕРИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	36
Mikadze I., Vashakidze E. THE SERUM LEVEL OF INTERLEUKIN-12 AMONG PATIENTS WITH HCV INFECTION.....	40
Vashadze Sh. DEPRESSION AS A RISK FACTOR FOR ARTERIAL HYPERTENSION.....	45
Джндоян З.Т. КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА А У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	48
Джикия Г.М., Мчедлури Т.Т., Николайшвили М.И., Зурабашвили З.А., Иорданишвили Г.С. ВЛИЯНИЕ ПИРЕТРОИДНОГО ПЕСТИЦИДА (ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИН) НА СОСТАВ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ТКАНЯХ РЫБЫ МУРЦА РЕКИ АЛАЗАНИ.....	52
Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Chkhikvishvili N., Kruashvili L. EFFECTS OF THE UNCOMPETITIVE NMDA RECEPTOR ANTAGONIST MEMANTINE ON SPATIAL MEMORY IN MEDIAL SEPTAL LESIONED RATS	55
Дидебулидзе Н.А., Сумбадзе Ц.М., Гвидани С.А., Коркиа И.И. ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА И АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ КРЫС-САМЦОВ.....	61

Явич П.А., Чурадзе Л.И., Суладзе Т.Ш., Рухадзе Т.А. РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА В SPARTIUM JUNCEUM L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ	65
Machavariani A., Mazmishvili K., Grzelidze T., Menabde G., Amiranashvili I. USE OF OSTEOPLASTIC MATERIAL TO GUIDE BONE TISSUE REGENERATION DEFFECT	70
Ватанха С.С. НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ШЕКИ-ЗАКАТАЛЬСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ АЗЕРБАЙДЖАНА	74

HAYKA

**TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA IN PREGNANCY:
SIMULTANEOUS NEPHRON-SPARING SURGERY AND CAESARIAN SECTION (CASE REPORT)**

Pertia A., Gagua D., Managadze L., Chkhotua A.

National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Renal cell carcinoma (RCC) is rare in pregnant women occurring in 1 in 1000 cases [20]. Treatment of the disease is a substantial challenge for both, urologist and obstetrician.

Only several cases of RCC in pregnancy have been reported in literature. 95% of them are clear cell type and the rest 5% are chromophobe type. Women with these tumors may present at any stage of the pregnancy. The most common mode of presentation of the disease is a palpable mass (88%) and loin pain (50%). Haematuria implies collecting system invasion and occurs in 50% of the cases. Other rare forms of presentations are: hypertension, haemolytic anaemia and hypercalcaemia [12,19]. It should be admitted that the disease is being increasingly discovered on ultrasound examination for other reasons in the last decades [4].

The management of RCC in pregnant woman should depend on tumor biology and age of gestation. Prevention of further tumor growth and spread should be balanced against fetal maturity. The impact of surgical and adjuvant therapy on the potential for future pregnancies should be also considered.

The most frequent form of treatment of RCC in pregnancy is open or laparoscopic radical nephrectomy (RN) followed-up by spontaneous delivery [5,12-15]. RN with or without termination of pregnancy [11,17,19], Caesarean section (CS) followed-up by RN [18], and simultaneous RN and CS [8] have also been reported in the literature. There are no reports on the nephron sparing surgery (NSS) performed either separately, or simultaneously with CS in the pregnant women.

Here we report the first case of NSS performed together with CS for the treatment of RCC in the second trimester of pregnancy. Short review of the literature describing the treatment options, optimal timing of the surgery and multidisciplinary of approach is also provided.

Case report. A 33 years old female was referred to our center at 24 weeks' gestation without previous history of urological diseases and any subjective complaints. The right renal mass has been found on routine sonography. A 6X6X4.5 cm. solid tumor has been detected on MRI arising from the upper pole of the right kidney (figure 1). Regional lymph nodes were negative. Hepatic and pulmonary metastases have been excluded by abdominal and chest MRI.

The tumor was graded according to the Padua anatomical classification and assigned the score 6. According to this score the risk of surgical complications related to the NSS was considered low. There were no radiological signs of local extension and/or distant metastases. Clinically the tumor was staged as: T1b, N0, M0.

After extensive counseling and consultation with the obstetrician decision has been taken to postpone the operative treatment until the third trimester of gestation. The patient was followed-up by: regular urological and obstetrical checkup; sonography once per month; and weekly urinalysis, until maximal chance of fetal viability. The patient was stable without any signs of disease progression until 33rd week of gestation. After re-consulting with obstetric staff, simultaneous NSS and caesarian section was planned at this time point.

Caesarian section has been performed first under epidural anesthesia. A healthy girl weighing 2.4 kg was delivered without any surgical difficulties. The patient was then intuited and operation was continued with open NSS through flank incision. Enucleoresection was performed with arterial clamping and local hypothermia. Cold ischemia time was 15 min. Duration of the NSS was 115 min. Blood loss was less than 100 cc. The renal capsular defect has been covered with free peritoneal graft.

Postoperative course was uneventful for both, the mother and child. The patient made a good recovery with normal obstetric examinations. Morphology revealed clear cell RCC pT1bN0M0, grade 1. After the follow-up of 30 months the patient is doing well without any signs of the disease recurrence. The child is healthy with normal physical and mental development.

Results and their discussion. RN and NSS are the treatments of choice for the patients with RCC. Oncological results and complications of the treatments are extensively evaluated showing excellent outcomes in the patients with local stages of the disease. However, management of RCC in pregnant women is extremely challenging due to the rarity and difficulty of the situation. There are few reports in the literature about the treatment of RCC at different time points of pregnancy.

It was believed for a long time that there is no association between RCC and pregnancy. However, more recent stud-

ies discovered new facts. Lambe M. et al. in a Swedish population-based study, found a strong association between the number of births and the risk of RCC. They have shown that the parous women were at a 40% increased risk of RCC compared to nulliparous women [9]. It is known that both, normal and malignant renal cells contain oestrogen and progesterone receptors [16]. Chow WH. et al. have shown an increased risk of RCC in pregnant women with co-existing risk factors like: parity greater than five, obesity, hypertension and diabetes [2]. It has been speculated that pregnancy-associated hormonal changes, particularly high oestrogen levels, may act as promoters of malignant change by stimulating renal cell proliferation either directly or via paracrine growth factors [1]. Whether these observations have any implications for the biological behavior of malignant renal cells in pregnancy is not clear, but a tendency towards immediate rather than delayed surgery seems to be appropriate. However, as neonatal survival rates increase with increasing gestation at delivery, immediate surgery at early stages of pregnancy is potentially deleterious to fetal health. Therefore, it is extremely important to define whether pregnancy has to be interrupted or allowed to continue if radical nephrectomy is carried out [4].

If the RCC is discovered in the first trimester, immediate surgery is recommended by majority of the authors [11,15]. Whether pregnancy should be terminated at this age or not is debatable. The decision should be based on the patient's wishes and medical indications. It is important to consider that the risks of miscarriage and teratogenesis are high at this age, making termination a better option for some authors [4,17]. Others however, disagree with this approach [19].

Management of the disease in the second trimester is more challenging. In the late second trimester surgery should be delayed to at least 28 weeks, when the fetal survival of over 90% is achievable [11]. In the early second trimester immediate surgery is recommended by some of the authors due to the low risk of the fetal loss [3,5,7,10,13].

In the third trimester the fetal lung maturity is established and immediate surgery seems convenient. It has been suggested that CS should not be performed at the time of RN as the kidney is removed through different incision [20]. If the diagnosis is made in the late third trimester the surgery can be postponed until delivery [14,11,18].

In case of the metastatic disease the pregnancy should be terminated [6]. There are no reports of patients or fetal metastases so far.

Simultaneous RN and CS has been performed for the treatment of RCC detected in the second trimester [8]. There are no reports so far on NSS performed separately or simultaneously with CS in pregnant woman with RCC.

The data on the effect of pregnancy on long-term survival of RCC is very limited. The same is true for the effect of future pregnancies on tumor recurrence. Some authors have reported good clinical results and survival in these patients [20]. More data on the outcomes of different treatment options, including the effect of subsequent pregnancies on the disease recurrence, are needed to answer these questions.

Conclusion. The management of a pregnant woman with a malignant solid renal mass should follow the certain principles: 1) the welfare of the mother should be main concern, unless she wishes otherwise; 2) management of the patient has to take place in a multidisciplinary setting involving: urologists, neonatologist, obstetricians, radiologists, anaesthetists, and morphologist; 3) the standard surgical treatment of the most stages of RCC is RN or NSS; 4) timing of the surgery depends on biological behavior of the tumor and the neonatal survival rates for the different gestations.

Here we report the first case of NSS performed simultaneously with CS for the treatment of pregnant woman with RCC. This approach can be considered feasible in women in the second and third trimesters of pregnancy.

REFERENCES

1. Concolino G, Lubrano C, Ombres M, Santonati A, Flammia GP, Di Silverio F. Acquired cystic kidney disease: the hormonal hypothesis. *Urology* 1993; 41: 170-75.
2. Chow W, McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Niwa S, Fraumeni JF Jr. Reproductive factors and risk of renal cell carcinoma among women. *International Journal of Cancer* 1995; 60: 321-24.
3. Fazeli-Matin S, Goldfarb DA, Novick AC. Renal and adrenal surgery during pregnancy. *Urology* 1998; 52: 510-11.
4. Fynn J and Venyo AK. Renal cell carcinoma presenting as hypertension in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 24: 821-22.
5. Gnessin E, Dekel Y, Baniel J. Renal cell carcinoma in pregnancy. *Urology* 2002; 60: 1111.
6. Hendry WF. Management of urological tumours in pregnancy. *British Journal of Urology*; 2008; 80 (Supplement 1): 24-28.
7. Jenkins TM, Mackey SF, Benzoni EM, Tolosa JE, Sciscione AC. Non-obstetric surgery during gestation: risk factors for lower birthweight. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 43: 27-31.
8. Kobayashi T, Fukuzawa S, Miura K, Matsui Y, Fujikawa K, Oka H, et al. A case of renal cell carcinoma during pregnancy: simultaneous cesarean section and radical nephrectomy. *Journal of Urology* 2000; 163: 1515-16.
9. Lambe M, Lindblad P, Wu J, Remler R, Hsieh CC. Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. *British Journal of Cancer* 2002; 86: 1425-29.

10. Lee D and Abraham N. Laparoscopic radical nephrectomy during pregnancy: case report and review of the literature. *Journal of Endourology* 2008; 22: 517-19.
11. Loughlin KR. The management of urological malignancies during pregnancy. *British Journal of Urology* 1995; 76: 639-44.
12. Monga M, Benson GS, Parisi VM. Renal cell carcinoma presenting as hemolytic anemia in pregnancy. *American Journal of Perinatology* 1995; 12: 84-86.
13. O'Connor JP, Biyani CS, Taylor J, Agarwal V, Curley PJ, Browning AJ. Laparoscopic nephrectomy for renal-cell carcinoma during pregnancy. *Journal of Endourology* 2004; 18: 871-74.
14. Pearson GA and Eckford SD. Renal cell carcinoma in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 29: 53-54.
15. Qureshi F, Gabr A, Eltayeb AA. Renal cell carcinoma (chromophobe type) in the first trimester of pregnancy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2002; 36: 228-30.
16. Ronchi E, Pizzocaro G, Miodini P, Piva L, Salvioni R, Di Fronzo G. Steroid hormone receptors in normal and malignant human renal tissue: relationship with progestin therapy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1984; 21: 329-35.
17. Simon I, Rorive S, Kirkpatrick C, Roumeguere T, Nortier JL. Clear cell renal carcinoma presenting as a bleeding cyst in pregnancy: inaugural manifestation of a von Hippel-Lindau disease. *Clinical Nephrology* 2008; 69: 224-28.
18. Stojnić J, Jeremic K, Petković S, Lazović G, Stefanović A. Renal cell carcinoma in pregnancy: a case report. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2009; 30: 347-49.
19. Usta IM, Chammas M, Khalil AM. Renal cell carcinoma with hypercalcemia complicating a pregnancy: case report and review of the literature. *European Journal of Gynaecological Oncology* 1995; 19: 584 – 87.
20. Walker JL, Knight EL. Renal cell carcinoma in pregnancy. *Cancer* 1986; 58: 2343-47.
21. Warshauer DM, et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. *Radiology* 1988; 169: 363-65.

SUMMARY

TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA IN PREGNANCY: SIMULTANEOUS NEPHRON-SPARING SURGERY AND CAESARIAN SECTION (CASE REPORT)

Pertia A., Gagua D., Managadze L., Chkhotua A.

National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

We present a case of a 33-year-old pregnant woman with renal cell carcinoma diagnosed at 24 weeks of gestational age. Simultaneous nephron sparing surgery (NSS) and Caesarian

section (CS) was performed at 33 weeks of gestation. The successful cases of radical nephrectomy performed in pregnancy have been reported earlier however, we believe this is the first case of NSS and CS performed simultaneously. This approach can be used in the second and third trimester of pregnancy.

Keywords: renal cell carcinoma, nephron sparing surgery, pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ОДНОВРЕМЕННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ НЕФРЕКТОМИЯ И КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ У БЕРЕМЕННОЙ С РАКОМ ПОЧКИ (случай из практики)

Пертия А.Р., Гагуа Д.А., Манагадзе Л.Г., Чхотуа А.Б.

Национальный центр урологии, Тбилиси, Грузия

В статье описан случай опухоли почки у женщины 33 лет на 24 неделе беременности. Мониторинг осуществлялся совместно с акушером-гинекологом консервативно до 33 недели беременности. На 33 неделе беременности проведено одновременное вмешательство - кесарево сечение и энуклеорезекция опухоли почки. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Случай интересен, поскольку в литературе описано несколько случаев оперативного лечения опухоли почки у беременных, однако одновременное вмешательство (кесарево сечение и энуклеорезекция) описывается впервые.

Подобная тактика лечения может быть применена во втором и третьем триместрах беременности.

რეზიუმე

ერთდროული რადიკალური ნეფრექტომია და საკეისრო კვეთა თირკმლის კიბოს მკურნალობაში ორსულობისას (შემთხვევის აღწერა)

ა. პერტია, დ. გაგუა, ლ. მანაგაძე, ა. ჩხოტუა

უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

აღწერილია თირკმლის კიბოს შემთხვევა 33 წლის ქალში, დიაგნოსტირებული ორსულობის 24-ე კვირას. პაციენტი მართული იქნა მენაგინეკოლოგებთან ერთად, კონსერვატიულად, ორსულობის 33-ე კვირამდე. ნაყოფის ამ ასაკში გაკეთდა ერთდროული საკეისრო კვეთა და თირკმლის სიმსივნის ენუკლეორეზექცია. ოპერაციას გართულებები არ მოჰყოლია. ლიტერატურაში

აღწერილია ორსულ ქალებში თირკმლის სიმსივნის ოპერაციული მკურნალობის რამოდენიმე შემთხვევა, თუმცა, ჩვენი დაკვირვება - პირველი შემთხვევაა, როცა სიმსივნის ენუკლეაცია და

საკეისრო კვეთა ერთდროულად იქნა ჩატარებული. მკურნალობის ეს ტაქტიკა შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში.

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER RADICAL NEPHRECTOMY AND KIDNEY DONATION

Chkhotua A., Pantsulaia T., Managadze L.

National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Radical nephrectomy (RN) is a treatment of choice for the patients with renal cell carcinoma (RCC). Although oncological results of RN are well evaluated on a large number of patients, the studies on a postoperative health-related quality of life (HRQoL) of these patients are very limited [1,13,14]. There are no publications available comparing the HRQoL of patients after RN with that of healthy individuals and other forms of nephrectomy.

Living kidney transplantation provides excellent results with the lowest complication and the highest graft and patient survival rates [6]. However, it should not be forgotten that donors are healthy persons voluntarily donating an organ and their postoperative health and HRQoL should be a matter of utmost importance. Although advocated in the literature, psychosocial assessment and monitoring of living kidney donors is not yet routinely performed. There are only limited reports in the literature examining HRQoL issues in the donors.

The Short Form-36 (SF-36), Giessen Subjective Complaints List-24 (GBB-24) and Zerssen's Mood-Scale (Bf-S) are internationally validated and frequently used questionnaires for this purpose [5,22,24].

The available data on psychological well-being and HRQoL of the patients after RN and kidney donors are limited and somewhat controversial. While some of these studies are providing evidences that the donor HRQoL is at least comparable or even better than that of the general population [3-5,7,8,10,12,17,19], others are showing the negative impact of the donation on donors' HRQoL [9,15,16,20,23]. There are no studies comparing the HRQoL of kidney donors with the patients who underwent nephrectomy due to the urological diseases.

The aim of the current study was to assess the HRQoL of the patients who underwent RN due to the RCC and compare it with age- and sex-matched healthy persons and our kidney donors.

Materials and methods. The study population consisted of: Group I: 52 patients who underwent nephrectomy due to the RCC; Group II: 120 age- and sex matched healthy individuals; Group III: The kidney donors operated at our institution from January 2005 to December 2008 (n=57).

The Group I consisted of the 98 consecutive patients operated at our institution for RCC. Three questionnaires (SF-36, GBB-24 and Bf-S) have been mailed to all the patients. 7 (7%) patients have been reported as dead at the time of evaluation, 10 (10%) were lost of follow-up and 29 (30%) didn't respond. We've received the completed questionnaires from 52 patients (53%). The mean follow-up was 28 months (range: 4-35 months). None of the patients had clinical signs of renal insufficiency or other substantial comorbidities (diabetes etc.). Radical or partial nephrectomy without adjuvant immunotherapy was performed in all patients. The pathological stage distribution of the tumors was the following: T1 – 21 (40%); T2 – 13 (25%); T3 – 18 (35%) patients. 14 (27%) cancers were G1, 20 (38%) - G2 and 18 (35%) - G3. Morphological evaluation revealed clear cell RCC in all 52 patients. 2 patients had lymph node and 1 patient had distant metastases at the time of surgery. 18 (34.6%) tumors were discovered incidentally, 29 (55.8%) were locally symptomatic and 5 patients (9.6%) had a systemic disease symptoms.

The control group has been generated by using probability-based methods to ensure representativeness of the general population of the Country. The control group consisted of 120 healthy volunteers with the mean age of 51±9 years (18-70 years). They were matched with the donors and patients on the basis of: age, sex, race and ethnicity. Exclusion criteria were chronic diseases, with the exception of controlled systemic hypertension and previous non-major surgical interventions.

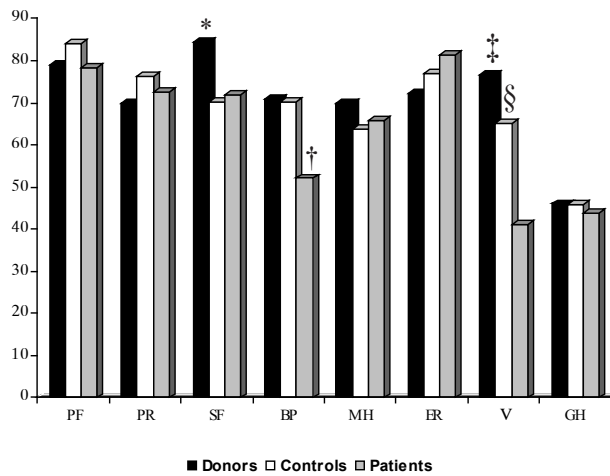
61 living kidney transplants have been performed at our institution since January 2005 to December 2008. The

mean follow-up of the donors was 32 months (range: 4-57 months). All the transplants were performed from genetically related donors. 19 donors (31%) were male and 42 (69%) were female. The mean donor age was 49±9 years. Donor nephrectomy was done by open extraperitoneal approach.

All the donors are alive. Three questionnaires (SF-36, GBB-24 and Bf-S) have been mailed, e-mailed, or handed out to all the donors who could be contacted, with a follow-up of at least 3 months. We have received answers from 57 (93%) donors who could be contacted. The evaluation procedure was completely anonymous and all the respondents were free of any charges related to filling or sending the questionnaires.

Results and their discussion. The age, sex distribution and mean follow-up was not different between the groups. At the time of the study, 97.8% of the recipients were alive and 89% of these had a functioning graft.

For the SF-36 items: “Social function”, “Bodily pain” and “Vitality”, donors scored significantly better than controls and patients. “Bodily pain” and “Vitality” indexes of the controls were significantly higher than that of the patients (Fig. 1). The SF-36 scores were not different between males and females.

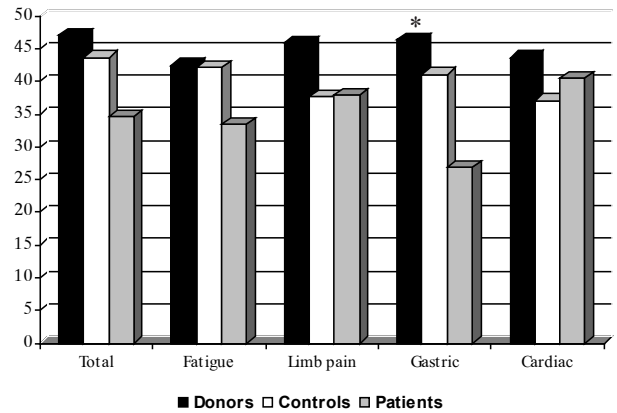


* - $p=0.0001$ vs. controls and $p=0.0209$ vs. patients; † $p=0.0357$ vs. donors and $p=0.0375$ vs. controls; ‡ $p=0.0478$ vs. controls and $p=0.0006$ vs. patients; § $p=0.0128$ vs. patients

Fig. 1. Comparison of the mean (±SE) SF-36 scores between the groups

In all five GBB-24 items the donors scored higher than the controls and patients. For the “gastric complaints” the difference was statistically significant. In this item the patients scored significantly worse than controls and donors (Fig. 2). Comparison of the scores, in between males and females showed that in the Group II, in four out of five

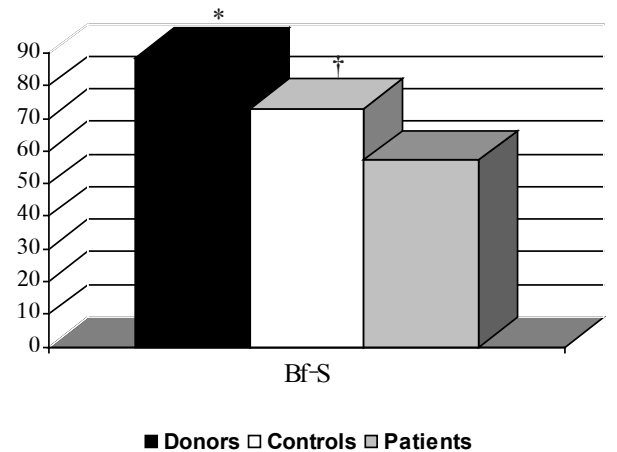
items (“Overall complaints”, “Fatigue tendency”, “Limb pain” and “Cardiac complaints”) males scored significantly higher than females. The differences in other groups were not significant (data not shown).



* - $p=0.0080$ vs. cand $p=0.0293$ vs. patients

Fig. 2. Comparison of the GBB-24 scores between the groups

The mood analyses have shown that Bf-S scores of the donors were significantly higher than that of the controls and patients. The controls scored better than the patients (Fig. 3). The Bf-S scores didn't differ between males and females.



* - $p=0.0007$ vs. controls and $p<0.0001$ vs. patients; ‡ $p=0.0183$ vs. patients

Fig. 3. Comparison of the Bf-S scores between the groups

RN and nephron sparing surgery are the treatments of choice for the patients with RCC. Oncological results and complications of these forms of treatment are extensively evaluated showing excellent outcomes in the patients with local disease stages. However, information on the HRQol of these patients is scarce. There are very few publications assessing and comparing the HRQol of the patients after different forms of surgical treatment of RCC.

The studies on the donors' psychological well-being and HRQol have been conducted since the early years of kidney transplantation. Yet, this topic remains largely under-evaluated and unknown. Most of the existing studies have limitations such as: retrospective design; lack of matching the groups for age or gender; use of non-standardized and validated questionnaires; comparison of the results with references validated for another cultural background; too few participants or low response rates. Nonetheless, these studies suggest hypotheses that require evaluation in a well-designed prospective manner.

In this study we assessed postoperative HRQol of the patients who underwent RN in comparison with our living kidney donors and age and sex matched healthy individuals. This type of design is original in existing literature and gives an opportunity to deeper analyse physical, psychosocial and spiritual well-being of the patients after RN in comparison with healthy, non-operated individuals and persons who underwent the same operation for non-medical indications.

The reason of worse scores of the patients in comparison with the healthy subjects should be physical complains related to the main disease and/or operation performed. The better scores of the donors in somatic parameters can be explained by the fact that they are selected group of individuals, well-evaluated and with better general health than representatives of the common population. The better scores in psycho-social parameters is caused by the fact that donating an organ is associated with giving a second life to the family member and/or close relative, psycho-social mobilization of the donor and consequently, the better mood.

Four out of five GBB-24 scores were found to be significantly higher in males as compared with females. Again, this difference was evident in the control group and disappeared in the donors and patients. This result corresponds with the outcomes of early studies showing that: a) females tend to have more health complaints than their male counterparts; b) they do receive more diagnostic workups; and c) they receive prescriptions more often during office visits than men do [21]. Significant postoperative HRQol worsening in the patients and HRQol improvement in the donors was probably the reason why the difference was not evident in these groups. Both of these concepts need further evaluation with higher sample numbers in order to assess importance of the findings.

Prospective design and high response rate are the most important advantages of this study. The response rate of 94% is the highest reported in the literature using these questionnaires. It was caused by the fact that the questionnaires have been handed out personally to almost all the donors by nephrologists. Another advantage of this study is a comparison of pairs of subjects and controls matched for gender and age. Only few studies have evaluated the matched pairs [4] whereas oth-

ers have compared their findings with the scores of general population [10,11]. The present study is also the first to include post-nephrectomy patients, and apply the Bf-S questionnaire to the study groups.

In conclusion, the HRQol of living kidney donors and healthy individuals is similar and better than HRQol of the patients operated due to the medical indications. The future prospective studies with higher number of participants will enhance our knowledge of factors influencing HRQol of the living kidney donors and patients after nephrectomy.

REFERENCES

1. Clark PE., et al. Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma: impact of the amount of remaining renal tissue. *Urology* 2001; 57: 252-256.
2. El-Agroudy AE., et al. Long-term follow-up of living kidney donors: a longitudinal study, *British Journal of Urology International* 2007; 100: 1351-1355.
3. Feltrin A., et al. Experience of donation and quality of life in living kidney and liver donors, *Transplant International* 2008; 21: 466-472.
4. Fehrman-Ekholm I., et al. Kidney donors don't regret: follow-up of 370 donors in Stockholm since 1964. *Clinical Transplantation* 2000; 69: 2067-2071.
5. Giessing M., et al. Quality of Life of Living Kidney Donors in Germany: A Survey with the Validated Short Form-36 and Giessen Subjective Complaints List-24 Questionnaires. *Transplantation* 2004; 78: 864-872.
6. Hariharan S., et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 605-612.
7. Ibrahim HN., et al. Long-Term consequences of kidney donation. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 459-469.
8. Isotani S., et al. Quality of life of living kidney donors: the short-form 36-item health questionnaire survey. *Urology* 2002; 60: 588-592.
9. Jackobs S., et al. Quality of life following living donor nephrectomy comparing classical flank incision and anterior vertical mini-incision. *World Journal of Urology* 2005; 23: 343-348.
10. Johnson EM., et al. Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. *Transplantation* 1999; 67: 717-721.
11. Karrfelt HME., et al. To be or not to be a living donor: questionnaire to parents of children who have undergone renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 915-918.
12. Lima, DX., Petroianu A., Hauter HL. Quality of life and surgical complications of kidney donors in the late post-operative period in Brazil. *Nephrol Dialysis and Transplantation* 2006; 21: 823-42.
13. Novara G., et al. Factors predicting health-related quality of life recovery in patients undergoing surgical treatment for renal tumors: prospective evaluation using the RAND SF-36 Health Survey. *European Urology* 2010; 57: 112-120.

14. Poulakis V., et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003; 62: 814-820.
15. Reimer J., et al. The impact of living-related kidney transplantation on the donor's life. *Transplantation* 2006; 81: 1268-1273.
16. Schover LR., et al. The psychosocial impact of donating a kidney: long-term follow-up from a urology based center. *Journal of Urology* 1997; 157: 1596-1601.
17. Smith GC., et al. Prospective psychosocial monitoring of living kidney donors using the SF-36 health survey. *Transplantation* 2003; 76: 807-809.
18. Smith GC., et al. Prospective psychosocial monitoring of living kidney donors using the Short Form-36 health survey: results at 12 months. *Transplantation* 2004; 78: 1384-1389.
19. Tanriverdi N., et al. Quality of life and mood in renal transplantation recipients, donors, and controls: preliminary report. *Transplant Proceedings* 2004; 36: 117-119.
20. Tellioglu G., et al. Quality of life analysis of renal donors. *Transplant Proceedings*, 2008; 40: 50-52.
21. Verbrugge LM., Steiner RP. Prescribing drugs to men and women. *Health Psychology* 1985; 4: 79-98.
22. Ware JE Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30: 473-483.
23. Zargooshi J. Quality of life of Iranian kidney donors. *Journal of Urology* 2001; 166: 1790-1799.
24. Zerssen D. Die Befindlichkeitsskala. - Manual. Weinheim: Beltz Test. Beltz-Test GmbH; 1976.

SUMMARY

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER RADICAL NEPHRECTOMY AND KIDNEY DONATION

Chkhotua A., Pantsulaia T., Managadze L.

National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

The health-related quality of life (HRQoL) concept is frequently applied for the assessment of surgical or other treatment modalities. We evaluated the HRQoL of 57 kidney donors and compared it to: 120 age and sex matched healthy individuals; and 52 patients who underwent nephrectomy due to renal tumor. The Short Form-36 (SF-36), Giesen Subjective Complaints List (GBB-24) and Zerssen's Mood Scale (Bf-S) questionnaires have been used for this purpose. The mean scores of different domains have been calculated for all three questionnaires and compared between the groups. In three out of eight SF-36 items ("Social function", "Bodily pain" and "Vitality") the donors scored significantly better than the controls and patients. In all five GBB-24 items the donors scored higher than the controls and patients. For the "Gastric complaints" the difference was significant. The mood analysis has shown significant differences between the groups in favour of the donors. The HRQoL of living kidney donors is not different from that

of healthy subjects and significantly better than HRQoL of urological patients after nephrectomy. The HRQoL of living kidney donors and healthy individuals is similar and better than HRQoL of the patients operated due to the medical indications. Further prospective studies are needed to increase our knowledge of factors influencing HRQoL of the living kidney donors and patients after nephrectomy.

Keywords: health-related quality of life, nephrectomy, kidney donors.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДОНОРОВ ПОЧКИ И ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЕКТОМИИ

Чхотуа А.Б., Панцулая Т.И., Манагадзе Л.Г.

Национальный центр урологии, Тбилиси, Грузия

Изучены параметры качества жизни больных после радикальной нефрэктомии (группа А), доноров почки (группа В) и здоровых лиц.

В работе использованы вопросники SF-36, GBB-24 и Bf-S, широко применяемые в современных исследованиях для оценки качества жизни больных.

Согласно результатам вопросника SF-36, по трем параметрам из восьми - «социальная функция», «боль», «жизнеспособность», показатели качества жизни у доноров почки оказались достоверно лучше, чем в других группах. Что касается результатов опросника Bf-S, то у доноров почки выявлено достоверное преимущество по всем параметрам.

Качество жизни доноров почки не отличалось от такового у здоровых людей и было достоверно лучше, чем у больных, перенесших радикальную нефрэктомии. Необходимы дальнейшие исследования по оценке факторов, влияющих на качество жизни доноров и пациентов после нефрэктомии.

რეზიუმე

პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის ანალიზი რადიკალური ნეფრექტომიისა და თირკმლის დონორების შემდეგ

ა. ჩხოტუა, თ. ფანცულაია, ლ. მანაგაძე

უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია და შედარებულია ცხოვრების ხარისხის პარამეტრები: ა) პაციენტებში რადიკა-

ლური ნეფრექტომიის შემდეგ; ბ) თირკმლის დონორებსა და გ) ჯანმრთელ, არანოპერაციულ პირებში. ცხოვრების ხარისხის შეფასებისათვის გამოყენებულია საერთაშორისო პრაქტიკაში აპრობირებული SF-36, GBB-24 და Bf-S კითხვარები. SF-36 კითხვარის 8-დან 3 პარამეტრში (“სოციალური ფუნქცია”, “ტკივილი” და “სიცოცხლისუნარიანობა”) დონორებმა აჩვენეს სტატისტიკურად სარწმუნოდ უკეთესი მაჩვენებლები პაციენტებთან და საკონტროლო ჯგუფის პირებთან შედარებით. SF-36 კითხვარის ყველა პარამეტრში დონორთა მაჩვენებლები აღემატე-

ბოდა პაციენტებისა და საკონტროლო პირების მაჩვენებლებს. Bf-S-ის პარამეტრები სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის დონორთა სასარგებლოდ. თირკმლის დონორთა ცხოვრების ხარისხი არ განსხვავდება ჯანმრთელ, არანოპერაციულ პირთა მაჩვენებლებისაგან და სარწმუნოდ აღემატება თირკმლის სიმსივნის გამო ნოპერაციულ პაციენტთა ცხოვრების ხარისხის მაჩვენებლებს. მეტი კვლევებია საჭირო დონორებისა და პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე მოქმედი პარამეტრების შესწავლისა და ანალიზისათვის.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хачатрян А.С.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра патологической анатомии, Республика Армения*

В большинстве случаев злокачественные опухоли щитовидной железы метастазируют в цепи яремно-каротидных, претрахеальных и паратрахеальных лимфатических узлов. У большинства больных метастазы в лимфатические узлы бывают множественными и, как правило, различного размера - от микрометастазов, которые выявляются только при патогистологическом исследовании, до крупных образований, размеры которых значительно превышают величину самой опухоли.

Значение метастазов в лимфатические узлы как прогностического фактора у больных с дифференцированными формами рака обсуждается в течение многих лет, тем не менее, этот вопрос остается спорным и по сей день. Согласно результатам различных исследований, при наличии регионарных метастазов в момент обследования возрастает относительный риск отдаленного метастазирования, локально-регионарных рецидивов и смертельного исхода. Некоторые исследователи, наоборот, утверждают, что регионарное метастазирование при папиллярном раке не оказывает значительного влияния на выживаемость больных [5].

Согласно исследованиям некоторых авторов [1-3], возраст 45 лет и ниже, локализация метастазов только в легких, или только в костях, отсутствие клинической симптоматики отдаленного метастазирования, а также радиойодтерапия являются положительными факторами, которые значительно улучшают прогноз у больных с дифференцированными карциномами щи-

товидной железы. Рядом исследователей показано, что для многих видов тиреоидных карцином риск смерти от локально - регионарных рецидивов и отдаленных метастазов возрастает с увеличением их размера. В результате диссеминации клеток карциномы по лимфатическим и кровеносным сосудам образуются отдаленные метастазы [12].

В мировой литературе описываются редкие случаи инвазивного роста и метастазов щитовидной железы: инвазия и метастазы рака щитовидной железы во внутреннюю яремную вену, правое предсердие, в восходящую часть аорты, в верхнюю полую вену [4,6,8-11], внутричерепной метастаз медуллярной карциномы щитовидной железы спустя 25 лет после первой операции [7].

Целью исследования явился анализ процесса метастазирования у больных раком щитовидной железы в 1999-2011 гг. по Республике Армения.

Материал и методы. Изучались истории болезней, протоколы патогистологических исследований, амбулаторные карты, формы статистической отчетности 529 больных первичным раком щитовидной железы (РЩЖ) в период с 1999 по 2011 гг. Заключительный диагноз устанавливался по результатам клинического обследования и послеоперационного гистологического анализа. Рассчитывались среднегодовые показатели заболеваемости на 10000 населения.

С помощью методов эпидемиологического и статистического анализов рассчитывали стандартизованные и по возрасту показатели заболеваемости, оценивался ежегодный по возрасту прирост заболеваемости, проводилась прогностическая оценка динамики этих показателей.

Результаты и их обсуждение. Частота метастазирования при раке щитовидной железы на нашем материале составила $0,04 \pm 0,01$ ($n=169$; $M=13$). Показатель метастазирования у мужчин составил $0,03 \pm 0,01$

($n=51$; $M=4$) (среднегодовой показатель, $n:13$, 13 лет с 1999 по 2011), у женщин - $0,05 \pm 0,02$ ($n=118$; $M=9$). Разница между показателями статистически недостоверна ($p>0,05$).

Частота метастазирования при раке щитовидной железы у больных городских местностей в Армении ниже - $0,02 \pm 0,01$ ($n=44$; $M=3$), чем у жителей сельских населенных пунктов - $0,08 \pm 0,03$ ($n=125$; $M=9,6$). Разница между показателями статистически достоверна ($p<0,05$).

Таблица 1. Частота метастазирования у больных при раке щитовидной железы по столице и марзам Армении с 1999 по 2011 гг. (на 10 000 населения)

Столица республики и марзы	Всего случаев метастазирования N ($p \pm m$)
Ереван	86 (0,06 \pm 0,02)
Армавир	15 (0,04 \pm 0,04)
Арагацотн	7 (0,04 \pm 0,05)
Ширак	8 (0,02 \pm 0,03)
Арарат	12 (0,03 \pm 0,03)
Гегаркуник	16 (0,05 \pm 0,05)
Котайк	7 (0,02 \pm 0,03)
Вайоц Дзор	2 (0,03 \pm 0,07)
Сюник	5 (0,03 \pm 0,04)
Лори	9 (0,02 \pm 0,03)
Тауш	2 (0,01 \pm 0,03)
Итого	169 (0,04 \pm 0,01)

Разница между показателями частоты метастазирования у населения в различных марзах статистически недостоверна ($p>0,05$).

Таблица 2. Частота метастазирования при раке щитовидной железы у больных различных возрастных групп с 1999 по 2011 гг. (на 10 000 населения)

Возрастные группы	Всего случаев метастазирования n ($p \pm m$)
15-19 лет	2 (0,004 \pm 0,01)
20-24 лет	8 (0,02 \pm 0,03)
25-29 лет	10 (0,03 \pm 0,03)
30-34 лет	16 (0,06 \pm 0,05)
35-39 лет	12 (0,040 \pm 0,04)
40-44 лет	15 (0,05 \pm 0,05)
45-49 лет	15 (0,05 \pm 0,05)
50-54 лет	15 (0,06 \pm 0,06)
55-59 лет	13 (0,08 \pm 0,08)
60-64 лет	21 (0,14 \pm 0,11)
65-69 лет	20 (0,15 \pm 0,11)
70-74 лет	16 (0,12 \pm 0,11)
75-79 лет	5 (0,06 \pm 0,1)
80 лет и старше	1 (0,02 \pm 0,07)

Как видно из таблицы 2, частота метастазирования в пожилом возрасте выше, чем в зрелом. Разница между показателями статистически достоверна ($p<0,05$).

Из 85 больных, умерших от РЩЖ, у 37 прижизненно обнаружены метастазы (43,5±5,4).

Таблица 3. Структура распределения случаев регионарного и отдаленного метастазирования в зависимости от гистологического типа рака щитовидной железы (в % к итогу)

Гистологический тип рака щитовидной железы	Общее число больных	Число больных с регионарными метастазами	Число больных с отдаленными метастазами
Папиллярный	327	98 (29,96%±2,53)	23 (7,03%±1,41)
Фолликулярный	151	23 (15,23%±2,92)	22 (17,88%±3,11)
Анапластический (недифференцированный)	21	7 (33,33%±10,28)	2 (9,52%±6,4)
Медулярный	19	3 (15,79%±8,37)	2 (10,52%±7,04)
Низкодифференцированный	6	2 (33,33%±19,24)	1 (16,7%±15,2)
Плоскоклеточный	2	-	-
Муцинозный	3	-	-

Из дифференцированных форм рака щитовидной железы метастазирование в регионарные лимфатические узлы наиболее характерно для папиллярной карциномы (у 29,96% больных). У большинства из них они были локализованы на стороне опухоли.

Регионарное метастазирование папиллярных карцином имело место вне зависимости от их размера, характера роста и инкапсуляции. На нашем материале наличие метастатического лимфоузла обнаруживалось и при папиллярной микрокарциноме размером всего 2 мм. Поперечный размер метастатических лимфоузлов колебался в пределах от 3 мм до 2,8 см. В момент первичного обследования примерно у 4% больных папиллярным раком имелись отдаленные метастазы.

Однако, показатель частоты регионарного метастазирования был примерно в два раза выше при фолликулярном типе рака в сравнении с классической формой; в случаях инвазии опухоли в лимфатические сосуды, чем при ее отсутствии; неинкапсулированных карциномах по сравнению с инкапсулированными; размер опухолей более на 10 мм больше, чем при микрокарциномах; экстракапсулярной инвазии по сравнению с локализацией только внутри ткани железы, а также в случаях многофокусного роста папиллярных карцином.

Согласно литературным данным [1], фибрин, располагаясь в строме опухоли в межклеточных пространствах и на поверхности клеток, образует надежный «защитный щит» для последних, исключая возможность воздействия на них со стороны хозяина. Доминирует мнение, что фибрин в строме опухоли, тесно связываясь с макрофагами, дезактивирует их, а сама опухоль, активируя коагуляцию и подавляя систему фибринолиза, способствует участию опухолевых клеток в активной инвазии и метастазировании. Это подтверждалось наличием фибрина в стенках сосудов и опухолевых эмболов (рис. 1).

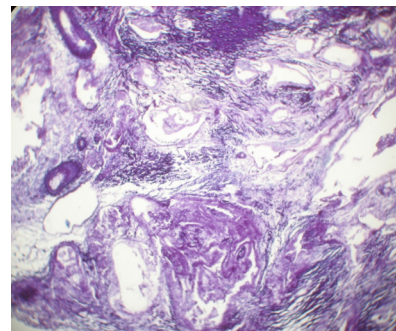


Рис. 1. Опухолевые эмболы в просвете сосуда при папиллярном раке щитовидной железы. Окраска методом Шуенинова. X 400

Наблюдалась несомненная связь регионарного и отдаленного метастазирования. Так, у больных папиллярным раком с отдаленными метастазами одновременное поражение регионарных лимфоузлов наблюдалось в 93,8% случаев.

Данные о локализации отдаленных метастазов у 23 больных папиллярным раком щитовидной железы представлены в таблице 4.

Таблица 4. Локализация отдаленных метастазов при папиллярном раке щитовидной железы

Локализация отдаленных метастазов	Число случаев (%)
Легкие	12 (52,17%)
Кости	5 (21,74%)
Средостение	4 (17,39%)
Печень	1 (4,35%)
Кости и легкие	1 (4,35%)

У больных с фолликулярными карциномами метастазы в регионарные лимфоузлы отдельными авторами не наблюдались, на нашем же материале имеются данные о 15,23% уровне регионарного метастазирования

при указанной форме тиреоидного рака. Сведения о локализации отдаленных метастазов у 22 больных фолликулярным раком щитовидной железы представлены в таблице 5.

Таблица 5. Локализация отдаленных метастазов при фолликулярном раке щитовидной железы

Локализация отдаленных метастазов	Число случаев (%)
Легкие	8 (29,62%)
Кости	6 (22,22%)
Средостение	4 (14,81%)
Кости и печень	3 (11,11%)
Кости и легкие	1 (3,7%)

Особого внимания заслуживает тот факт, что отдаленное метастазирование наблюдалось преимущественно у больных старше 40 лет.

Необходимо особо подчеркнуть, что в половине случаев дифференцированных карцином отдаленные метастазы выявлялись при первичной диагностике, а у 15% больных они обнаруживались через несколько лет после оперативного лечения.

Наличие регионарных метастазов наблюдалось у 15,79% больных медулярным раком, чаще отмечено двустороннее поражение лимфатических узлов, при этом размер опухолей был более 10 мм. Регионарные метастазы у больных медулярным раком были ассоциированы с отдаленным метастазированием (10,52% случаев), рецидивом заболевания и значительным ухудшением долгосрочного прогноза. Отдаленные метастазы при этой форме тиреоидного рака имели множественный характер, они локализовались преимущественно в костях.

Отдаленное метастазирование наблюдалось уже в момент первичного обследования при низко- (16,7%) и недифференцированной (9,52%) формах рака щитовидной железы. Во всех случаях прогноз у этих больных был неблагоприятным.

Таким образом, при различных формах рака щитовидной железы прогностическое значение регионарного метастазирования значительно отличается. Вышеприведенные данные указывают, что в случаях дифференцированных карцином регионарные метастазы не являются значимым фактором прогноза, поскольку подавляющее большинство пораженных лимфатических узлов удаляется квалифицированными хирургами во время операции, а остальные (невьявленные или микрометастазы), благодаря способности накапливать радиойод, могут быть ликвидированы в процессе нескольких курсов послеоперационной радиойодтерапии. При регионарном метастазировании у больных с другими типами рака щитовидной

железы прогноз менее благоприятен. Почти половина больных, умерших от рака щитовидной железы, имели регионарные и отдаленные метастазы. По сравнению с другими дифференцированными формами тиреоидного рака отдаленное метастазирование встречается чаще, чем и объясняется более агрессивное поведение. Показатель метастазирования при раке щитовидной железы в Армении у жителей сельских населенных пунктов выше в сравнении с городскими.

Показатель частоты метастазирования в пожилом возрасте выше, чем в зрелом. Отдаленные метастазы могут возникнуть задолго после оперативного лечения, что диктует необходимость пожизненного наблюдения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. Руководство. М.: «Медицина»; 2007: 815.
2. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза. Практическая онкология 2007; 8(1): 452.
3. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А., Юшков П.В., Егорычева Е.К. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (лекция). Проблемы эндокринологии 2008; 52(1): 22-25.
4. Dogan OF, Hanci D, Sungur A, Unal OF, Demircin M. An unusual case of thyroid Hurtle cell carcinoma with direct extension to the right brachiocephalic vein, right auricle, and right atrium: case report. Heart Surg Forum. 2005; 8(2):114-7.
5. Grebe S., Hay I. D. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. Surg. Oncol. Clin. N. Amer. 1996; 5: 43-63.
6. Gross M, Mintz Y, Maly B, Pinchas R, Muggia-Sullam M. Internal jugular vein tumor thrombus associated with thyroid carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005; 114(8):656.
7. Kabir SM, Zafar MS, Brydon HL. Intracranial metastasis from medullary carcinoma of the thyroid 25 years after primary surgery. Br J Neurosurg. 2006; 20(3):169-72.
8. Sanioglu S, Sokullu O, Ozgen A, Demirci D. Unusual metastasis of the papillary thyroid adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2009; 87(6):1928-30.
9. Strobel K, Steinert HC, Bhure U, Koma AY, Gassmann N, Stöckli SJ. Tumour thrombus in the superior vena cava from anaplastic carcinoma of the thyroid: FDG-PET/CT imaging findings. Division of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34(5):813.
10. Sugimoto S, Doihara H, Ogasawara Y, Aoe M, Sano S, Shimizu N. Intraatrial extension of thyroid cancer: a case report. Acta Med Okayama. 2006; 60(2):135-40.
11. Yamagami Y, Tori M, Sakaki M, Ohtake S, Nakahara M, Nakao K. Thyroid carcinoma with extensive tumor thrombus in the atrium. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2008; 56(11):555-8.
12. Wu H. S., Young M. T., Ituarte P. H. et al. Death from thyroid cancer of follicular cell origin. J. Am. Coll. Surg. 2000; 6(191): 600-606.

SUMMARY

METASTASIZING IN THYROID GLAND CANCER

Khachatryan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Pathological Anatomy, Armenia

The aim of the research was the analysis of metastasis in patients with thyroid carcinoma in Armenia in 1999-2011. Case histories of 529 patients with thyroid cancer from 1999-2011 were investigated. It was found that the prognostic value of regional metastases differs considerably. In cases of differentiated carcinomas the regional metastases are not regarded as a significant factor of the prognosis, because the majority of the affected lymph nodes is removed by the qualified surgeons during the operation, and the others (not revealed or micrometastases), due to ability to accumulate radio iodine, can be liquidated in the postoperative course of radio iodine therapy. The prognosis is less favorable in regional metastasizing at patients with other types of thyroid cancer. Almost the half of the patients who have died because of thyroid carcinoma had the regional and distant metastases. The index of metastasis in thyroid cancer in rural settlements is higher, than in urban in Armenia. The frequency of metastasizing is higher in elderly patients.

Keywords: metastasis, thyroid carcinoma.

РЕЗЮМЕ

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хачатрян А.С.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра патологической анатомии, Республика Армения

Целью данного исследования явился анализ метастазирования у больных раком щитовидной железы в Республике Армения за период 1999-2011 гг.

Изучен архивный материал лечебно-профилактических учреждений - 529 случаев первичного рака щитовидной железы с 1999 по 2011 гг.

Выявлено, что частота метастазирования при раке щитовидной железы у больных городских местностей в Армении ниже - $0,02 \pm 0,01$ ($n=44$; $M=3$), чем у жителей сельских населенных пунктов - $0,08 \pm 0,03$ ($n=125$, $M=9,6$; $p<0,05$). Частота метастазирования в пожилом возрасте выше, чем в зрелом возрасте ($p<0,05$).

Выявлена отчетливая связь между регионарным и отдаленным метастазированием. Отдаленное метастазирование наблюдалось преимущественно у больных старше 40 лет.

Регионарное метастазирование папиллярных карцином имело место вне зависимости от их размера, характера роста и инкапсуляции. На нашем материале наличие метастатического лимфоузла обнаруживалось даже при папиллярной микрокарциноме размером всего 2 мм. Поперечный размер метастатических лимфоузлов колебался в пределах от 3 мм до 2,8 см.

В метастатических очагах опухолевые клетки были как бы окутаны фибрином, окрашенным методом Шуенинова в сиреневый цвет. При различных формах рака щитовидной железы прогностическое значение регионарного метастазирования значительно отличается. В случаях дифференцированных карцином регионарные метастазы не являются значимым фактором прогноза, поскольку подавляющее большинство пораженных лимфатических узлов удаляется квалифицированными хирургами во время операции, а остальные (невывявленные или микрометастазы), благодаря способности накапливать радиойод, могут быть ликвидированы в процессе курсов послеоперационной радиойодтерапии. При регионарном метастазировании у больных с другими типами рака щитовидной железы прогноз менее благоприятен. Высокая частота отдаленного метастазирования наблюдалась при низко- и недифференцированных формах рака щитовидной железы. При окраске методом Шуенинова имелось отложение фибрина в стенках сосудов, что подтверждает литературные данные о том, что фибрин способствует участию опухолевых клеток в активной инвазии и метастазировании. Почти половина больных, умерших от рака щитовидной железы, имели регионарные и отдаленные метастазы. Отдаленные метастазы могут возникнуть задолго после оперативного лечения, что диктует необходимость пожизненного наблюдения больных.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის მეტასტაზირება

ა. ხაჩატრიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის კათედრა, სომხეთის რესპუბლიკა

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის კბოთი დასნეულებულ ავადმყოფთა შორის მეტასტაზირების ანალიზი სომხეთის რესპუბლიკაში 1999-2011 წწ. პერიოდში.

სომხეთის სამკურნალო-პროფილაქტიკური დაწესებულებების საარქივო მასალის გაანალიზებით შესწავლილია ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოს 529 შემთხვევა.

პაპილარული კარცინომების რეგიონული მეტასტაზირების სისწირე არ არის დამოკიდებული სიმსივნის ზომაზე, ზრდის ხასიათსა და ინკაფსულირებაზე. შესწავლილი მასალის მიხედვით, მეტასტაზური ლიმფური კვანძი ვლინდება იმ შემთხვევაშიც კი, როდესაც პაპილარული მიკროკარცინომის კვანძი მხოლოდ 2 მმ ტოლია. მეტასტაზური ლიმფური კვანძების განივი ზომა მერყეობდა 2 მმ-დან 2,8 სმ-მდე.

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ნაირფეროვანი ფორმების შემთხვევაში რეგიონული მეტასტაზირების პროგნოზული მნიშვნელობა სხვადასხვაგვარია. დიფერენცირებული კარცინომების შემთხვევაში რეგიონული მეტასტაზები არ წარმოადგენენ პროგნოზირების მნიშვნელოვან ფაქტორს, ვინაიდან დაზიანებული ლიმფური კვანძების უმრავლესობა კვალიფიციური ქირურგების მიერ საოპერაციო ჩარევისას ამოიკვეთება ხოლმე, ხოლო დანარჩენები კი (გამოუვლინებელი ან

მიკრომეტასტაზები) რადიოიოდის დაგროვების უნარიანობის გამო, შეიძლება მოცილებული იქნან პოსტოპერაციული რადიოიოდთერაპიის კურსის ჩატარების შედეგად. სხვა ტიპის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს რეგიონული მეტასტაზირებისას პროგნოზი ნაკლებად საიმედოა. შორეული მეტასტაზირების მაღალი სისწირე გამოვლინდა მცირე- და არადიფერენცირებული ფორმის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულთა შორის. შუენინოვის მეთოდით პრეპარატების შეღებვისას სისხლძარღვთა კედლებზე აღინიშნებოდა ფიბრინის ნალექი, რაც, სავარაუდოთ, ადასტურებს ლიტერატურაში არსებულ მონაცემს, რომლის მიხედვით ფიბრინი ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების მონაწილეობას აქტიურ ინვაზიასა და მეტასტაზირებაში; შესწავლილი კონტინგენტის ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი გარდაცვლილ ავადმყოფთა თითქმის ნახევარს აღენიშნებოდა რეგიონული და შორეული მეტასტაზები. ვინაიდან შორეული მეტასტაზები შეიძლება განვითარდეს ოპერაციის ჩატარებიდან საკმაოდ ხანგრძლივი პერიოდის შემდგომ, ავტორს საჭიროდ მიაჩნია, რომ ავადმყოფთა მსგავსი კონტინგენტი უნდა იმყოფებოდეს ექიმთა მუდმივი მეთვალყურეობის ქვეშ.

ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хачатрян А.С.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра патологической анатомии, Республика Армения*

Клинические проявления рака щитовидной железы (РЩЖ) многообразны и его диагностика представляет немалые трудности. Многообразие клинических проявлений связано с различными размерами опухоли, наличием метастазов, характером реакции организма.

Нередко первым клиническим проявлением дифференцированных аденокарцином (в особенности папиллярного рака) могут быть метастазы рака в лимфатические узлы шеи.

Дифференцированный рак щитовидной железы может длительное время не отличаться от клинического течения узлового зоба. Такую форму называют “латентным” раком или локальным клиническим вариантом. Отсутствие явных изменений в щитовидной железе приводит многих специалистов к ошибочной тактике наблюдения, необоснованному назначению гормонотерапии, нерадикальным хирургическим вмешательствам и т.д. [5].

Размер карциномы щитовидной железы любого типа не является определяющим прогностическим фактором, поэтому этот критерий не может быть основанием для какого-либо изменения объема оперативного вмешательства (гемитиреоидэктомия вместо тиреоидэктомии) и стандартного протокола послеоперационного клинического наблюдения больных (целесообразность назначения радиойодтерапии) [6-9]. Однако, вне зависимости от типа дифференцированного рака, важно определить степень инвазии опухоли за пределы капсулы щитовидной железы [4].

Одним из важнейших факторов прогноза в отношении долгосрочной выживаемости больных раком щитовидной железы является своевременно поставленный диагноз. Необоснованные оперативные вмешательства при доброкачественной узловой патологии несут неоправданный риск осложнений, которые могут привести к пожизненной инвалидности больных, в том

числе и молодых людей [3]. Первичное клиническое исследование, как правило, имеет решающее значение и в значительной степени определяет дальнейшую судьбу больного уже при амбулаторном осмотре, но именно с первичной клинической диагностикой рака щитовидной железы дело обстоит весьма неблагоприятно [1,2].

Целью исследования явилось изучение проблем ранней клинической диагностики рака щитовидной железы.

Материал и методы. Изучались 113 случаев первичного рака щитовидной железы с 1999 по 2011 гг. по материалам архива лечебных учреждений (истории болезни, протоколы патогистологических исследований, амбулаторные карты, формы статистической отчетности). Заключительный диагноз устанавливался по результатам клинического обследования и послеоперационного гистологического анализа.

Результаты исследований были подвергнуты математической обработке с использованием парного критерия Стьюдента и корреляционного анализа по Пирсону. Для статистической обработки показателей применялся современный статистический универсальный пакет прикладных программ «SPSS 12» for Windows.

Результаты и их обсуждение. Наибольшие трудности

Таблица 1. Основные жалобы больных РЩЖ при клиническом обследовании (в % к итогу)

Жалобы больного	Число случаев, %
Наличие объемного образования на шее, быстрый его рост	72 (63,72%)
Чувство стеснения, тяжести, тупые боли	4 (3,54%)
Раздражительность, периодические перемены настроения	14 (12,4%)
Слабость и утомляемость	16 (14,16%)
Сердцебиение и колебание артериального давления	28 (24,78%)
Ощущение кома в горле, дискомфорт при глотании	19 (16,81%)
Затруднение дыхания и одышка при физической нагрузке	19 (16,81%)
Изменение голоса	7 (6,19%)

Данные таблицы 1 указывают, что больные в основном жаловались на быстрый рост объемного образования на шее. Однако, согласно результатам ретроспективного исследования японских специалистов в течение длительного времени наблюдения (2 года и более) скорость роста доброкачественных узлов и папиллярных карцином размером менее 20 мм не отличалась. Авторы предполагают, что скорость роста узлов щитовидной железы не может служить критерием дифференциальной диагностики [6].

Солитарный узел чаще оказывался злокачественной опухолью, чем один из нескольких пальпируемых узлов, так как последний был в основном частью диффузного процесса, такого как многоузловой аденоматозный коллоидный зоб.

в диагностике РЩЖ возникают на ранней стадии заболевания и обусловлены разнообразием клинических проявлений, отсутствием патогномоничных симптомов при общеклиническом обследовании. Несмотря на то, что наряду с общеклиническим обследованием применялись современные дополнительные методы исследования - рентгенологические, радиоизотопные, морфологические, каждый из них имел ограниченные возможности.

Жалобы у больных имели различную продолжительность - от 1 месяца до 6 лет, а у 3 больных - более 20 лет. Продолжительность жалоб до поступления на лечение у больных различного возраста не имела прогностической значимости ($p > 0,05$).

Основными жалобами больных дифференцированными формами рака щитовидной железы (папиллярной и фолликулярной карциномой) являлись наличие опухоли в области железы (63,72%); для анаплазированного рака в большей степени присущи жалобы, связанные с распространенностью процесса, затрагивающего соседние анатомические структуры (изменения тембра голоса, удушье, нарушение глотания), а также общие клинические симптомы (быстрый темп роста опухоли, повышение температуры тела, потеря массы тела, общая слабость, потливость и др.). Выраженного похудения при раке щитовидной железы, как правило, не отмечалось.



Рис. 1. Субтотально замещающий правую долю фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы

В здоровой железе опухолевый узел возникал обычно в одной из долей, чаще в нижнем ее полюсе; реже он

появлялся в перешейке железы и распространялся в обе доли.

Таблица 2. Объективные симптомы при обследовании больных РЩЖ (в % к итогу)

Ранние объективные симптомы (проявления)	Число случаев, %
Быстрое увеличение уже существующей струмы, ее уплотнение и бугристость, неподвижность новообразования	71 (63%)
Поздние объективные симптомы (проявления)	
Парез возвратного нерва, изменение подвижности голосовых складок	7 (6%)
безболезненное увеличение шейных лимфатических узлов шеи, редко надключичных и подмышечных (при отсутствии причин лимфаденопатии воспалительного генеза)	27 (24%)
отдаленные метастазы (чаще в легкие, кости, определялись клиничко-рентгенологически)	55(10,39%)

Поздние объективные признаки были связаны со сдавлением органов шеи и спаянностью с окружающими структурами, в результате чего щитовидная железа становилась как бы фиксированной и неподвижной; из сосудов в первую очередь поражались вены.

Паралич голосовой связки на стороне узла всегда оказывался признаком рака, инфильтрировавшего возвратный гортанный нерв.

Значение результатов лабораторных исследований в дифференциации злокачественных и незлокачественных новообразований в области щитовидной железы невелико, за исключением больных с медуллярным раком щитовидной железы, у которых была повышена концентрация кальцитонина в сыворотке крови.

Частым лабораторным признаком рака щитовидной

железы являлось ускорение СОЭ - 15-30 мм/час, наблюдалось в 24 (21,23%) случаях, чаще при запущенных формах рака. Причем у лиц молодого возраста высокие показатели СОЭ наблюдались достоверно реже ($p < 0,05$). В равных количествах выявлены анемия и умеренный лейкоцитоз – по 5 (4,42%) случаев. У 20 (17,7%) больных отмечалась гиперпротеинемия. У 5 (2,65%) больных в моче выявлена микрогематурия, у 13 (11,5%) - пиурия.

Определенные ограничения имели также дооперационные морфологические методы исследования.

В некоторых случаях опухоль не удавалось определить даже при обнажении железы при операции. Часто ауто-иммунный тиреоидит имитировал злокачественный процесс в щитовидной железе.



Рис. 2. Имитация РЩЖ у больного тиреоидитом Хашимото

По сей день лишь постоперационное гистологическое исследование является решающим в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы.

Таким образом, нет ни одного надежного клинического признака, позволяющего заподозрить наличие рака щи-

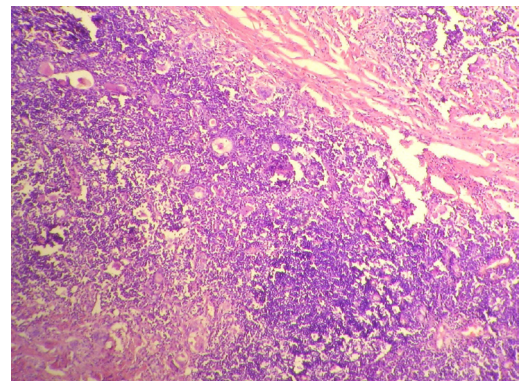


Рис. 3. Микроскопическая картина ткани щитовидной железы у того же больного. Окраска гематоксилин-эозином. X 400

товидной железы, так как все вышеуказанные ранние объективные симптомы, как описывают многие авторы в своих исследованиях, могут иметь также и больные с доброкачественными новообразованиями щитовидной железы. Клинические инструментальные методы также имеют ограниченные возможности в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы,

так как фолликулярный рак на ранних стадиях может иметь минимальную капсулярную и сосудистую инвазию, что подтверждается только микроскопией, а для установления диагноза папиллярного рака необходимо микроскопически отличить типичные для него ядерные признаки. Иссечение кусочка опухоли для гистологического исследования до операции, как известно, может явиться причиной ускорения ее роста, кровотечения, инфицирования. Знание истинной природы новообразования чрезвычайно важно для выработки дифференциальной лечебной тактики, так как, когда диагноз рака устанавливается уже после операции, ставится вопрос о повторном хирургическом вмешательстве – тотальной тиреоидэктомии, лимфодиссекции, что весьма травмирующе для больного.

Вышеизложенное диктует необходимость совершенствования ранних, менее травмирующих диагностических методов рака щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валдина Е.А., Цырлина Е.В. Рак щитовидной железы и беременность. Практическая онкология, 2009; 10(4): 198-208.
2. Маленченко А.Ф., Махлина Е.С., Татчихин В.В., Хлусова И.В., Луковская Н.Д. Исследование вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду при заболеваниях щитовидной железы. Проблемы эндокринологии 2009; 55(2): 45-48.
3. Матяшук С.И., Эпштейн Е.В. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Часть II: клиническое поведение различных типов карцином и долгосрочный прогноз. Журн. „Ліки України” 2005; 1-3.
4. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: «Медицина»; 2005: 424.
5. Подвизников С.О. Современная диагностика, лечение и прогноз неэпителиальных опухолей головы и шеи. [Современная онкология](#) 2009; 1(2): ISSN 1684-9876.
6. Рак щитовидной железы и беременность. Литературный медицинский альманах 2009. [zdravie.net/.../rak-shchitovidnoy-zhelezy-i-beremennost-7.html](#)
7. Рудницкий Л.В. Заболевания щитовидной железы. 2-е издание. Диагностика, симптомы, лечение, профилактика. Изд-во: «Питер»: 2009.
8. Современная медицинская энциклопедия. [doktorland.ru/schito-2-24.html](#) © 2009-2010 г.
9. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А., Юшков П.В., Егорычева Е.К. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (лекция). Проблемы эндокринологии 2008; 52(1): 22-25.
10. Эпштейн Е.В., Матяшук С.И. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Часть III: показания к оперативному лечению. Журн. „Ліки України” 2005; 4,7-10.

SUMMARY

PROBLEMS OF EARLY CLINICAL DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

Khachatryan A.

Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Pathological Anatomy, Armenia

The aim of the study was the evaluation of early diagnosis of thyroid cancer and its impact on the management of these patients. Hospital-based study of 113 primary thyroid cancer cases diagnosed between 1999 and 2011 were evaluated in this report. The study revealed the crucial importance of accurate information about the subtypes of thyroid tumors in the management of these patients and the prognosis of thyroid cancer. There is need for reproducible biomarker that correlates directly with the presence or progression of thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хачатрян А.С.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци, кафедра патологической анатомии, Республика Армения

Целью данного исследования явилось изучение проблем ранней диагностики рака щитовидной железы. Изучены 113 случаев первичного рака щитовидной железы по материалам архива лечебных учреждений с 1999 по 2011 гг. Наибольшие трудности в диагностике рака щитовидной железы возникают на ранней стадии заболевания и обусловлены разнообразием клинических проявлений, отсутствием патогномичных симптомов при общеклиническом обследовании. Несмотря на то, что наряду с общеклиническим обследованием применялись современные дополнительные методы исследования – рентгенологические, радиоизотопные, морфологические, каждый из них имел ограниченные возможности. Жалобы у разных больных имели различную продолжительность. Анализируя основные жалобы больных дифференцированными формами рака щитовидной железы (папиллярной и фолликулярной карциномой), выявлено, что больные часто жалуются на наличие опухоли в области железы; для анаплазированного рака в большей степени присущи жалобы, связанные с распространенностью процесса, затрагивающего соседние анатомические структуры.

Поздние объективные признаки были связаны со сдавлением органов шеи и спаянностью с окружающими

структурами. По сей день лишь постоперационное гистологическое исследование является решающим в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы.

Таким образом, нет ни одного надежного раннего клинического проявления, позволяющего заподозрить наличие рака щитовидной железы, так как все вышеуказанные ранние объективные симптомы, как указывают многие авторы в своих исследованиях, могут иметь больные и с доброкачественными новообразованиями щитовидной железы. Клинические инструментальные методы также имеют ограниченные возможности при установлении дифференцированного диагноза рака щитовидной железы, так как фолликулярный рак на ранних стадиях может иметь минимальную капсулярную и сосудистую инвазию, что подтверждается только микроскопией, а для постановки диагноза папиллярного рака необходимо отличить типичные для него ядерные признаки. Иссечение кусочка опухоли для гистологического исследования до операции, как известно, может явиться причиной ускорения ее роста, кровотечения, инфицирования. Знание истинной природы новообразования чрезвычайно важно для выработки дифференциальной лечебной тактики, так как, когда диагноз рака устанавливается уже после операции, ставится вопрос о повторном хирургическом вмешательстве, что весьма травмирующе для больного.

Вышеизложенное диктует необходимость совершенствования ранних, менее травмирующих диагностических методов рака щитовидной железы.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ნაადრევი კლინიკური დიაგნოსტიკის პრობლემები

ა. ხაჩატრიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის კათედრა, სომხეთის რესპუბლიკა

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ნაადრევი დიაგნოსტიკის საკითხების შესწავლა. ავტორმა გაანალიზა სომხეთის სამკურნალო-პროფილაქტიკური დაწესებულებების არქივში არსებული ფარისებრი ჯირკვლის პირველადი კიბოს 113 შემთხვევა (1999-2011 წწ.).

მიღებული მონაცემების მიხედვით, განსაკუთრებულ სიძნელეებთანაა დაკავშირებული ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს ნაადრევი სტადიის დიაგნოსტიკა, რაც განპირობებულია კლინიკური

გამოვლინების ნაირფერონებით და ზოგადკლინიკური გამოკვლევისას პათოგნომური სიმპტომების არარსებობით. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგადკლინიკურ გამოკვლევასთან ერთად გამოიყენებოდა გამოკვლევის თანამედროვე მეთოდები – რენტგენოლოგიური, რადიოიზოტოპური, მორფოლოგიური, თითოეული მათგანის შესაძლებლობანი აღმოჩნდა შეზღუდული და არასაკმარისი.

ავადმყოფთა ჩივილების ხანგრძლივობა აღმოჩნდა განსხვავებული. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დიფერენცირებული ფორმებით (პაპილარული, ფოლიკულური კარცინომა), დასნეულებულ ავადმყოფთა ძირითადი ჩივილების შეფასებისას დადგინდა, რომ ავადმყოფები ხშირად უჩივიან სიმსივნის არსებობას ფარისებრი ჯირკვლის არეში; ანაპლაზიური ფორმის კიბოსათვის უფრო მეტადაა დამახასიათებელი მეზობლად განლაგებულ ანატომიურ სტრუქტურებში გავრცელებულ პროცესთან დაკავშირებული ჩივილები. მოგვიანებითი ობიექტური ნიშნები კისრის ორგანოებზე ზეწოლასთან იყო დაკავშირებული. ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური სიმსივნეების დიფერენციულ დიაგნოსტიკაში სადღეისოდ გადამწყვეტი როლი პოსტოპერაციულ პისტოლოგიურ გამოკვლევას მიეკუთვნება.

ამგვარად, ჯერ კიდევ არ არსებობს საიმედო ადრეული კლინიკური გამოვლინება, რომლის მიხედვითაც შეიძლება მიტანილი იქნას ეჭვი ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს არსებობაზე, ვინაიდან ყველა ზემოხაზოვლილი ადრეული ობიექტური სიმპტომი, როგორც ამას აღნიშნავენ მრავალი ავტორები, შეიძლება აღენიშნებოდეს იმ ავადმყოფებსაც, რომელთაც ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე გააჩნიათ. კლინიკურ-ინსტრუმენტული მეთოდებიც ასევე შეზღუდულად ითვლებიან ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დიფერენცირების თვალსაზრისით, ვინაიდან ფოლიკულურ კიბოს ადრეულ სტადიაში შეიძლება გააჩნდეს მინიმალური კავსულური და სისხლძარღვოვანი ინვაზირება, რაც დასტურდება მიკროსკოპიის მეშვეობით, ხოლო კაპილარული კიბოს დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია მისთვის დამახასიათებელი ბირთვული ნიშნების გამოვლენა. ოპერაციამდე პისტოლოგიური გამოკვლევისათვის სიმსივნის ნაწილის ამოკვეთამ შეიძლება სიმსივნის ზრდის დანქარების, სისხლდენისა და ინფიცირების პროვოცირება მოახდინოს. ამისდა მიუხედავად, წარმოქმნილი სიმსივნის ჭეშმარიტი ბუნების დადგენა მეტად მნიშვნელოვანია დიფერენცირებული სამკურნალო ტაქტიკის შერჩევისათვის, ვინაიდან კიბოს დიაგნოზის დადგენა ოპერაციის მიმდინარეობის პერიოდში, ხშირად იწვევს განმეორებითი ქირურგიული ჩარევის აუცილებლობას. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს სადიაგნოზო მეთოდების სრულყოფა.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИММУННОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Торгладзе М.Л., Кинтрая Н.П., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии, Грузия

Одной из актуальных проблем акушерской патологии является преэклампсия. По данным ВОЗ в структуре материнской смертности преэклампсия занимает одно из первых мест, являясь причиной наступления преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, рождения детей с малой массой тела и др. Преэклампсия развивается в ответ на проникновение антигенов плода через нарушенный маточно-плацентарный барьер в материнский кровоток.

Несмотря на успехи, достигнутые в области изучения патогенеза и этиологии преэклампсии, по сей день не существует единой теории о причинах и механизмах развития этого синдрома, что весьма важно для его своевременной диагностики и превенции. Преэклампсия рассматривается, как недостаточность адаптационных (нейрогенных, гормональных, генетических и иммунологических) механизмов организма [2,6].

Сохранение беременности в организме матери обусловлено наличием фетоплацентарного барьера, который препятствует взаимодействию между тканями плода и лимфоцитами матери и обеспечивает функциональную толерантность иммунной системы организма матери, сохраняя в то же время ее иммунокомпетентность против инфекции и трансплантатов [4,8,12].

Иммунная толерантность по отношению к плоду предопределена, в основном, экспрессией HLA-G трофобластами, изменением соотношения Th1/Th2, снижением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK клеток) и синтезом «протекторных» антител [13].

Во время преэклампсии плод становится объектом клеточной иммунной реакции со стороны организма матери - антигены трофобластов активируют макрофаги и лимфоциты (CD4 Th1 клетки), способствуя тем самым интенсификации синтеза провоспалительных цитокинов, дефициту противовоспалительных Th2 цитокинов и нарушению баланса Th1/Th2 [5,9-11,15].

Исследованиями последних лет показано, что в регуляции ответа организма матери на аллоантигены значимая роль принадлежит регуляторным Т-лимфоцитам (CD4, CD 84, CD 16 (NK)). Доказано, что данная субпопуляция регуляторных Т-лимфоцитов активно участвует в трансплантационных реакциях организма [3,7], однако

определение ее роли при нормальной и патологической беременности по сей день не проведено.

Целью исследования явилось установление некоторых аспектов нарушения и роли иммунного метаболизма при преэклампсии.

Материал и методы. Проведено одномоментное, открыто-контролируемое клиническое исследование. Основную группу составили 30 беременных с преэклампсией. Критериями включения пациенток в основную группу являлись: 1) репродуктивный возраст; 2) верифицированный диагноз преэклампсии с учетом критериев современной классификации; 3) информированное согласие пациента на участие в исследовании; критериями исключения: острые и хронические генитальные и экстрагенитальные заболевания (эссенциальная гипертензия, пороки сердца, сахарный диабет, ожирение третьей степени, иммунодефицит, системные заболевания, хронические инфекционные заболевания, вегетодистония, генетические патологии). Контрольную группу составили 20 женщин репродуктивного возраста с физиологическим течением беременности. Обе группы беременных были гомогенны по возрасту, социальному положению, месту жительства и паритету.

Начиная с 20-недельного срока гестации всем беременным проводилось определение в сыворотке периферической крови относительного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, активных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK) методом непрямой иммунофлюоресценции и в цитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител к CD4, CD84, CD 16 (Т-клеточные маркеры HLA-DR антигена 2 класса МНС (маркер активных Т-лимфоцитов, «ICN Pharmaceutical», США).

Результаты исследования обрабатывались статистически программой SPSS, версия 19. Сравнение параметрических вариантов проводили на основе критериев Стьюдента. Определялась чувствительность и специфичность исследования, его положительная и отрицательная ценность.

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены результаты исследований содержания субпопуляции Т-лимфоцитов CD-4 (все субпопуляции Th), CD-84 и CD-16 (NK-клетки) в сыворотке крови женщин с физиологическим и осложненным преэклампсией течением беременности.

Таблица. Популяции Т-лимфоцитов в разные сроки физиологической и патологической беременности

Популяции Т-лимфоцитов		CD4	CD4Th1	CD4Th2	CD4Th1/ CD4 Th2	CD84	CD16(NK)
Группы							
контроль (физиологическая беременность)		38,00±0,57	14,68±0,41	19,93±0,35	0,75	8,50±0,32	10,00±0,29
преэклампсия		27,93±0,50	16,17±0,35	13,47±0,28	1,20	12,07±0,25	11,00±0,21
II три- местр	физиологическая беременность	37,91±2,1	14,85±0,64	20,00±0,50	0,74	8,25±0,51	9,85±0,33
	преэклампсия	28,03±0,50	17,00±0,46	13,60±0,41	1,25	12,50±0,33	10,80±0,28
III три- местр	физиологическая беременность	38,10±0,46	14,50±0,54	19,85±0,49	0,73	8,75±0,40	10,15±0,38
	преэклампсия	27,83±0,57	15,33±0,49	13,33±0,38	1,15	11,63±0,34	11,20±0,32

Из данных таблицы следует, что при осложненной преэклампсией беременности начиная с 20 недели гестации в крови женщин на фоне значительного уменьшения общей субпопуляции CD4 лимфоцитов ($p < 0,05$), наблюдается увеличение CD4Th1 ($p < 0,05$) и снижение CD4Th2 ($p < 0,05$). При этом отношение CD4Th1/CD4Th2 увеличилось вдвое. Что касается субпопуляций CD84 и CD16(NK), то здесь выявлена тенденция к увеличению соответствующих показателей после 20-30 недели гестации.

Как известно, клеточные рецепторы (TCR), существующие на Т-клетках, участвуют в опознании соответствующего антигена; CD4 рецептор усиливает сигнал, полученный от TCR, посредством внутриклеточного фермента тирозин киназы, которому принадлежит значимая роль в активации молекул сигнального каскада активированных Т-клеток [2]. CD4 также взаимодействует с молекулами MHC класса II, расположенными на антиген-презентирующих клетках.

Во время преэклампсии антигены трофобластов активируют макрофаги и лимфоциты, синтезирующие провоспалительные цитокины (CD4Th1 клетки). В результате нарушается Th1/Th2 баланс и создается дефицит клеточного ответа Th2 лимфоцитов, синтезирующих противовоспалительные цитокины, в то время как при физиологической беременности активность Th1-клеток понижена, а Th2 клеток повышена (таблица). Следует отметить, что при преэклампсии пик активации провоспалительных реакций приходится на срок - 20-30 недель - CD4Th1/CD4Th2=1,25. В этот же срок нами выявлено резкое увеличение содержания TNF- α в крови беременных женщин с преэклампсией [1].

Рецептор CD84 входит в подгруппу молекул CD150/SLAM (лимфоцит-активирующие сигнальные молекулы), которые являются посредниками взаимодействия Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток. CD84 экспрессируется преимущественно на В-лимфоцитах, моноцитах и тромбоцитах, а также

на тимоцитах и Т-клетках. CD84 экспрессия способствует последующей активации Т клеток, усиливает образование IFN γ . Следует отметить, что уровень экспрессии CD84 значительно возрастает на поздних стадиях созревания клеток и особенно четко выражен на зрелых В- и Т лимфоцитах. Наиболее высокий уровень экспрессии CD 84 выявлен на поверхности NK Т лимфоцитов. Следует отметить, что на поверхности NK-клеток также выявлены CD16 рецепторы, которые участвуют в регуляции их пролиферации и активации.

Возрастание экспрессии CD84 и CD16 рецепторов при преэклампсии свидетельствуют об активации NK Т-лимфоцитов (таблица). Известно, что в активации NK клеток значимая роль принадлежит токсическим цитокинам IL-12, IL-15, IL-18 и IL-2 [10,14].

Результаты проведенного нами исследования позволяют заключить, что во время преэклампсии в конце второго и в начале третьего триместра в периферической крови беременных на фоне значительного уменьшения общей субпопуляции CD4 лимфоцитов, отмечается увеличение содержания NK-клеток ($p < 0,05$). Полученные данные дают возможность предположить, что активация натуральных киллер-клеток (NK-клетки) может быть обусловлена увеличением в крови беременных с преэклампсией цитотоксических Th-1 клеток и их цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тортладзе М.Л., Кинтрая Н.П., Саникидзе Т.В. Прогностическое значение некоторых показателей иммунного баланса при преэклампсии. Georgian Medical News 2011; 3(192): 17-21.
2. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic Characteristics of Preeclampsia, a Comprehensive Review. Am J Reprod Immunol. 2011; 65(4):377-394.
3. Carr D.J., Mayo S., Wooley T.W., DeCosta B.R. Immunoregulatory properties of (+)-pentasocine and sigma ligands. Immunology 2007; 77: 527-533.

4. Chaouat G., J.P. Kolb and T.G. Wegmann, The placenta as an immunological barrier between the mother and the fetus. *Immunology* 1983; 75: 389-392.
5. Darmochwal-Kolarz D., Leszczynska-Gorzela B., Rolinski I., Oleszczuk J. T helper 1 and T helper 2- type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 86: 165-170.
6. Dekker G, Sukcharoen N. Etiology of preeclampsia: an update. *J Med Assoc Thai.* 2008; 87 Suppl 3:96-103.
7. Dorocq J.M., Bourrie B., Segui M., Lefur G., Casselas P. In vivo inhibition of endotoxin-induced proinflammatory cytokines production by the sigma ligand SR 31747. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 272, 3099-3108.
8. Falkoff R. Maternal immune function during pregnancy. In: Sxhartz M., Zeiger R.S., Claman N.H., editors. *Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy.* New York: Marcel Dekker; 1998: 73-99.
9. Marzi M., Vigarò A., Trabattoni D., Villa M.L., Salvaggio A., Clerici E., Clerici M. Characterization of type 1 and 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin. Exp., Immunol.* 2006; 106: 127-133.
10. Raghupathy R. Th-1 type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol. Today* 1999; 18: 478-482.
11. Saito S., Umekage H., Sakamoto Y., Sakai M., Tanede K., Sasaki Y., Morikawa H. Increased T-helper immunity and decreased T helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1999; 5: 297-306.
12. Sargent L., Borzychowski A.M., Redman C.W.G. NK cells and pre-eclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2007; 76(1): 40-44.
13. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert I., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-356.
14. Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimada S, Kobashi G., Minakami H. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol.*, 2008., 50,351-354.
15. Zenclussen A.C., Fest S., Joachim R., Klapp B.F., Arck P. Introducing a mouse model for pre-eclampsia: adoptive transfer of activated Th1 cells leads to pre-eclampsia-like symptoms exclusively in pregnant mice. *Eur. J. Immunol.* 2009; 34: 377-387.

SUMMARY

SOME CONSIDERATIONS OF IMMUNE METABOLISM AT PREECLAMPSIA

Tortladze M., Kintraia N., Sanikidze T.

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

The goal of the work is to determine several aspects of abnormalities and a part of immune metabolism in

preeclampsia. In peripheral blood serum of all pregnant women at 20th week of gestation relative content of T-lymphocyte subpopulations, active T-lymphocytes and natural killers (NK) were detected by the method of indirect immunofluorescence and in cyto-toxic test using monoclonal antibodies to CD4 and CD84, CD 16 (T-cell markers of HLA-DR antigen of second class of MHC (marker of active T-lymphocytes, "ICN Pharmaceutical", USA).

According study results it can be concluded that at preeclampsia a content of NK cells in peripheral blood of pregnant women increases in the end of the second and early in the third trimesters on the background of significant decrease of general CD4 lymphocyte subpopulation. Received data allow to suppose that activation of natural killer cells (NK-cells) may be caused by the activation of cytotoxic Th-1 cells and their cytokines.

Keyword: preeclampsia, NK-cells, CD4- lymphocyte subpopulation.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИММУННОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Тортладзе М.Л., Кинтрая Н.П., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии, Грузия

Целью исследования явилось установление некоторых аспектов нарушения и роли иммунного метаболизма при преэклампсии. У всех беременных начиная с 20-недельного срока гестации проводилось определение в сыворотке периферической крови относительного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, активных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK) методом непрямой иммунофлюоресценции, в цито-токсическом тесте с использованием моноклональных антител к CD4 и CD84, CD 16 (Т-клеточные маркеры HLA-DR антигена 2 класса МНС (маркер активных Т-лимфоцитов, «ICN Pharmaceutical», США),

Результаты исследования позволили заключить, что во время преэклампсии, в конце второго и в начале третьего триместра в периферической крови беременных, на фоне значительного уменьшения общей субпопуляции CD4 лимфоцитов, отмечается увеличение содержания NK-клеток ($p < 0,05$). Полученные данные дают возможность предположить, что активация натуральных киллер-клеток (NK-клетки) может быть обусловлена увеличением в крови беременных с преэклампсией цитотоксических Th-1 клеток и их цитокинов.

რეზიუმე

იმუნური მეტაბოლიზმის ზოგიერთი ასპექტები პრეეკლამფსიის დროს

მ. თორთლაძე, ნ. კინტრაია, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმუნური მეტაბოლიზმის ზოგიერთი ასპექტის დარღვევის როლი პრეეკლამფსიის დროს. 20 კვირის ვადიან ყველა ორსულს პრეეკლამფსიით განესაზღვრა T-ლიმფოციტების სუბპოპულაცია, აქტიური T-

ლიმფოციტებისა და NK-უჯრედები არაპირდაპირი იმუნოფლორესცენციის მეთოდით და ციტოტოქსური სინჯი მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით CD4 და CD84, CD16.

კვლევიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ: პრეეკლამფსიის დროს II ტრიმესტრის ბოლოს და III ტრიმესტრის დასაწყისში პერიფერიულ სისხლში, CD4 ლიმფოციტების სუბპოპულაციის მნიშვნელოვან შემცირების ფონზე, აღინიშნება NK-უჯრედების მომატება ($p < 0,05$). მიღებული შედეგები გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ NK-უჯრედების აქტივაცია შესაძლოა გამოწვეული იყოს პრეეკლამფსიის დროს ციტოტოქსური Th-1 უჯრედებისა და მათი ციტოკინების მომატებით.

ALTERATION OF FUNCTIONAL STATE OF PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTES IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS AT DISLIPIDEMIA CONDITIONS

¹Ratiani L., ¹Intskirveli N., ¹Ormotsadze G., ²Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Life Research Center, Tbilisi, Georgia

Woman's body during the life cycle (reproductive period, perimenopause, menopause, postmenopause), from birth to death, undergoes the changes, which are expressed in alterations of hormonal status and metabolism level. Postmenopausal period is the longest stage of a woman's life. Postmenopause is not a disease, it is a natural physiological condition, which may be linked to health problems, worst quality of life, increase risk of development and cronisation of metabolic syndrome, atherosclerosis, heart disease, osteoporosis and others.

The age related alterations of multicellular organism can be considered as combination of processes occurring in the single cells; at the same time the unit cell death mechanisms can be transferred to the whole body. Erythrocyte is the best system for studying age-related metabolic changes in single cells due to their short life expectancy and the inability of reproduction.

Aging of red blood cells is a complex process. One of the most characteristic manifestation of aging red blood cells is increase their density (this property is used for the fractionation of cells by age). This phenomenon is a consequence of dehydration of cells and reduce their surface area, which are due to the alterations membrane's viskosoelastic properties, lipid spectrum and interactions between cytoskeleton proteins (spectrin-actin) during the

life cycle. These changes determine elasticity and deportability of erythrocytes membrane. It is well known significant role of erythrocytes membrane deformability in their elimination from the circulation. Alterations of erythrocytes' membrane deformability is crucial to their motion capacity in the small capillars, probability of crossing spleen reticular - endothelial barrier and elimination from the circulation by the macrophages [2,4].

The degree of deformability (elasticity) of erythrocytes membrane is determined by many factors, including intensity of oxidative metabolism and membrane lipid content (saturated and unsaturated phospholipids, cholesterol), which can be changed as a result of lipid metabolism disorders. Lipid metabolism related disorders are common for many diseases - dislipidemia is considered as an important risk factor of metabolic syndrome and atherosclerosis. Identification of different types and quality of dislipidemia is very actual for determination early diagnostical biochemical markers of atherosclerosis, as well as the key spots of its pathogenesis, and planning preventive measures of its development. In this respect it is necessary identification statistically reliable links between parameters of dislipidemia and metabolic disorders induced by it, separation of this disorders from violation caused by other physiological

(for example, age related alterations of estrogens content in woman's body) factors.

The aim of the study: identification of statistically reliable correlations and the cause-effect relationships between viability of red blood cells (deformability of their membrane) and dislipidemia parameters and/or metabolic disorders induced by age related alterations of estrogen content In women of different ages (reproductive, menopausal) .

Materials and methods. Clinical research were conducted in Central Clinic of Tbilisi State Medical University. Above mentioned research complies with the norms of the bioethical's Foundations. The patients have signed the papers of agreements. Reproductive and menopausal aged women were undergone preliminary screening for body mass index, arterial blood pressure, history of arterial hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, or stroke, angina pectoris, family history of coronary artery disease, intima-media thickness. Extensive data were collected regarding smoking, diet, physical activity, lifestyle factors, exposure to toxic materials, etc. Two groups of women (with dislipidemia, arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome and other symptoms) at the age of less than 45 years (reproduction age, group I, 58 women) and more than 45 years (menopause age, group II, 32 women) were selected and compared with each other. In each group we investigated the lipid profile, estrogen content and erythrocytes spherulation index. Vein Blood was collected from each of these patients and analyzed (estrogens content, lipid spectrum (LDL, HDL, TC, VLDL, Tg), red blood cells' spherulation index).

Exclusion criteria – cystic disease, ovariectomy, hormoneotherapy.

Lipid spectrum was measured by enzyme colorimetric method.

Estrogens content in peripheral blood the was measured by ELISA method.

The functional state of the red blood system was studied with the original method of analyze the distribution of peripheral erythrocytes population viability. For the evaluation of viability of erythrocytes two parameters were used: DV - the difference of mean volume of "aged" and "young" erythrocytes (PBE)

Statistic processing of obtained results was conducted according to SPSS 11.0 program. Student's t-test was used for analysis of differences between means and a change with a p value <0.05 was considered statistically significant. In order to detection specific associations between the parameters in the stuffing patients' groups of correlation between the individual parameters were defined.

Results and their discussion. Elimination of red blood cells from the circulation is selective process - first of all are

eliminated the old cells, but there are also stochastic component. Today there is no consensus on the the red blood cells selection mechanisms, this process is determined by the specific markers or a complex age-related signs (red blood cells aging) leading to their death. Basically, two mechanisms are considered:

1. Dimpairment of dephormability of red blood cells, which reduces probability of their crossing the spleen reticule - endothelial barrier and increases probability of their irreversible capture by macrophages.
2. Changes in erythrocyte surface on which they will recognize macrophages - the concentration of sialic acid residues (its concentration decreases with age, red blood cells, but the concentration of associated electrical charge density varies very little [8,9]) or changes in the immune (antigen) properties. It was shown that young and old red blood cells differ ability to join IgG.

Therefore, the fragmentation rate of young and old red blood cell fractions reasonably be regarded as a marker to indicate their age. Biological age of red blood cells is stochastic and, at the same time, dependent on the rate of there aging [3,6,7], which varie with alterations of characteristics of physiological state.. Among them, we should note the characteristics of red blood cells membrane (membrane phospholipids spectrum, content of cholesterol, peripheral polypeptide chains), viscosity of cytoplasm (degree of cell hydration) and others. The combination of these characteristics is essential for the functioning of red blood cells, ratio of cell volume and its surface area (spherulatsiis quality, which shows how close the cell shape is a sphere).

From this positions cell spherulation degree justifiably can be considered as a parameter associated with the chronological (biological) age of the cells. Indicators of spherulation (Q) and size (volume) of cells (V), both together determine the probability of overcoming red cells the capillaries of the spleen reticule-endothelial system, and therefore probability of there elimination. So, the complex parameters Q and V can be considered as a minimally sufficient set of parameters that characterize the functional quality (age) of erythrocytes. The physical properties of cell membranes (dephormability, elasticity, spherulation quality) and functions significantly are determined by the chemical composition of their lipids. A number of data indicate that the alterations of membrane fatty acids content is reflected in metabolic and functional status of the cell, and therefore functioning of the whole organism.

The results of investigation of lipid metabolism in reproductive and postmenopausal women with atherosclerosis-induced cardiovascular diseases show age-related changes in lipid spectrum. In blood of postmenopausal-aged women (II group) against the statistically reliable reduction of estradiol (22%, $p < 0.01$) revealed alterations in lipid metabolism parameters. In particular, in postmenopausal women' blood HDL content decreased by 8%, VLDL content statistically

reliably not changed, triglycerides content by 16% ($p < 0.05$), the cholesterol content by 58% ($p < 0.01$), LDL – by 28% ($p < 0.01$) increased in comparison to corresponding indices in women of reproductive age (group I) [10].

Numerous studies devoted to identifying the reliability of atherogenic index to assess the severity of dislipidemia and risk of atherosclerosis [1].

We studied the reliability of index Tg/HDL in reproductive and menopausal women. The correlations between the index Tg/HDL value, blood lipid spectrum and characteris-

tics of erythrocytes membrane were studied. As a result of our research it was shown that women in postmenopausal women index Tg/HDL value increased statistically significant by 31% in comparison of reproductive-aged women (I group Tg/HDL=1,69±0,13; II group Tg/HDL=2.22±0,12; $p < 0,001$). In patients of both aging group negative correlation between blood Tg-s and HDL contents was revealed (Diagram 1). It should be noted that in menopausal women phospholipids rich HDL was 4 times less sensitive to fluctuations in triglycerides content, as in women of reproductive age. This evidenced on the estrogen-related dependence between this parametres.

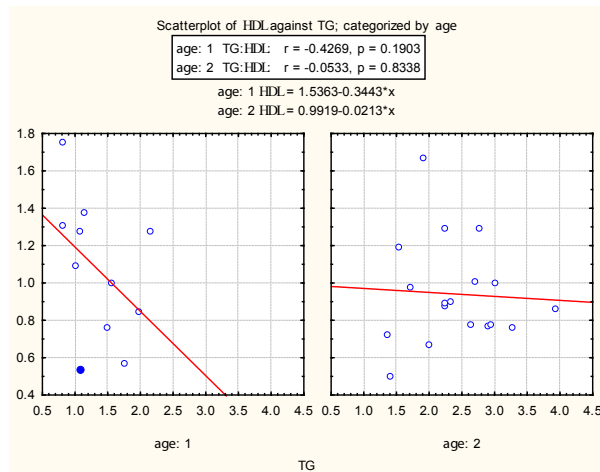


Diagram 1. Correlation between Tg and HDL content in women of different age groups (I - reproductive age; II - menopausal age)

As it is known, the atherogenic link between triglycerides and HDL content is due to the higher plasma concentration of Tg-rich, very low-density lipoprotein that generates small, dense LDL during lipid exchange and lipolysis. These LDL particles accumulate in the circulation and form small, high dense HDL particles, which undergo accelerated catabolism, thus closing the atherogenic circle. Lipoprotein lipase (LPL), a key regulating enzyme for energy metabolism, catabolises plasma Tg-s into free fatty acids and glycerol. The high levels of TG are associated with impaired LPL activities.

Estrogens increase the hepatic expression of apoprotein genes and the LDL receptors and decrease the transcription of the LPL gene through ER α -s [11]. Thus, when estrogen levels decreases after the menopause, an increase of the LPL activity probably contributes to the decrease sensitivity HDL content toward fluctuation of Tg-s level in the blood. This means that in women of reproductive age the index Tg/HDL is sensitive marker of dislipidemia, but in women of postmenopause it does not reflect the violations of lipid metabolism.

In order to find feedback between parameters of lipid metabolisms (and, consequently, quality of dislipidemia) and physical properties of the cellular membrane we carried out a correlation analysis between index (Tg/HDL)

and erythrocytes spherulation quality (DV). Our research revealed the existence of a reliable positive correlation between the spherulation quality of erythrocytes and HDL content (Diagram 2) and a negative correlation of the spherulation quality of erythrocytes and index Tg/HDL (Diagram 3).

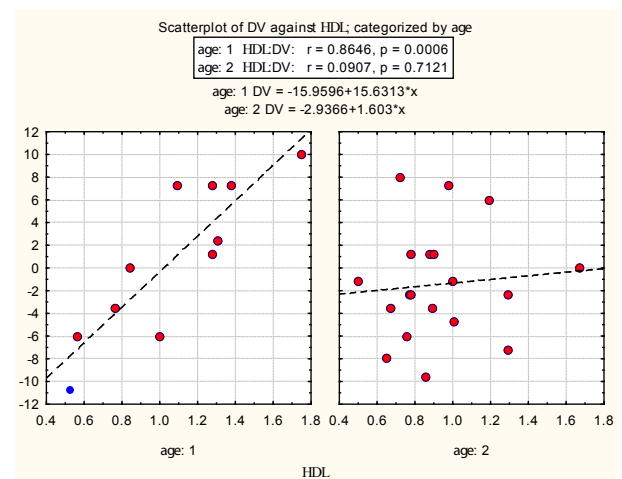


Diagram 2. Correlation feedback between blood HDL content and spherulation quality (DV) of erythrocytes in women of different age groups (I - reproductive age; II - menopausal age)

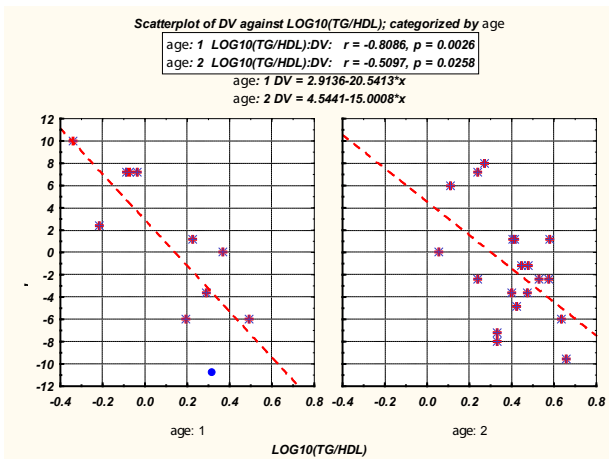


Diagram 3. Correlation feedback among index (Tg/HDL) and spherulation quality (DV) of erythrocytes in women of different age groups (I - reproductive age; II - menopausal age)

From the data shown on diagram 2 reveals that spherulation degree (or volume) of red blood cells is rapidly decreased at low HDL (and, therefore, a high index Tg/HDL) in women of reproductive age; in women of menopause spherulation of red blood cells is not sensitive to HDL content.

Data of diagram 3 indicates that between spherulation quality of red blood cells and index Tg/HDL reliable correlation was found, however correlation coefficient is 2 times higher in menopausal women, than in the women of reproductive age. These indicates on the existence of estrogen-related dependence between this two parameters.

Spherulation of erythrocytes significantly depend on their deplorability - when deformability decreases erythrocyte becomes spheric, its volume increases. Deplorability of erythrocytes significantly depends on its membrane fluidity, which in turn is determined by the membrane lipid spectrum (saturated phospholipids, cholesterol content). Ability of erythrocytes to maintain high deplorability is especially important for maintenance normal blood flow in the microcirculation [3].

In literature there is evidence on different incorporation of fatty acids in red blood cells membranes in reproductive and menopausal aged women. In women of reproductive age the fatty acids incorporation significantly increased into phosphatidylethanolamine (PE) and not into phosphatidylcholine (PC), the major acyl acceptor in red blood cells. This estrogen-dependent phospholipids acylation increases as a function of cell age - occurs predominantly in PE of oldest cells [5]. As PE, being more unsaturated than PC, it is more sensitive to oxidation. On the basis of literature data we can conclude, that estrogen through the constant renewal of PE contributes to increases the red blood cell resistance to lipid peroxidation. Lack of estrogens in postmenopausal women decreases renewal of PE (incorporation of fatty acids), and

therefore decreases protection of red blood cells against oxidative damage. This indirectly contributes reduction of erythrocytes deformability, which revealed by increasing degree of spherulation in postmenopausal women.

Conclusion. On the basis of the analysis of research results we can conclude that in the different age groups of women with atherosclerosis-induced cardiovascular diseases revealed estrogen-related dependence between Tg-s and HDL content, functional status of peripheral blood erythrocytes and severity of dislipidemia. The index Tg/HD proved to be sensitive marker of dislipidemia in reproductive aging women, but doesn't reflect disorders of lipid metabolism in postmenopausal women.

It was proved the existence of reliable correlation between red blood cells dysfunction indicator, spherulation quality (low membrane deformability), and index Tg/HDL highlights; however, the correlation coefficient is 2 times higher in the reproductive age as in menopause. Spherulation quality of red blood cells at low HDL content showed fast growth rate in reproductive-aged women, and was unsensitive to HDL content in postmenopausal women. Age-related lack of estrogens in postmenopausal women indirectly contributes to decrease protection of red blood cells against oxidative damage, reduce their deformability and disturbance the rheological properties.

REFERENCES

1. Ballantyne CM, Hoogeveen RC. Role of lipid and lipoprotein profiles in risk assessment and therapy. *Am Heart J.* 2003;146:227-33.
2. Come S.F, Shohet S. B., Robinson S. H. Surface remodeling vs. whole cell hemolysis of reticulocytes produced with erythroid stimulation or iron deficiency anemia. *Blood* 1974; 44: 817-830.
3. Deuticke B. Membrane lipids and proteins as a basis of red cell shape and its alterations. In: I. Bernhardt, J. Clive Ellory (ed). *Red cell membrane transport in health and disease*, 1st edn. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York: 2003; 27-60.
4. Ferrant A. The Role of the spleen in haemolysis. *Clin. Hematol.* 1983; 12: 489-505.
5. Le Petit-Thevenin B., Lericque O.N, Boyer J. Estrogen modulates phospholipid acylation in red blood cells: relationship to cell aging. *Am J Physiol Cell Physiol* 1991; 261 (3): 423-427.
6. Lux S.E. Dissecting the red cell membrane skeleton. *Nature* 1979; 281: 426-429.
7. Mohandas N., Chasis J.A. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol.* 1993; 30: 171-19.
8. Nordt F.J. Alterations in surface charge density versus changes in surface charge topography in aging red blood cells. *Blood* 1980; 40: 233-238.

9. Piagnerelli M., Zouaoui Boudjeltia K., Brohee D., Piro P., Carlier E., Vincent JL, Lejeune P., Vanhaeverbeek M.. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. Crit. Care Med. 2003; 31: 1052-1061.

10. Ratiani L, Parkosadze G, Koptonashvili L, Ormotsadze G, Sulaqvelidze M, Sanikidze T. Correlation of atherogenic biomarkers and estradiol changes in postmenopause. Georgian Med News 2011; (195):100-5.

11. Saltiki K., Maria Alevizaki Coronary heart disease in postmenopausal women; the role of endogenous estrogens and their receptors. Hormones 2007; 6(1): 9-24.

SUMMARY

ALTERATION OF FUNCTIONAL STATE OF PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTES IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS AT DISLIPIDEMIA CONDITIONS

¹Ratiani L., ¹Intskirveli N., ¹Ormotsadze G., ²Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Life Research Center, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was identification of statistically reliable correlations and the cause-effect relationships between viability of red blood cells and dislipidemia parameters and/or metabolic disorders, induced by age related alterations of estrogen content, in women of different ages (reproductive, menopausal)

On the basis of the analysis of research results we can conclude that in the different age groups of women with atherosclerosis-induced cardiovascular diseases revealed estrogen-related dependence between Tg-s and HDL content, functional status of peripheral blood erythrocytes and severity of dislipidemia. The atherogenic index Tg/HD proved to be sensitive marker of dislipidemia in reproductive aging women, but doesn't reflect disorders of lipid metabolism in postmenopausal women.

It was proved the existence of reliable correlation between red blood cells dysfunction indicator, spherulation quality, and atherogenic index Tg/HDL highlights; however, the correlation coefficient is 2 times higher in the reproductive age as in menopause. Spherulation quality of red blood cells at low HDL content showed fast growth rate in reproductive-aged women, and was insensitive to HDL content in postmenopausal women. It was concluded that age-related lack of estrogens in postmenopausal women indirectly contributes to decrease protection of red blood cells against oxidative damage, reduces their deformability and disturbs the rheological properties. So, Spherulation quality of red blood cells may be used as a diagnostic marker of severity of atherosclerosis.

Keywords: Spherulation quality of red blood cells, free radical oxidation, menopause estrogens.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ДИСЛИПИДЕМИИ

¹Ратиани Л.Р., ¹Инцкирвели Н.А., ¹Ормоцадзе Г.Л., ²Саникидзе Т.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Центр изучения жизни, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение статистически достоверных корреляций и причинно-следственных связей между жизнеспособностью эритроцитов, (деформируемости их мембран) параметрами дислипидемии и/или нарушениями метаболизма, индуцированными возрастными изменениями содержания эстрогенов у женщин разного возраста (репродуктивный, менопауза).

На основании анализа результатов исследований в различных возрастных группах женщин с атеросклероз-индуцированными сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлена эстроген-зависимая связь между содержанием триглицеридов, ЛПВП, функциональным состоянием эритроцитов периферической крови и тяжестью дислипидемии. Показано, что индекс атерогенности ТГ/ЛПВП является чувствительным маркером дислипидемии у женщин репродуктивного возраста, однако не отражает нарушений липидного обмена в периоде постменопаузы. Выявлена статистически достоверная корреляция между индикатором дисфункции эритроцитов, степенью их сферуляции и индексом ТГ/ЛПВП; при этом значение коэффициента корреляции у женщин репродуктивного возраста в 2 раза превышало таковое в период менопаузы. Степень сферуляции эритроцитов быстро возрастала в условиях низкого содержания ЛПВП у женщин репродуктивного возраста и была нечувствительна к содержанию ЛПВП в период постменопаузы.

Вышеизложенное позволяет заключить, что возрастное уменьшение содержания эстрогенов у женщин в постменопаузном периоде косвенно способствует ослаблению антиоксидантной защиты эритроцитов от окислительного стресса, снижению их деформируемости и нарушению реологических свойств. Следовательно, показатель сферуляции эритроцитов может быть использован как диагностический маркер тяжести атеросклероза.

რეზიუმე

პერიფერიული სისხლის ერითროციტოზა ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებები სხვადასხვა ასაკის ქალებში დისლიპიდემიის პირობებში

¹ლ. რატიანი, ¹ნ. ინწკირველი, ¹გ. ორმოცაძე,
²თ. სანიკიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²სიცოცხლის მეცნიერებათა შემსწავლელი ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციებისა და მიზეზ-შედეგობრივი კავშირების დადგენა პერიფერიული სისხლის ერითროციტების სიცოცხლისუნარიანობას, დისლიპიდემიის პარამეტრებსა და/ან ესტროგენების შემცველობის ასაკდამოკიდებული ცვლილებებით გამოწვეული მეტაბოლურ დარღვევებს შორის სხვადასხვა ასაკის (რეპროდუქციული, მენოპაუზური) ქალებში. კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე ათეროსკლეროზით გამოწვეული კარდიოვასკულარული დაავადებების მქონე სხვადასხვა ასაკის ქალებში გამოვლენილია ესტროგენ-დამოკიდებული კავშირი სისხლში ტრიგლიცერიდების, HDL-ის შემცველობის, პერიფერიული სისხლის

ერიტროციტების ფუნქციური სტატუსსა და დისლიპიდემიის სიმძიმეს შორის. დადგინდა, რომ ინდექსი TR/HDL წარმოადგენს – დისლიპიდემიის მგრძობიარე მარკერის რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, მაგრამ არ ასახავს ლიპიდური მეტაბოლიზმის დარღვევებს პოსტმენოპაუზურ ასაკში. დადასტურდა სარწმუნო კორელაციის არსებობა პერიფერიული სისხლის ერითროციტოზა დისფუნქციის მანევრების, სფერულაციის ხარისხსა და ინდექსის TR/HDL მნიშვნელობებს შორის, თუმცა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში კორელაციის კოეფიციენტი 2 ჯერ უფრო მაღალი აღმოჩნდა პოსტმენოპაუზასთან შედარებით. HDL-ის დაბალი შემცველობის ფონზე პერიფერიული სისხლის ერითროციტოზა სფერულაციის ხარისხი სწრაფად იზრდებოდა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში და არ იცვლებოდა პოსტმენოპაუზის პერიოდში. ამდენად, ესტროგენების ასაკდამოკიდებული ნაკლებობა პოსტმენოპაუზურ ასაკის ქალებში ხელს უწყობს სისხლის ერითროციტების ანტიოქსიდანტური დაცვის შემცირებას, რაც მათი ჟანგვითი დაზიანების პროგრესირებას, დეფორმაციულობის უნარის შემცირებას და რეოლოგიური თვისებების დარღვევას განაპირობებს. ერითროციტების სფერულაციის ინდექსის გამოყენება შესაძლებელია ათეროსკლეროზის სიმძიმის დიაგნოსტიკისათვის.

STENTING OF THE LEFT MAIN BRONCHUS IN CICATRICAL POST-TB BRONCHIAL STENOSIS (CASE REPORT)

¹Tchkonია D., ²Vacharadze K., ²Shaishmelashvili G., ¹Rtskhilladze S., ²Khelia Y., ³Pkhakadze Y.

¹National Center for Tuberculosis and Lung Diseases; ²“HELSEY T.E.” Ltd, Tbilisi, Georgia

Tuberculosis (both sensitive and resistant forms) is very widespread illness in Georgian Republic. According to the data of 2010 of the National Center for Tuberculosis and Lung Diseases in Tbilisi for 100000 population there were 131 cases of TB from which 99 were new. Among the patients with pulmonary tuberculosis here were presented frequent cases of endobronchial tuberculosis and the patients had some degree of bronchial stenosis. Factors in pathogenesis include implantation of mycobacteria in the airway from a parenchymal lesion, direct infiltration from an adjacent node, and peribronchial extension through lymphatic drainage or haematogenous spread. Stenosis may arise from extrinsic compression, from a large mural lesion or from excessive inflammatory and fibrous reaction affecting the airway wall. The primary treatment is antitubercu-

lous chemotherapy. Surgical resection and bronchoplastic reconstruction has been the standard treatment for a long time. Surgical intervention may have limited success and can be associated with significant morbidity and mortality. However, bronchoscopic intervention is essential to restore the patency of the involved bronchus and controlling TB.

To our best knowledge this is a first report of bronchial stenting in Georgian Republic. We performed this procedure in cooperation with interventional angiologists from Cardiac Catheterization Laboratory “HELSEY T.E.” Ltd. who have wide experience in stenting manipulations.

Case report. A 24-year-old woman was having cough, dyspnea, wheezing for 2 months. Despite the

treatment with bronchodilators (doxofylline), short-acting beta-2 agonists (albuterol), and long-acting combined LABA and GCS (fluticasone/salmeterol) her state worsened instead of improving. The patient's physical examination revealed the weakened breath by auscultation on the left side of the chest, low oxyhemoglobin saturation at 92% by pulse oximetry while breathing room air. The rest of the examination

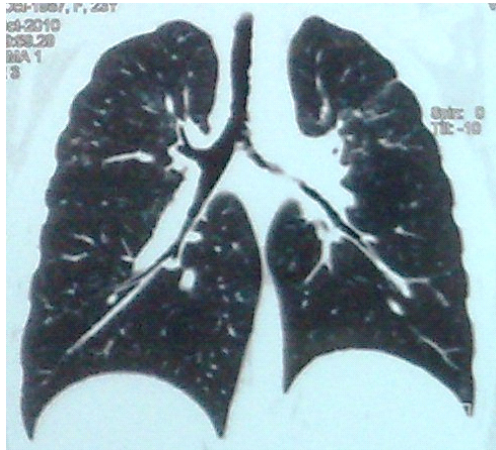


Fig. 1. High-resolution chest tomography (05/10/10)

was unremarkable. In the anamnesis she has been treated with antituberculous medications for pulmonary tuberculosis. At that time High-resolution chest tomography (05/10/10) showed narrowing of the LMB (left-main-bronchus) to 4-5mm in diameter (Fig. 1). Repeated CT scan (06/06/11) showed stricture of the left main bronchus starting from bifurcation to the end and having a lumen diameter 2mm (Fig. 2).

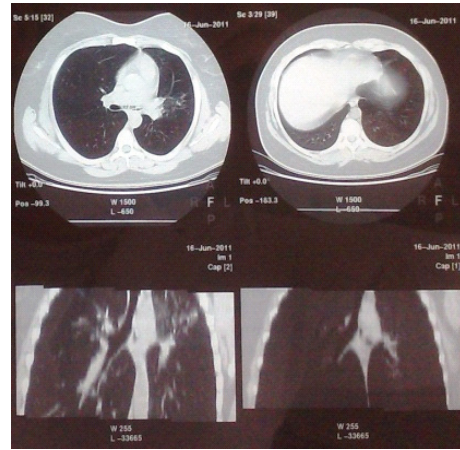


Fig. 2. Repeated CT scan (06/06/11)

Chest X-ray (6/6/11) showed hypoventilation of the left lung and that mediastinal contents were displaced into the left hemithorax (Fig. 3A).



Fig. 3A. Before stenting

Bronchoscopic examination revealed focal narrowing to pinhole size to the left main bronchus with severe fibrotic changes suggestive of sequela of endobronchial tuberculosis. Acid-fast bacilli were not shown on bronchoalveolar lavage and repeated sputum smears. Pulmonary function tests showed a forced expiratory volume in 1 sec. (FEV_1) 55% and a forced vital capacity (FVC) 59% of the predicted values.

With the patient under general anesthesia, a fiberoptic bronchoscope PENTAX FB-18BS was inserted into the trachea. Bronchography (contrast fluid Scanlux 370) revealed a severe 5cm-long stricture originating at orifice of the left main bronchus (Fig. 4). A Merit Medical



Fig. 3B. After stenting

guidewire 150cmX0,035(0,889 mm) was inserted in the working channel of the fibroscope and the wire could be passed across the stenotic lesion. Serial dilatation of the stenotic segment with EUCA PX 6,0X20 balloon dilatation catheter was performed. However, despite balloon dilatation, the stenosis persisted and dilator was removed. Balloon-expandable, metallic, non-covered stent (7,0 mm in diameter, 49mm long, made of 0,3-mm stainless steel wire, Medtronic) was inserted across the stenotic lesion and was expanded under the pressure of 9 atmospheres using Indeflator Perouse Medical (Fig. 5). Bronchography, taken immediately after stent insertion, showed an expanded left main bronchus (Fig. 6), however, the stent was not fully expanded at the stenotic portion (8,7 mm).

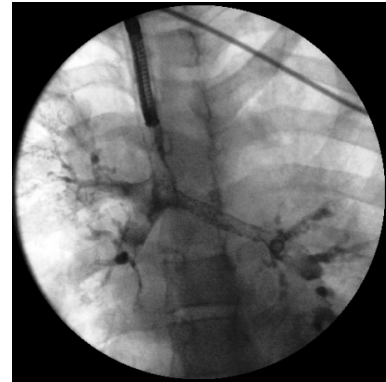
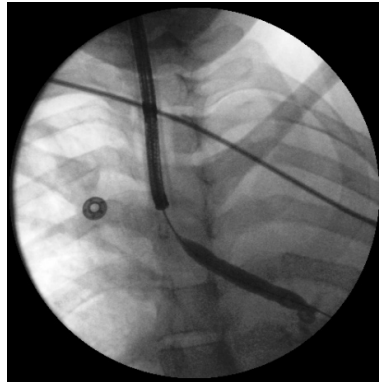
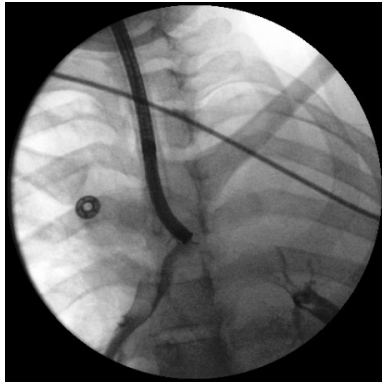


Fig. 4. Bronchography before stenting

Fig. 5. Stent expansion

Fig. 6. Bronchography after stenting

Postoperatively the patient did well. For 3 days, she complained about a mild cough and increased amounts of sputum. Chest radiographs taken after 6 days demonstrating a fully expanded stent, mediastinal repositioning towards the midline and normal aeration of the left lung (Fig. 2B). Patient's dyspnea has much improved. Pulmonary function tests 6 days after the stent was inserted revealed an FEV₁ of 61% and FVC of 73%. The patient has now been asymptomatic for 3 months.

Results and their discussion. Techniques used to treat bronchial stenosis include surgical resection, cryotherapy, laser photoresection, balloon dilatation. However, surgery per se can induce tracheal stenosis, laser photoresection or cryotherapy requires expensive instruments and experienced personnel. Also, balloon dilatation is less invasive and less costly than surgery and is easy to perform, however recurrence is common. Recurrence is the usual reason for stent insertion. Thus the principal role of the endobronchial stent in TB bronchostenosis is not only dilatation, but also supporting the labile bronchial wall. Stenting has been developed to deal with airway stenosis and avoid the potential morbidities of open surgery. There are four categories of airway stents – silicone stents, balloon-dilated metal stents, self-expanding metal stents (SEMS) and covered SEMS. There are no randomized controlled trials comparing different stents and each category has its merits and limitations. We decided to use metallic, non-covered stent because it allows maintenance of mucociliary clearance.

In conclusion, this case describes a patient with a cicatricial post-TB bronchial stenosis that was effectively treated by bronchoscopic stenting, which is alternative to surgical resection thus avoiding unwarranted thoracotomies and providing quality of life.

REFERENCES

1. Alazemi S, Lunn W, Majid A, et al. Outcomes, health-care resources use, and costs of endoscopic removal of

metallic airway stents. *Chest* 2010; 138:350.

2. Cosano Povedano A, Muñoz Cabrera L, Cosano Povedano FJ, et al. Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years' experience. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:322.

3. Davis N, Madden BP, Sheth A, Crerar-Gilbert AJ. Airway management of patients with tracheobronchial stents. *Br J Anaesth* 2006;96:132–5.

4. Jaiswal P., Whitaker D., Loic Lang-Lazdunski, Aman Coonar. Stenting for tracheobronchial stenosis in tuberculosis. *J R Soc Med.* 2005; 98(1): 26-28.

5. Juan L. Antón-Pacheco, Cabezalí D., Tejedor R., López M., Luna C., Comas J.V., de Miguel E. The role of airway stenting in pediatric tracheobronchial obstruction. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2008; 33(6): 1069-1075.

6. Juliet E. King, Rachel W.T. Lau, Innes Y.P. Wan, Anthony P.C. Yim. Tuberculous tracheobronchial stricture causing post-pneumonectomy-like syndrome corrected by insertion of a bespoke Dumon stent. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7:267-268.

7. Lim S.Y., Park H.K., Jeon K., Um S.-W., Koh W.-J., Suh G.Y., Chung M.P., Kwon J., Kim H. Factors predicting outcome following airway stenting for post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *Respirology.* 2011; 16(6):959-64.

8. Madden BP, Loke TK, Sheth AC. Do expandable metallic airway stents have a role in the management of patients with benign tracheobronchial disease? *Ann Thorac Surg* 2006; 82:274.

9. Park HY, Kim H, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ. Natural stent in the management of post-intubation tracheal stenosis. *Respirology.* 2009; 14(4):583-8.

10. Profili S, Manca A, Feo CF, et al. Palliative airway stenting performed under radiological guidance and local anesthesia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30:74.

11. Thornton RH, Gordon RL, Kerlan RK, et al. Outcomes of tracheobronchial stent placement for benign disease. *Radiology* 2006; 240:273.

12. Walser E.M. Stent placement for tracheobronchial disease. *European Journal of Radiology* 2005; 55(3): 321-330.

SUMMARY

STENTING OF THE LEFT MAIN BRONCHUS IN CICATRICAL POST-TB BRONCHIAL STENOSIS (CASE REPORT)

¹Tchkonia D., ²Vacharadze K., ²Shaishmelashvili G.,
¹Rtskhaladze Sh., ²Khelia Y., ³Pkhakadze Y.

¹National Center for Tuberculosis and Lung Diseases;
²"HELSEY T.E." Ltd, Tbilisi, Georgia

The primary treatment of endobronchial tuberculosis complicated by bronchial stenosis is antituberculous chemotherapy. Surgical resection and bronchoplastic reconstruction has long been the standard treatment. However, bronchoscopic intervention is essential to restore the patency of the involved bronchus and controlling TB. To our best knowledge this is a first report of bronchial stenting in Georgian Republic. We performed this procedure in cooperation with interventional cardiologists from Cardiac Catheterization Laboratory "HELSEY T.E." Ltd. which have wide experience in stenting manipulations.

A 24-year-old woman, after treatment with antituberculous medications for pulmonary tuberculosis, suffered by cough, dyspnea, wheezing. CT scan showed stricture of the left main bronchus starting from bifurcation to the end and having a lumen diameter 2mm. Bronchoscopic examination revealed focal narrowing to pinhole size to the left main bronchus with severe fibrotic changes. We decided to perform endobronchial stenting. Under general anesthesia, balloon-expandable, metallic, non-covered stent (Medtronic) was inserted across the stenotic lesion and was expanded under the pressure of 9 atmospheres using Indeflator Perouse Medical. Bronchography, taken immediately after stent insertion, showed an expanded left main bronchus.

Postoperatively the patient did well. Chest radiographs taken after 6 days demonstrating a fully expanded stent, mediastinal repositioning towards the midline and normal aeration of the left lung. Patient's dyspnea was much improved. The patient has now been asymptomatic for 3 months.

In conclusion, this case describes a patient with a cicatrical post-TB bronchial stenosis that was effectively treated by bronchoscopic stenting, which is alternative to surgical resection thus avoiding unwarranted thoracotomies and providing quality of life.

Keywords: endobronchial tuberculosis, bronchial stenosis, cicatrical post-TB bronchial stenosis, bronchoscopic stenting.

РЕЗЮМЕ

СТЕНТИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ГЛАВНОГО БРОНХА ПО ПОВОДУ ПОСТ-ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РУБЦОВОГО СТЕНОЗА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Чкония Д.Д., ²Вачарадзе К.В., ²Шаишмелашвили Г.Т.,
¹Рцхиладзе Ш.Г., ²Хелия Я.Т., ³Пхакадзе Ю.Ю.

¹Национальный центр туберкулеза и легочных заболеваний;
²ООО «ХЕЛСИ Т.Е.», Тбилиси, Грузия

Основной тактикой лечения эндобронхиального туберкулеза, осложненного бронхиальным стенозом, считается антитуберкулезная химиотерапия. Хирургическая резекция и бронхопластическая реконструкция на протяжении долгих лет оставались стандартным лечением. Однако, для восстановления проходимости вовлеченного бронха все большее значение на сегодняшний день приобретают бронхоскопические манипуляции под контролем ТВ. Описанный в статье случай стентирования левого главного бронха (ЛГБ) по поводу пост-туберкулезного рубцового стеноза - это первый случай бронхиального стентирования в Республике Грузия. Процедура проведена совместно с интервенционными кардиологами ООО «ХЕЛСИ Т.Е.», имеющими огромный опыт по кардиостентированию.

У 24-летней пациентки после антитуберкулезного лечения по поводу легочного туберкулеза появились жалобы на кашель, одышку, хрипы. КТ показала сужение левого главного бронха от бифуркации до конца с диаметром просвета размером 2 мм. Бронхоскопически выявилось центральное сужение ЛГБ с сильно выраженными фиброзно-рубцовыми изменениями. Проведено эндобронхиальное стентирование. Под общим наркозом был вставлен непокрытый, раскрываемый баллоном, металлический стент (Medtronic), который был расширен под давлением 9 атм. посредством индифлятора Perouse Medical. Бронхография, проведенная сразу после стентирования, показала расширенный ЛГБ.

После манипуляции, самочувствие пациентки улучшилось, на Ro грудной клетки, сделанной спустя 6 дней, выявилось смещение средостения в исходное положение и нормальная аэрация левого легкого. Одышка значительно уменьшилась. Все три месяца после стентирования у больной жалоб не отмечалось.

В заключение следует отметить, что этот случай описывает успешное лечение посттуберкулезного, рубцового стеноза бронхоскопическим стентированием, которое на сегодняшний день является альтернативой хирургической резекции.

რეზიუმე

მარცხენა მთავარი ბრონქის სტენტირება პოსტ-ტუბერკულოზური ნაწიბუროვანი სტენოზის გამო (შემთხვევის აღწერა)

¹დ. ჭყონია, ²კ. ვაჭარაძე, ²გ. შაიშველაშვილი,
¹შ. რცხილაძე, ²ი. ხელია, ³ი. ფხაკაძე

¹ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი; შპს “ჰელსი თ.ე.”; თბილისი, საქართველო

ბრონქიალური სტენოზით გართულებული ენდო-ბრონქიალური ტუბერკულოზის მკურნალობის ძირითად მეთოდს ანტიტუბერკულოზური ქიმიო-თერაპია წარმოადგენს. ქირურგიული რეზექცია და ბრონქოპლასტიკური რეკონსტრუქცია დიდი ხნის მანძილზე მკურნალობის სტანდარტულ მეთოდებს წარმოადგენდნენ. ამჟამად, სულ უფრო დიდ მნიშვნელობას იძენს ბრონქოსკოპიული მეთოდები ბრონქის სანათურის აღდგენასა და TB მართვაში. ჩვენი მონაცემებით, ჩვენს მიერ ჩატარდა ბრონქიალური სტენტირების პირველი შემთხვევა საქართველოში. პროცედურა ჩატარდა შპს “ჰელსი თ.ე.” ინტერვენციულ კარდიოქირურგებთან ერთად, რომელთაც გააჩნიათ კარდიო-სტენტირების უდიდესი გამოცდილება.

24 წლის მდედრობითი სქესის პაციენტს, რომელსაც ჩატარდა ანტიტუბერკულოზური მკურნალობა ფილტვების ტუბერკულოზის გამო, გაუჩნდა ჩივილები ხველაზე, ქოშინზე, მსტვინავ სუნთქვაზე. კტ კვლევამ აჩვენა მარცხენა მთავარი ბრონქის (მმბ) შევიწროება მის მთელ სიგრძეზე, სანათურის დიამეტრით 2 მმ. ბრონქოსკოპიულად გამოვლინდა მმბ ცენტრალური შევიწროება უხეში ფიბროზულ-ნაწიბუროვანი ცვლილებებით. ჩატარდა ენდო-ბრონქიალური სტენტირება. ზოგადი ნარკოზის პირობებში მმბ-ში ჩაიდგა მეტალის, დაუფარავი, ბალონ-განშლადი სტენტი (Medtronic), რომელიც გაიშალა წნევით 9 ატმ. ინდეფლატორით Perouse Medical. უმალვე ჩატარებულმა ბრონქოგრაფიამ აჩვენა გაფართოებული მმბ. პროცედურის შემდეგ პაციენტის მდგომარეობა გაუმჯობესდა; 6 დღის შემდეგ გულმკერდის Ro კვლევამ აჩვენა, რომ შუასაყარი დაუბრუნდა საწყის პოზიციას, აღსდგა მარცხენა ფილტვის ნორმალური აერაცია; ქოშინი მნიშვნელოვნად შემცირდა. სტენტირებიდან 3 თვის მანძილზე პაციენტს განსაკუთრებული ჩივილები არ აქვს.

ჩვენი დაკვირვება ადასტურებს პოსტტუბერკულოზური ნაწიბუროვანი სტენოზის წარმატებულ მკურნალობას ბრონქიალური სტენტირებით, რაც საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ ჩვენს მიერ გამოყენებული მეთოდი ქირურგიული რეზექციის ალტერნატივას წარმოადგენს.

РЕАНИМАЦИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ С ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОДКОЛЕННОЙ АРТЕРИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Орахелашвили Г.А., Капанадзе Л.П., Брегадзе Г.И., Качарава Б.Д., Дзагნიдзе Е.Б.

Клиника травматологии и ортопедии, (ООО «Травматолог»), Тбилиси, Грузия

Огнестрельные ранения, затрагивающие главные сосуды конечностей, в большинстве случаев представляют угрозу для жизни, не говоря о высокой степени вероятности потери конечности [8]. Несмотря на множество научных исследований, хирургическая тактика при сочетанной травме сосудов костей и нервов конечности у больных с огнестрельными переломами нижних конечностей окончательно не определена [1,2,7]. В статье описан опыт оказания хирургической помощи при огнестрельном ранении нижней конечности в Клинике травматологии и ортопедии.

Больная Б.Е., 32 года, история болезни №412, доставлена в клинику 2.04.2010 в 10 ч. 20 мин. из г. Тетрицкаро машиной скорой помощи. Со слов сопровождающих,

ранена из огнестрельного оружия около 5 ч. утра. Диагноз направившего учреждения: огнестрельное ранение левого коленного сустава, раздробленный огнестрельный перелом правой большеберцовой кости с повреждением кровеносного сосуда, огнестрельные ранения правого коленного сустава, нижней трети правой бедренной кости, травматический и геморрагический шок. В райбольнице проведены: первичная хирургическая обработка ран, гемостаз, иммобилизация конечностей. До поступления в клинику произведена в/в инфузия 800 мл 6% полиглюкина и 500 мл физиологического раствора.

При поступлении в клинику произведена рентгенограмма костей нижних конечностей в результате чего обнаружены: огнестрельный раздробленный перелом

проксимальной части правой б/берцовой кости с дефектом кости и 4 инородными телами (крупнокалиберная дробь), огнестрельный раздробленный внутрисуставной перелом дистального конца левой бедренной кости с 6 инородными телами.

Пострадавшая была срочно направлена в операционную для проведения интенсивной противошоковой терапии. Инфузия осуществлялась в катетеризированную по методу Сельдингера магистральную вену и в две предварительно катетеризированные периферические вены. Общее состояние больной тяжелое, кожные покровы бледные, А/Д - 80/40 мм рт.ст., пульс - 136 в мин., аритмичный, слабого наполнения, тоны сердца приглушены. Тахикардия свидетельствовала о перенапряжении симпатического отдела вегетативной нервной системы. На кардиомониторе выявлялась желудочковая экстрасистолия (4-5 в мин.), слабость миокарда (выраженная разность высоты R-зубцов), депрессия зубца Т, SpO₂-86%, ЧД - 20 в мин.; сознание сохранено, больная заторможена, находилась в психически подавленном состоянии. На вопросы отвечала с трудом. Удалось выяснить, что месяц назад перенесла тяжелую форму гриппа, вызвавшего осложнения со стороны сердца (периодически возникающая тахикардия и «вялость» сердечной мышцы).

Учитывая, что у пострадавшей была политравма, травматический шок III степени (шоковый индекс 1,7) и выраженная анемия (Hgb 8,0 g/dl; RBC 2,4x10¹²; Hct 22%) риск анестезии по ASA был определен как IVE (E-экстренная операция). Однако необходимо было определить и периоперационный риск, который складывается из риска анестезии и риска операции (необходимости, степени срочности и длительности хирургического вмешательства). Хирургические операции по жизненным показаниям выполняются даже в случае высокого риска, обусловленного хроническими или сопутствующими заболеваниями, который в других случаях явился бы противопоказанием к проведению операции. С учетом того, что пострадавшая пять часов находилась в состоянии тяжелого шока, с угрозой возникновения необратимых изменений или полиорганной недостаточности, а также необходимости проведения трех экстренных операций одновременно, степень периоперационного риска была определена как высокая (7,5 балла). По данным литературы [1], в связи с взаимоотношениями влиянием областей ранений при одновременном проведении операций в нескольких операционных зонах летальность достигает 37-40%. Естественно, что полноценная и своевременная предоперационная коррекция нарушенных функций и правильный выбор наиболее безопасного и эффективного анестезиологического пособия способствуют уменьшению риска анестезии и операции.

Перед операцией осуществлено переливание 1000 мл кристаллоидного раствора (500 мл физиологического р-ра

и 500 мл р-ра рингера), а с целью нормализации кровообращения в ишемизированных тканях и повышения доставки кислорода к тканям - 500 мл коллоидного р-ра (6% Refortan). Внутривенно введено: Sol Glucosae 40% 20 мл + Dexazoni 8 мг. Одновременно в/в капельно введен 10% р-р оксибутирата натрия из расчета 60 мг/кг. Оксибутират натрия – единственное наркотическое вещество, являющееся естественным метаболитом организма, обладающим выраженным противошоковым и антигипоксическим действием. Оксибутират натрия улучшает кровообращение в печени и почках, способствует сохранению щелочных резервов организма и повышению выживаемости тяжело пострадавших при проведении нескольких хирургических операций одновременно. Опыт применения оксибутирата натрия как основного наркотического вещества тяжело пострадавшим с политравмой, огнестрельными и минно-взрывными поражениями показал его высокую эффективность и безопасность [2,3,4].

В связи с тем, что у пострадавшей не было тяжелой дыхательной недостаточности, было решено применить тотальную внутривенную анестезию с сохранением спонтанного дыхания кислородом. Применение препаратов широкого диапазона противошокового действия способствовало тому, что уже через 30 мин. интенсивной терапии А/Д составило 110/70 мм рт.ст., пульс – 110 в мин., ЧД – 16 в мин. Перед операцией А/Д было 120/80 мм рт.ст., пульс – 100 в мин., ритмичный, ЧД – 16 в мин, SpO₂ – 100%. С целью потенцирования наркотического действия оксибутирата натрия во время операции в/в фракционно применяли минимальные дозы S.Phenthanlyli 0,005% по 0,025 мг, S.Kalipsoli по 50 мг, S.Thiopentali 1% по 50-100 мг.

После снятия иммобилизации на уровне диафиза правой голени определялась рваная рана размером 6x6 см, на задней поверхности было 3 сквозных ранения. На передней поверхности голени в ране была видна полость, откуда не прекращалось кровотечение. На передней поверхности левой голени имелся дефицит кожи размером 4x4 см. На медиально-задней поверхности определялась подколенная гематома с двумя инородными телами. На дистальной поверхности правой нижней конечности пульсация а. dorsalis pedis не определялась. Слева обе артерии пульсировали.

Проведена первичная хирургическая обработка ран, удалены безжизненные ткани и инородные тела (2 из них извлечь не удалось). Исходя из характера травмы можно было предполагать повреждение правой подколенной артерии, что подтвердилось при ревизии раны. Поврежденные стенки подколенной артерии были иссечены. На той же стороне был взят венозный трансплантат v.safena magna размером 5-6 см и после реверсации было выполнено протезирование подколенной артерии аутовеной. После репозиции и фиксации костных отломков металлическими спицами был

установлен металлический аппарат на 5 стержнях. На раны были наложены ситуационные швы.

В дистальном отделе левой бедренной кости определялся межмышечковый костный дефект. После вправления мышелки были фиксированы двумя металлическими спицами. Дополнительно с целью фиксации костных фрагментов и разгрузки коленного сустава наложен стержневой аппарат на четырех металлических стержнях. Продолжительность операций – 6 часов 45 мин.

Во время операции на кардиомониторе периодически обнаруживались единичные желудочковые экстрасистолы, слабость миокарда. В/в были введены S.Panangini 10 мл, S.Dexasoni 8мг, осуществлена в/в капельная инфузия деполяризирующей смеси (S.Glucosae 5% 500 мл+S.KCl 4% 30 мл+Insulini 12 ед.), кристаллоидных растворов (1500 мл физиологического раствора и 2000 мл раствора рингера). Осуществлена гемотрансфузия – с целью коррекции гемокоагуляционных нарушений произведено переливание 480 мл свежезамороженной плазмы, а также 725 мл гомологичной эритроцитарной массы 0(I) Rh+(pos). Диурез составил 1000 мл (по уретральному катетеру).

Во время 8-часовой анестезии использовались: 10% р-р оксибутирата натрия - 8 г, 0,005% р-р фентанила - 0,7 мг (14 мл), калипсол - 500 мг (10 мл), 1% р-р тиопентала - 1150 мг.

Больная была переведена в отделение интенсивной терапии, гемодинамические параметры: А/Д 110/70 мм рт.ст., ЧСС – 92 в мин., пульс ритмичный, ЧД – 12 в мин, SpO₂ – 100%. Продолжалась оксигенотерапия увлажненным кислородом. После окончания действия оксибутирата натрия больная проснулась, адекватно отвечала на вопросы. Однако, на фоне отсутствия защитного действия оксибутирата натрия отмечалось ухудшение общего состояния больной, что проявлялось в развитии артериальной гипотензии (А/Д 60/20 мм рт.ст.), тахикардии (120 в мин.), нарушении ритма сердца и гипотермии (t-32,6°C); появились признаки острой сердечной недостаточности. В легких аускультативно прослушивались влажные хрипы, появилась одышка, на губах – пена белого цвета.

С целью стабилизации гемодинамики была начата в/в капельная инфузия 1% р-ра мезатона (100-150µg/min). Осуществлялось согревание больной. Возникновение гипотермии, очевидно, было связано с длительностью оперативного вмешательства. В/в инфузироваан 6% коллоидный р-р (Haesteril 500 мл). После стабилизации артериального давления на уровне 100/60 мм рт.ст. в/в введены: S.Lasixi 60 мг, S.Corgliconi 0,06% 1 мл+S.NaCl 0,9% 10 мл, S.Dexasoni 8 мг, S.Euphillini 2,4% 10мл. Диурез составил 4л. Спустя один час после интенсивной терапии t-34,8°C, через 2 часа – t-35,2°C, через 3 часа – t-36,3°C. Общее состояние улучшилось. В легких аускультативно на фоне везикулярного дыхания прослушивались единичные влажные хрипы; ЧД-14

в мин, SpO₂ – 95% без оксигенации. Продолжалась интенсивная и антибактериальная терапия (Metrogil 500мгх3 в/в капельно, Cefamed 1мгх2 в/в). На второй по/о день состояние больной - средней тяжести. А/Д 120/80 мм рт.ст, ЧСС – 86 в мин., пульс - ритмичный, ЧД-16 в мин; отмечалась полиурия, общая слабость. Правая нижняя конечность холодная, трансплантат не пульсировал. Решено было провести ретрансплантацию подколенной артерии. Операция проведена под спинальной анестезией (S.Bupivacaini 0,5% 15 мг). Во время операции выяснилось, что трансплантат подвергался давлению костных структур коленного сустава. Протез был удален. Дистальный отдел подколенной артерии был выделен до бифуркации и была осуществлена ее транспозиция в медиальном направлении с целью обхождения огнестрельной раны. Для проведения шунтирования был взят бедренный сегмент v. Safena magna и после реверсациии было выполнено обходное шунтирование между дистальным сегментом поверхностной бедренной артерии с подколенной артерией с прохождением подкожного пространства, что позволило избежать костного давления на нервно-сосудистый пучок. Продолжительность операции составила 4 часа. В дорзальной области стопы появилась пульсация. Во время операции и после нее проводилась инфузионно-трансфузионная терапия (электролиты, эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма).

Больная находилась в отделении интенсивной терапии в течение 5 дней. А/Д в пределах 120/70-130/80 мм рт.ст., ЧСС - 86-92 в мин, пульс ритмичный. Полиурия продолжалась 3 дня. В связи с тем, что у больной отмечалось угнетение эритропоза, в отделении интенсивной терапии продолжалась инфузионно-трансфузионная терапия.

На 6 день больная была переведена в палату отделения острой травмы. С целью улучшения реологических свойств крови продолжалось лечение фраксипарином (0,4 млх1 подк.), флогензимом; осуществлялась гастропротекция (церукал, зантак), витаминотерапия. В связи с размождением n.tibialis отмечалось понижение чувствительности правой стопы, пастозность I, II, III пальцев. Трофика передней группы мышц левой голени не восстановилась, в связи с чем рана была расширена; проведены некрэктомия, перевязки с использованием левомизоловой мази.

Перед выпиской Hgb 11,4 g/dl; RBC 3,5x10¹²l; Hct 35%; WBC 8,4 x10⁹l; гликемия 114мг/дл. Данные коагулограммы: aPTT 30,7^с; протромбиновый индекс 90%; INR 1,1; Fibr 427 г/л, время свертывания по Ли-Уайту 8'. 11.05.10 больная была выписана на амбулаторное лечение.

Успешному завершению реанимации тяжелопострадавшей с шоком III степени, а также трех операций, проведенных одновременно, способствовали: адекватная инфузионно-трансфузионная терапия, правильный выбор анестезиологического пособия, быстрое восстановление

системной гемодинамики, взаимопотенцирующий эффект применяемых препаратов широкого диапазона антистрессорного действия (оксибутират натрия, дексазон и глюкоза), взаимопотенцирующий эффект которых способствует профилактике полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абышов Н.С., Алиев Э.Н. Результаты хирургического лечения сочетанных травм сосудов и костей конечностей. *Хирургия* 2007; 9: 54-58.
2. Лазарев С.М., Бабаханян А.Р. Клинико-морфологическая характеристика повреждений, причиненных выстрелами из оружия нелетального действия. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова: Научно-практический журнал* 2004; 163(1): 62-64.
3. Нечаев Э.А., Брюсов П.Г., Ерюхин И.А.. Квалифицированная и специализированная хирургическая помощь в современной системе лечебно-эвакуационного обеспечения раненых. *Воен. Мед. журнал* 1993; 1: 17-21.
4. Орахелашвили Г.А. Внутривенная комбинированная анестезия с сохраненным спонтанным дыханием воздухом при плановых и экстренных хирургических операциях. *Методические рекомендации. Министерство Здравоохранения Грузии. Тбилиси: 1989.*
5. Орахелашвили Г.А., Латин И.Т., Петров В.А.. Внутривенная комбинированная анестезия со спонтанным дыханием воздухом при травматологических операциях. *Методические рекомендации по актуальным вопросам военной медицины. Тбилиси: 1988; 29-31.*
6. Орахелашвили Г.А.. Внутривенная тотальная анестезия в экстремальных условиях. *Труды III международной конференции ученых медиков стран Черноморского Бассейна (BSEC). Цхалтубо: 2001; 184-185.*
7. Самохвалов И.М. и др. Хирургическая тактика при сочетанных огнестрельных ранениях конечностей с повреждением магистральных артерий. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова* 2006; 5: 45-49.
8. Makitie I., Mattila V.M., Pihlajamaki H. Severe vascular gunshot injuries of the extremities: A ten-year nation-wide analysis from Finland. *Scandinavian Journal of Surgery* 2006; 95: 49-54.

SUMMARY

CASE STUDY WITH A GUNSHOT FRACTURE OF LOWER EXTREMITIES AND DAMAGE OF POPLITEAL ARTERY (CASE REPORT)

Orakhelashvili G., Kapanadze L., Bregadze G., Kacharava B., Dzagnidze E.

Clinic of Traumatology and Orthopaedic Surgery ("Travmatologi" LTD), Tbilisi, Georgia

Severe vascular gunshot injury (popliteal artery damage) and fractures of both low extremities are causes traumatic

shock (stage III) and anemia in a 32 years female patient. Being the victim of crime, the patient for 5 hours was in a life-threatening condition that could develop the multiple organ system failure (MOSF) as a result of tissue ischemia and reperfusion and acute irreversible shock. There was an urgent necessity to perform three immediate operations at the same time. Successful recovery required rapid control of the inciting event (i.e., maintenance of effective hemodynamic stability and the body's ability to protect its vital organs, choice of the type of anesthesia with certain anesthetics) facilitated by resuscitative therapy directed toward minimizing the overall "dose" of shock. Oxybutirate sodium (a GABA analog, the only one narcotic drug and a natural metabolite of body) administered intravenously as a hypnotic agent and an important component of intensive care as well have had clearly anti-shock and antihypoxant effects. Rapid improving of circulation and using of medications with wide range of anti-stress action (such as oxybutirate sodium, dexamethazone and glucose) assisted successful resuscitation and possibility to perform three operations (duration: 6 hours and 45 minutes). An increasing emphasis was being placed on prevention of MOSF, including 1) maintenance of tissue oxygenation; 2) using above-mentioned anti-stress and antihypoxant medicines with mutually supportive effects and 3) infection control.

Keywords: gunshot fracture, vascular injury, damage of popliteal artery, total intravenous anesthesia, oxybutirate sodium.

РЕЗЮМЕ

РЕАНИМАЦИЯ ПОСТРАДАВШЕЙ С ОГНЕСТРЕЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОДКОЛЕННОЙ АРТЕРИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Орахелашвили Г.А., Капанадзе Л.П., Брегадзе Г.И., Качарова Б.Д., Дзагнидзе Е.Б.

Клиника травматологии и ортопедии, (ООО «Травматолог»), Тбилиси, Грузия

Представлен опыт оказания хирургической помощи при огнестрельном ранении нижней конечности. У тяжелопострадавшей с огнестрельными переломами нижних конечностей и повреждением подколенной артерии отмечались травматический шок III степени и анемия. Пострадавшая в течение 5 часов находилась в состоянии тяжелого шока, что могло служить причиной полиорганной недостаточности или необратимых изменений. Возникла необходимость проведения трех экстренных операций одновременно. Решающее значение имело быстрое восстановление системной гемодинамики, эффективная защита жизненно-важных органов и правильный выбор анестезиологического пособия. С целью обезболивания и как компонент

интенсивной терапии был применен оксибутират натрия – единственное наркотическое вещество, являющееся естественным метаболитом организма, который обладает выраженным противошоковым и антигипоксическим эффектом. Успешному завершению реанимации и трех операций продолжительностью 6 часов 45 мин. способствовали быстрое восстановление системной гемодинамики и применение препаратов широкого диапазона антистрессорного действия (оксибутират натрия, дексазон и глюкоза), взаимопотенцирующий эффект которых способствовал профилактике тяжелой полиорганной недостаточности.

რეზიუმე

ქვემო კიდურების ცეცხლნასროლი მოტეხილობებით და მუხლქვეშა არტერიის დაზიანებით დაშავებულის რეანიმაცია (შემთხვევის აღწერა)

გ. ორახელაშვილი, ლ. კაპანაძე, გ. ბრეგაძე,
ბ. კაჭარავა, ე. ძაგნიძე

თბილისის ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედის კლინიკა (შპს “ტრავმატოლოგი“), თბილისი, საქართველო

ქვემო კიდურების ცეცხლნასროლი მოტეხილობებით და მარჯვენა მუხლქვეშა არტერიის დაზიანებით მძიმედ დაშავებულს აღენიშნე-

ბოდა III ხარისხის ტრავმული შოკი და ანემია. დაშავებული 5 საათი იმყოფებოდა მძიმე შოკის მდგომარეობაში, რაც შეიძლებოდა ყოფილიყო პოლიორგანული უკმარისობის ან შეუქცევადი ცვლილებების მიზეზი. შეიქმნა ერთდროულად სამი გადაუდებელი ოპერაციის ჩატარების აუცილებლობა შეიქმნა. ანესთეზიის რისკი ASA-ს მიხედვით განსაზღვრული იყო როგორც IVE (E-გადაუდებელი ოპერაციები); პერიოპერაციული რისკი - მაღალი (7.5 ბალი). გადამწყვეტი მნიშვნელობა ჰქონდა სისტემური ჰემოდინამიკის სწრაფ აღდგენას, სასიცოცხლო ორგანოების ეფექტურ დაცვას და ანესთეზიოლოგიური უზრუნველყოფის სწორად შერჩევას. გაუტკივარების და ინტენსიური თერაპიის მიზნით გამოყენებული იქნა ნატრიუმის ოქსიბუტირატი – ერთადერთი სანარკოზო ნივთიერება, რომელიც ორგანიზმის ბუნებრივ მეტაბოლიტს წარმოადგენს და გააჩნია მკვეთრად გამოხატული შოკსაწინააღმდეგო და ანტიჰიპოქსიური ეფექტი.

რეანიმაციის წარმატებით განხორციელებას და 6 სთ. 45 წთ. ხანგრძლივობის 3 ოპერაციის ერთდროულად ჩატარებას ხელი შეუწყო სისტემური ჰემოდინამიკის სწრაფმა აღდგენამ და ფართო დიაპაზონის ანტისტრესული მოქმედების პრეპარატების (ნატრიუმ ოქსიბუტირატის, დექსამეტაზონის და გლუკოზის) გამოყენებამ, რომელთა ურთიერთ-მაპოტენცირებელმა ეფექტმა ხელი შეუწყო მძიმე პოლიორგანული უკმარისობის პროფილაქტიკას.

THE SERUM LEVEL OF INTERLEUKIN-12 AMONG PATIENTS WITH HCV INFECTION

Mikadze I., Vashakidze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Disease, Georgia

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. The long-term hepatic impact of HCV infection is highly variable, from minimal changes to chronic hepatitis, extensive fibrosis, and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma (HCC). The number of chronically infected persons worldwide may exceed 200 million, but most of them have no knowledge of their infection or of the ensuing hepatic condition [6].

HCV is a single-positive stranded RNA virus of the *Flaviviridae* family consisting of three structural (core, envelope

1 and 2) and at least four nonstructural proteins (NS2, NS3, NS4, NS5). HCV core, a basic 20-kDa structural protein, enters the circulation during acute and chronic HCV infection. The core protein is translated first from the polyprotein, and it is involved in formation of the nucleocapsid and in the switch between viral polyprotein synthesis and subsequent viral RNA replication [14]. HCV core has been suggested to modulate the host response to HCV infection. Envelope protein 2 (E2), localized on the outer surface of the assembled virus, has been proposed to interact with CD81, low density lipoprotein receptor,

and most recently, scavenger receptor class B type I on the surface of host cells to result in viral uptake. NS3 protein, a 70-kDa nonstructural protein, with NS2–3 and NS5b is required for *in vivo* infectivity [20]. The N-terminal 180 aa of NS3 has serine protease activity, while the C-terminal portion encodes the helicase and nucleoside triphosphatase activities [10]. The helicase activity is required for viral replication, and it is presumed to be involved in unwinding a putative double-stranded replicon intermediate. Six HCV genotypes, numbered 1-6, and a large number of subtypes have been described. Genotype 1 (subtypes 1a and 1b) is by far the most prevalent genotype worldwide.

The lack of strong Th1-type immune activation and low frequency of antiviral cytotoxic lymphocytes are associated with chronic HCV infection [7]. Dysregulation of T-helper (Th1/Th2) cytokine production may play an important role in immunopathogenesis of chronic hepatitis C (1). T cell responses, including interferon- γ production, are severely suppressed in chronic HCV patients. In CHC patients, interferon- γ (IFN- γ) and IL-12 levels drop as a result of the enhanced IL-10 production, which serves as a possible down-regulator of IFN- γ [8].

Researchers examined IL-12 production, which is critical for the induction of interferon- γ synthesis, in lipopolysaccharide-stimulated human monocyte/macrophages. It was found that core protein binds the gC1qR displayed on the cell surface of monocyte/macrophages and inhibits the production of IL-12 upon lipopolysaccharide stimulation. These results suggest that the HCV core-gC1qR interaction may play a pivotal role in establishing persistent infection by dampening Th1 responses [11].

The innate immune system plays a key role in immune surveillance against pathogens, particularly during the early phase of infection. The killing activity presented by NK cells has been shown to be up-regulated by several cytokines: e.g. IL-2, IL-12, IFN- α/γ and TNF [12].

IL12, which is known to regulate proinflammatory T helper (Th) 1 responses by promoting IFN γ production, provides an important link between innate and adaptive immunity. Patients chronically infected with HCV demonstrate a diminished capacity to up-regulate IL12 and generate Th1 type immunity [5].

Interleukin-12 (IL-12) is a heterodimeric pro-inflammatory cytokine. The main physiological producers of IL-12 are phagocytes (monocytes/macrophages and neutrophils) and dendritic cells in response to pathogens (bacteria, fungi, intracellular parasites and viruses) through Toll-like receptors (TLRs) and other receptors, to membrane-bound and soluble signals from activated T cells and natural killer (NK) cells, and to components of the inflammatory extracellular matrix (for example, low-molecular-weight hyaluronan) through CD44 and TLRs. The physiologically most im-

portant target cells of IL-12 are: haematopoietic progenitors, for which, in synergy with other colony-stimulating factors, IL-12 induces increased proliferation and colony formation; NK cells, NKT cells and T cells, for which IL-12 induces proliferation, enhancement of cytotoxicity and of the expression of cytotoxic mediators, and the production of cytokines, particularly interferon- γ (IFN- γ), as well as favouring differentiation to cells that produce type-1 cytokines (Th1, TC1 and NK1 cells); and B cells, for which IL-12, directly or through the effects of type-1 cytokines such as IFN- γ , enhances the activation and production of Th1-associated classes of immunoglobulin. CTL, cytotoxic T lymphocyte; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; SCF, stem-cell factor; TC1, T cytotoxic 1; Th1, T helper 1; TNF, tumour-necrosis factor [15]. This suppression of Th1 polarization by infectious organisms may represent a novel mechanism of host immune evasion. While both lymphocytes and macrophages are targeted for infection by HCV, the rate of infectivity is relatively low [2]. Thus, it is unlikely that infection of these cells alone accounts for the immune dysregulation observed in chronic HCV patients, suggesting that the virus may utilize an indirect mechanism – such as the production of an immunomodulatory factor – in order to persist. HCV core (21kD), which is the first protein to be produced upon viral infection, demonstrates multiple functions, affecting numerous operations within both the host and virus. In addition to forming the viral nucleocapsid, HCV core has been observed to modulate host cellular responses, including apoptosis and immunity [13].

Studies on mice infected with a panel of recombinant vaccinia viruses (VV) expressing the various HCV proteins demonstrated the HCV core protein to be sufficient for the increased morbidity and mortality due to failure of VV clearance [9]. This core-induced immune suppression was found to result from inhibition of IFN γ mediated CTL activation. Interestingly, activated murine macrophages stably transfected with a vector containing HCV core exhibit severely diminished IL-12 and nitric oxide production [3]. This result corresponds well with the clinical observation that HCVinfected individuals with a self-limited course of disease demonstrate a Th1 dominance, while those who progress to chronic infection tend toward a Th2 phenotype [18].

The aim of this study was the investigation of level of IL-12 in HCV patients, which play an important role in the pathogenesis, progression, and treatment outcome of HCV infection.

Material and methods. This is a retrospective, cross-sectional study performed with data from research center of the Infectious diseases, Aids and Clinical Immunology. We included 130 patients with hepatitis C aged 11 to 78 in this study. We based diagnosis of hepatitis C on following

criteria: presence of serum HCV antibodies (ELISA-3) and/or detectable viral RNA (PCR); investigation of ALT, AST, GGT serum concentration and Doppler ultrasound research. From this 130 patients: 20 were with acute hepatitis C: 18 male and 2 female (I group); 38 – with chronic hepatitis C: 35 male and 3 female (II group); 72 were with liver cirrhosis: 62 male and 10 female. All the patients with HCV cirrhosis were divided into 3 groups: A stage of cirrhosis (III group) – 10 patients (8 male and 2 female), B stage of cirrhosis (IV group) – 14 patients (12 male and 2 female) and C stage of cirrhosis (V group) – 48 patients (42 male and 6 female). Also we used 30 healthy people as the controls (VI group).

Cytokine analysis. Supernatants were collected and stored at -20°C until analyzed for IL-12 using specific cytokine Immunoassay ELISA kit (Quantikine; Research & Diagnosis systems).

Statistical analysis. We used the ANOVA test for the analysis of received data. We considered a P value of <0.001 statistically significant.

Results and their discussion. Detection of IL-12 serum level in patients with HCV infection and controls. The personal and clinical characteristics of HCV hepatitis cases are shown in table 1 and IL-12 serum level is shown in table 2.

Table 1. Personal and clinical characteristics of HCV hepatitis cases

Characteristics		
Age	Range = 18 – 78 y.	Mean ± SD 44.18 ± 15.07
	Number	%
Sex		
Male	115	88,46%
Female	15	11,54%
Symptoms:		
Dark urine	35	26.9%
Nausea	17	13%
Vomiting	21	16.15%
Fever	4	3%
Abd. Pain	28	21.5%
Signs:		
Jaundice	37	28.46%
Hepatomegaly	114	87.69%
Splenomegaly	67	51.53%
Others	12	9.2%
No symptoms	0	0
Risk factors:		
Surgical procedures	5	3.8%
Dental procedures	8	6.15%
Blood transfusion	11	8.46%
I/V drug users	46	35.38%
Unknown	60	46.15%

Table 2 Interleukin 12 in HCV patients cases and controls

	IL-12 pg/ml Range Mean± SD
Acute hepatitis	35 – 45 38.17±2.8
Chronic hepatitis	45 – 95 79.9±18.32
Cirrhosis:	
Child A stage	65 – 70 67.24±1.74
Child B stage	60 – 65 62.69±1.48
Child C stage	55 – 60 56.95±1.57
Normal controls	15 – 30 15.4 ± 4.6
P value ¹	< 0.001

The serum IL-12 contents in all patients with HCV infection are higher than healthy control. The serum concentration of

IL-12 in chronic HCV patients (124.64±1.33) is higher than in patients with acute HCV infection (52.08±10.64) and in

patients with liver cirrhosis infection (A stage 112.6 ± 4.3 ; B stage 100.9 ± 5.6 ; C stage 79.9 ± 6.5), $P < 0.001$.

The serum IL-12 contents in patients HCV infection has positive correlation with ALT level. The correlation coefficient is 0.355.

The measurement of cytokine concentrations in serum and other body fluids have been utilized in Hepatitis and other infectious diseases. In the immune response course, many cytokines have important regulate function about interaction of cells, cell growth and cell differentiation (include Th1 and Th2 proliferation and differentiation). IL-2, IFN- γ , TGF- β , IL-12 of Th1 cytokine can promote the cell immune, and assist the CTL; Th2 cells major secrete IL-4, IL-5, IL-6 and IL-10, can inhibit the Th1 cells, and inhibit the cell immune, enhance humoral immunity. In hepatitis virus infection, the Th2 cells are related to tissue injury and chronicity. The aim of this work was to contribute to the understanding of the responses of the immune system to HCV hepatitis in order to clarify its role in pathogenesis and possible implications on modifying the outcome of infection. We measured the serum level of IL-12 as marker of Th1 lymphocyte cell activity in patients with HCV hepatitis and normal controls [17].

IL-12 is a pro-inflammatory cytokine produced by dendritic cells and phagocytes in response to pathogens during infection [19]. It plays a central role in coordinating innate and adaptive immunity. Expression of IL-12 during infection regulates innate responses and determines the type and duration of adaptive immune response. Additionally, this cytokine induces IFN- γ production by natural killer cells, T cells, dendritic cells and macrophages, and promotes the differentiation of naive CD4⁺ T cells into Th1 cells that produce IFN- γ and aid in cell-mediated immunity [4].

In conclusion, this study suggests that serum concentration of IL-12 was elevated in all groups. The serum contents of IL-12 in chronic HCV patients are higher than in patients with acute HCV infection and in patients with liver cirrhosis. High level of IL-12 in HCV patients is positive correlation with ALT level. It applies that IL-12 have obvious relationship with liver inflammation; the more severe liver inflammation, higher levels of the Th2 cytokines. Such data suggests the involvement of IL-12 in the immunopathogenesis of HCV infection, especially in cell-mediated immunity, which might be important in spontaneous or interferon, mediated viral clearance. As in most complex immune responses, there is usually some level of both Th1 and Th2 involvement; however one response usually dominates over the other, which might explain the failure of viral clearance and a weak cellular immune response [17].

REFERENCES

1. Abdallah N, Abdel Aziz HK, Hamed NA, Gamal M. Correlation between serum levels of interleukins 10 and 12 and thrombocytopenia in hepatitis C cirrhotic (class A) patients. *J Venom Anim Toxins inc, Trop Dis.* 2010; 16: 3.
2. Accapezzato, D. Francavilla, V., Rawson, P., Cerino, A., Cividini, A., Mondelli, M.U., Barnaba, V. *Eur J Immunol.* 2004; 34: 438-446.
3. Amr A. Hassan, Naglaa Fawaz, Mostafa M. Ragheb, Emad Ismail and Adel A Hassan. Differential production of th1 and th2 cytokines in acute and chronic hepatitis C. *Sci. Med. J. ESCME* 2004; 16: 4.
4. Audrey L, EisenVanderveld†, Stephen N. Waggoner, Zhi Qiang Yao, Evan M. Cale, Young S. Hahn. HCV core selectively suppresses IL12 synthesis in human macrophages by interfering with AP1 activation. *JBC Papers in Press.* 2004; Manuscript M407640200.
5. Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009;51:810-820.
6. Boyer, N., Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 98.
7. Eisen-Vandervelde AL, Waggoner SN, Yao ZQ, Cale EM, Hahn CS, Hahn YS. Hepatitis C virus core selectively suppresses interleukin 12 synthesis in human macrophages by interfering with AP-1 activation. *J Biol Chem.* 2004; 279(42): 43479-86.
8. Giorgio Trinchier. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Immunology*, 2003; 3.
9. Gunji T., Kato N., Hijikata M., Hayashi K., Saitoh S., Shimotohno K. *ArchVirol.* 1994; 134:293-302.
10. Jackson, M., B. Smith, D. J. Bevitt, M. Steward, G. L. Toms, M. F. Bassendine and A. G. Diamond. Comparison of cytotoxic T-lymphocyte responses to hepatitis C virus core protein in uninfected and infected individuals. *J. Med. Virol.* 1999; 58: 239.
11. Lee, C.H., Choi, Y.H., Yang, S.H., Lee, C.W., Ha, S.J., Sung, Y.C. *Virology* 2001; 279: 271-279.
12. Marshall J., Twan Do, Laszlo Romics, Jr., Pranoti Mandrekar, Angela Dolganiuc, Karen Kodys, Andrea Kopasz. Hepatitis C virus core and nonstructural protein 3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation1. *J Immunol* 2003; 170;5615-5624.
13. McLauchlan, J. (2000) *J. Viral Hepat.* 7, 214
14. Orange JS, Biron CA. Characterization of early IL-12, IFN- $\alpha\beta$, and TNF effects on antiviral state and NK cell responses during murine cytomegalovirus infection. *J Immunol.* 1996;156:4746-56.
15. Rosenberg, S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J. Mol. Biol.* 2001; 313: 451.
16. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(2):133-46.
17. Tsai S.L., Liaw Y.F., Chen M.H., Huang C.Y., Kuo G.C. *Hepatology* 1997; 25: 449-458.

18. Watford WT, Moriguchi M, Morinobu A, O'Shea JJ. The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14(5):361-8.
19. Zemel R., Gerechet S., Grief H., Bachmatove L., Birk, Y. Golan-Goldhirsh A., Kunin M., Berdichevsky Y., Behar I., Tur-Kaspa R. Cell transformation induced by hepatitis C virus NS3 serine protease. J. Viral. Hep. 2001; 8: 96.

20. Zia-ur-Rehman Farooqi1, Muhammad Sohail Afzal1, Sadia Tahir , Najam-us-Sahar, Sadaf Zaidi and Ishtaiq Qadri. Interleukin-12 P40 (IL-12 B) Taq-1 Polymorphism association in pharmacogenomics of HCV genotype 3a infection from Pakistani population. International Conference on Environmental, Biomedical and Biotechnology IPCBEE 2011; 16.

SUMMARY

THE SERUM LEVEL OF INTERLEUKIN-12 AMONG PATIENTS WITH HCV INFECTION

Mikadze I., Vashakidze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Disease, Georgia

The aim of investigation was to study cytokine-producing ability of blood immune cells in type of viral hepatitis C, correlation with the degree of hepatic lesion and liver cirrhosis. 130 patients were investigated: 20 with acute hepatitis C; 38 with chronic hepatitis C; 72 with cirrhosis: among them 10 with Stage A, 14 with Stage B and 48 with Stage C. Also we used 30 healthy people as the controls. The study demonstrates significant changes of cytokine-producing ability of blood immune cells type of viral hepatitis C, correlation with the degree of hepatic lesion and liver cirrhosis. The serum contents of IL-12

in chronic HCV patients is higher than in patients with acute HCV infection and in patients with liver cirrhosis. The results showed that various types of acute, chronic viral hepatitis C and stages of cirrhosis were associated with misbalance in production of proinflammatory cytokine, i. e. a rise of interleukin-12 concentration versus the controls., which were the most prominent in cases of severe hepatic lesion.

Key words: HCV-infection, interleukin-12, cytokines, immune response.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Микадзе И.Т., Вашакидзе Э.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент инфекционных заболеваний, Грузия

Целью исследования явилось изучение цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток крови при вирусном гепатите С в зависимости от стадии инфекционного процесса и цирроза печени. Обследовано 130 больных: 20 – острым гепатитом С; 38 – хроническим гепатитом С; 72 – циррозом печени, среди них: 10 – с А стадией цирроза, 14 – с В стадией и 48 -с С стадией. При вирусном гепатите С выявлены значительные изменения цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток крови, коррелирующих с тяжестью поражения печени.

У пациентов с хроническим гепатитом С наблюдался более высокий уровень интерлейкина-12 (IL-12), в сравнении с пациентами с острым гепатитом С и циррозом печени. Оценивая полученные результаты, следует заключить, что при различных вариантах течения хронической вирусной инфекции гепатита С и стадиях цирроза, установлен дисбаланс в продукции провоспалительного цитокина в виде повышения уровня IL-12 в сравнении с контролем, наиболее выраженного при тяжелом поражении печени.

რეზიუმე

ინტერლეიკინ-12-ის დონე სისხლის შრატში C ჰეპატიტით დასნეგოვლებულ ავადმყოფებში

ი. მიკაძე, ე. ვაშაკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ინფექციური სნეულებათა დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის იმუნური უჯრედების მიერ ციტოკინების წარმო-

კმნის უნარის შესწავლა C ჰეპატიტის დროს ინფექციური პროცესისა და ღვიძლის ციროზის

სტადიის გათვალისწინებით. გამოკვლეული იყო 130 ავადმყოფი: 20 - მწვავე C ჰეპატიტით; 38 - ქრონიკული C ჰეპატიტით; 72 - ღვიძლის ციროზით: მათ შორის 10 - ციროზის A სტადიით, 14 - B სტადიით და 48 C სტადიით. გარდა ამისა, საკონტროლო ჯგუფში ჩართული იყო 30 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. ვირუსული C ჰეპატიტის შემთხვევაში გამოვლენილი იქნა იმუნური უჯრედების მიერ ციტოკინების წარმოქმნის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაც კორელირდება ღვიძლის დაზიანების სიმძ-

იმესთან. ქრონიკული ჰეპატიტით პაციენტებში ინტერლეიკინ 12-ის (IL-12) მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მწვავე და ციროზით პაციენტების შემთხვევაში. მიღებული შედეგების ანალიზით დადგინდა, რომ C ჰეპატიტის მიმდინარეობისა და ღვიძლის ციროზის სხვადასხვა სტადიების დროს აღინიშნება პროანთებითი ციტოკინის პროდუქციის დისბალანსი - (IL-12) მაჩვენებლისმატება კონტროლთან შედარებით, რაც განსაკუთრებით გამოხატული აღმოჩნდა ღვიძლის ძლიერი დაზიანების დროს.

DEPRESSION AS A RISK FACTOR FOR ARTERIAL HYPERTENSION

Vashadze Sh.

Batumi State University after Sh. Rustaveli, Georgia

Hypertension is one of the most wide-spread cardiovascular pathology. It's estimated that nearly one billion people or 20-30% of the adult population have hypertension worldwide [2,4,8]. The rate increases with age and reaches 50-60% among people over 65. Clinically significant hypertension could be diagnosed in almost every fourth of adult. Every third person may have the predisposing risk-factors for developing Arterial Hypertension (AH) [1,5,8].

The number of people with hypertension is increasing steadily. Since 1995 till 2002 this number almost doubled from 1438 to 2410 per 10000 here in Georgia. Depression is very common co-morbid condition of cardiovascular disorders. According the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) the diagnostic criteria of depression include both physical and mental disturbances that adversely affect an individual's social and occupational functioning. Major depression should last at least two weeks.

The World Health Organization published the epidemiological data for depression suggesting that by 2020 depression will be the second major cause of disability in the world. Symptoms of depression include morbid sadness, the feeling of hopelessness, which could be accompanied with a wide range of diseases, particularly with cardiovascular disorders. The prevalence of depression in population is 3-10%, while in general medical settings is about 20-30%. The recent findings suggest that depression could be one of the most important factors for developing of cardiovascular disorders and could also have some prognostic values.

Depression increases the risk of dying from heart disease, sometimes dramatically. The relationship between depression and hypertension needs careful attention. Depression may trigger the development of cardiovascular diseases through the following mechanisms: Activations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hyperactivation of the sympatho-adrenal system and increased hypercoagulation. The normal platelet count, which is 150,000-350,000 per micro liter may be increased in depression [2-4,7].

Depressed patients exhibit enhanced baseline platelet activation and responsiveness in comparison with normal subjects. Heightened susceptibility to platelet activation may be a mechanism by which depression is a significant risk factor for ischemic heart and cerebrovascular disease and/or mortality after myocardial infarction [6]. Prolonged depression has a negative impact on duration and outcome of cardiovascular disorders.

The aim of our research was to investigate the rate of depression among patients with arterial hypertension and to determine whether the number of platelets in blood would be associated with the condition.

Material and methods. The investigation has been carried out at the republic hospital in Batumi. 30 patients with arterial hypertension, 15 female and 15 male have been investigated. The mean age was 45. The demographic characteristics of the patients were the following: 12% unmarried, 63% - married and 25% widow or divorced. The severity of symptoms of depression was assessed by Beck depression inventory [1].

Results and discussion. The Beck self-report inventory consists of 21 multiple choice questions. The test score indicates the severity of depression as being mild, moderate or severe. 13% of investigated patients showed no signs of depression, 17% have mild, 30% moderate and 60% severe depression. Among them, 65% expressed suicide thoughts; 45-45% had sexual complication and sleep disorders; 34% had decreased appetite and 25% - emotional liability. The number of platelets in blood has been increased in high proportion among depressed patients with arterial hypertension.

Conclusion. Depression is a frequent state among patients with hypertension. Both depression and arterial hypertension worsen social and occupational functioning and significantly affects quality of life. Depressed patients with hypertension in high proportion exhibit the elevated platelet level. We assume that patients with co-morbid condition could benefit from antithrombic medication. Antidepressants could also improve duration and outcome of Arterial Hypertension.

The treatment and management of such complicated conditions requires collaborative and coordinated approach. The treatment plan should be carefully elaborated and antidepressants and antithrombic medication alongside with antihypertensive treatment should be carefully considered

REFERENCES

1. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
2. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:484-494.
3. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:647-656.
4. Fu CHY, Mourao-Miranda J, Costafrecla SG, Khanna A, Marquand AF, Williams SCR. et al. Pattern classification of sad facial processing: Toward the development of neurobiological markers in depression. *Biological Psychiatry* 2008; 63: 656-662.
5. Miskowiak K, O'Sullivan U, Harmer CJ. Erythropoietin enhances hippocampal response during memory retrieval in humans. *J Neurosci*. 2007;27:2788-2792.
6. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*. 1996 Oct;153(10):1313-7.
7. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:381-388.

8. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biological Psychiatry* 2001; 50:651-658.

SUMMARY

DEPRESSION AS A RISK FACTOR FOR ARTERIAL HYPERTENSION

Vashadze Sh.

Batumi State University after Sh. Rustaveli, Georgia

The aim of the subject is to represent the connection of the Arterial Hypertension and thrombocyte number in blood and to find prevention ways. A clinical case of depression symptoms as outlined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) is a disorder with both physical and mental characteristics that negatively disrupts an individual's ability to function day to day in social and work environments. According to the DSM, real depression is a condition of this nature that lasts for more than two weeks. The subject is actual because Arterial Hypertension according to WHO's data's is one the 1st place, while Depression - one the 2nd. According to Georgian Disease Controlling and Medical Statistic National Centre data's, depression is characterized from 15% to 25% of people.

We've searched for the clinical methods in Batumi Republic Hospital departments. 30 patient is studied by us - 15 women and 15 men. Among them, 20 patients was fallen ill with Arterial Hypertension, 5 with Ischemic insult and 5 - with Discirculating Encephalopathy. We've the question are of Beck.

According to which we were able to ascertain the depression quality. The question are consists of 21 questions; by them it was possible to ascertain depression qualities light, medium and complex. The depression quality was defined as follows: the absence of depression in 13%; mild depression in 17%; medium - 30% and severe in 60%.

Thus, Depression quality is very high in people with Arterial Hypertension. The number of thrombocyte is high also. Thrombocytes depression causes significant changes in the function, Thrombocytes Activation, Thrombosis increases the risk. So, it's necessary to treat this patient with Antithrombotic medicines and Antidepressants. That will contribute to solving the problem.

Keywords: arterial hypertension, thrombocytes and depression.

РЕЗЮМЕ

ДЕПРЕССИЯ - РИСК ФАКТОР АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Вашадзе Ш.В.

Батумский государственный университет им. Ш. Руставели, Грузия

Цель исследования - определить взаимосвязь между артериальной гипертензией, депрессией и количеством тромбоцитов в крови.

Обследованы 30 пациентов с артериальной гипертензией, из них 15 женщин, 15 – мужчин. Уровень депрессии определяли по шкале депрессии Бека. По результатам исследования депрессия не обнаружена у 13% пациентов; легкая депрессия выявлена у 17%, средняя - у 30%, тяжелая депрессия - у 60%.

Депрессия часто сопутствует артериальной гипертензии. Как депрессия, так и артериальная гипертензия ухудшают социальное и профессиональное функционирование пациентов и неблагоприятно

влияют на качество жизни. У большинства пациентов с депрессией выявлен более высокий показатель тромбоцитов в крови.

Предполагаем, что назначение антидепрессантов и противотромботических средств пациентам с гипертонией и с сопутствующей депрессией могут улучшить течение и исход артериальной гипертонии.

Лечение таких сложных состояний требует совместного и скоординированного подхода. Курс лечения должен быть тщательно разработан и возможность применения антидепрессантов и противотромбных средств наряду с антигипертензивной терапией должна быть тщательно проанализирована.

რეზიუმე

დეპრესია - არტერიული ჰიპერტენზიის რისკ-ფაქტორი

შ. ვაშაძე

შ. რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ბათუმი, საქართველო

შესწავლილია ურთიერთკავშირი არტერიულ ჰიპერტენზიას, დეპრესიას და სისხლში თრომბოციტების რაოდენობას შორის. გამოკვლეული იყო არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე 30 პაციენტი – 15 ქალი და 15 მამაკაცი. დეპრესიის ხარისხი განისაზღვრა ბეკის დეპრესიის თვითშეფასების კითხვარით. მიღებული მონაცემებით დეპრესია არ აღენიშნებოდა პაციენტთა 13%; 17% ჰქონდა მსუბუქი, 30% - ზომიერი და 60% - მძიმე დეპრესია. დეპრესიის მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს აღენიშნებოდა სისხლში თრომბოციტების რაოდენობის მომატება.

დეპრესია არტერიული ჰიპერტენზიის ხშირი თანხმდეობაა. დეპრესიაც და ჰიპერტენზიაც უარყოფითად მოქმედებენ სოციალურ და პროფესიულ ფუნქციონირებაზე, რაც მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ცხოვრების ხარისხზე.

ჰიპერტენზიის მქონე დეპრესიული პაციენტების უმრავლესობას აღენიშნება სისხლში თრომბოციტების რაოდენობის მომატება. სავარაუდოა, რომ ანტითრომბული მეურნალობა და ანტიდეპრესანტების გამოყენება არტერიული ჰიპერტენზიის შემთხვევაში კომორბიდული დეპრესიის დროს გააუმჯობესებს დაავადების მიმდინარეობას და გამოსავალს.

ასეთი კომპლექსური მდგომარეობების მართვა მოითხოვს ერთობლივ და კოორდინირებულ მიდგომას. აუცილებელია მეურნალობის ტაქტიკის შემუშავება და ჰიპერტენზიულ საშუალებებთან ერთად ანტითრომბული და ანტიდეპრესიული პრეპარატების გამოყენების მიზანშეწონილობის გულდასმით გაანალიზება.

КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА А У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Джндоян З.Т.

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

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние годы в изучении амилоидоза, эта проблема по-прежнему заслуживает внимания. Амилоидоз характеризуется внеклеточным отложением белков в виде характерных амилоидных фибрилл. При периодической болезни (ПБ) основой формирования фибриллярного компонента амилоида является сывороточный острофазовый белок (SAA) (α -глобулин), близкий по своим функциональным свойствам к С-реактивному белку (СРБ). Синтез и секреция SAA опосредуется цитокинами, в основном, ИЛ-1, ИЛ-6 и фактором некроза опухоли (TNF- α) [8, 10]. Значимую роль в развитии амилоидоза при ПБ играет неконтролируемая секреция макрофагами значительных количеств ИЛ-1 и ИЛ-6, которые являются медиаторами синтеза сывороточного предшественника белка амилоидных фибрилл SAA гепатоцитами, нейтрофилами фибробластами [1, 9, 11]. Из сывороточного SAA-предшественника в тканях образуется АА-белок (белок амилоида А), который и является основой амилоидных фибрилл. Поэтому тип амилоидоза при ПБ называется АА-амилоидоз. Амилоидогенность белка-предшественника определяется аминокислотными заменами в молекуле белка, его концентрацией в крови и, соответственно, в тканях [2].

Целью настоящего исследования явилось определение концентрации сывороточного белка-предшественника амилоида А у больных периодической болезнью, резистентных к колхицинотерапии и отвечающих на различные дозы колхицина, определение риска разви-

тия системного амилоидоза у колхицинорезистентных больных.

Материал и методы. Сывороточный уровень SAA был исследован у 58 больных ПБ, из них 23 (11 женщин и 12 мужчин) были колхицинорезистентные без амилоидоза; 35 (19 женщин и 16 мужчин) больных без амилоидоза, отвечающие на различные дозы колхицина – они составили группу сравнения. Возраст больных варьировал в пределах от 19 до 57 лет.

Для диагностики ПБ использованы данные анамнеза, объективного и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе определение мутаций MEFV гена). Обследовались больные ПБ со смешанной, абдоминальной или торакальной формами с суставным синдромом. Обследованные больные, в зависимости от чувствительности к колхицинотерапии, были распределены в 2 группы. I группу составили 23 больных ПБ без амилоидоза, не отвечающих на 2 мг колхицина (колхицинорезистентные больные), с продолжающимися приступами. II группу составили 35 больных ПБ без амилоидоза, чувствительные к колхицинотерапии и принимающие различные дозы колхицина. Диагноз амилоидоза был исключен на основании отсутствия протеинурии. Больные обеих групп обследованы во внеприступном периоде. Давность заболевания в группе колхицинорезистентных больных ПБ составила $23 \pm 11,4$ (M \pm SD) лет, а в группе больных ПБ, чувствительных к колхицинотерапии, - $17 \pm 12,5$ (M \pm SD) лет.

Таблица 1. Распределение больных по группам, возрасту, полу

Группы	Возраст	Мужч./Женщ.
Колхицинорезистентные больные без амилоидоза (n=23)	31,3 \pm 10,2	12/11
Больные без амилоидоза, чувствительные к колхицинотерапии (n=35)	28,79 \pm 10,65	16/19

Концентрацию SAA в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ELISA – Enzyme Linked-Immuno-Sorbent-Assay) с использованием набора “ANOGEN” (Канада) в лаборатории, оборудованной в соответствии с европейскими стандартами.

Статистическая обработка данных проводилась с применением стандартных методов обработки данных, уровень достоверности оценивался t-критерием Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В группе колхицинорезистентных больных встречались следующие мутации MEFV гена: M694V/M694V у 5 больных (21,7%), M694V/M680I у 5 больных (21,7%), M694V/V726A у 4 больных (17,4%), V726A/M680I у 2 больных (8,7%), V726A/N у 3 больных (13%), V726A/R761H у 1 больного (4,3%), M680I/M694I у 1 больного (4,3%), M680I/M680I у 1 больного (4,3%). У 1 колхицинорезистентного больного (4,3%) и 7 больных ПБ, чувствительных к колхицинотерапии (20%), мутации MEFV гена не были определены.

В группе больных ПБ, чувствительных к колхицино-терапии, были определены следующие мутации MEFV гена: M694V/M694V у 2 больных (5,7%), M694V/M680I у 2 больных (5,7%), M694V/V726A у 6 больных (17,1%), V726A/M680I у 4 больных (11,4%), V726A/F479L у 1 боль-

ного (2,9%), V726A/R761H у 1 больного (2,9%), M680I/M680I у 2 больных (5,7%), V726A/V726A у 3 больных (8,6%), M694V/N у 3 больных (8,6%), M694V/E148Q у 2 больных (5,7%), E148Q/N у 1 больного (2,9%), M694V/R761H у 1 больного (2,9%).

Таблица 2. Концентрация SAA в крови (ng/ml) больных с наиболее часто встречающимися мутациями в каждой группе

Генотип	Концентрация SAA (M±SD), ng/ml и количество больных (n) Колхицинорезистентные больные	Концентрация SAA (M±SD), ng/ml и количество больных (n) Больные, чувствительные к колхицинотерапии
M694V/M694V	1216±119,6, n=5	
M694V/M680I	1296±227,3, n=5	
M694V/V726A	1517,5±138,7, n=4	1335±196,1, n=6
V726A/M680I		1527±294,2, n=4
V726A/V726A		1193,3±147,4, n=3
M694V/N		1443±315,1, n=3

Концентрация SAA в крови обследованных больных колебалась в пределах лабораторной нормы и достоверно не различалась в группах больных, резистентных к колхицинотерапии, и больных, отвечающих на разные дозы колхицина ($p>0,05$), что позволяет судить о том, что риск развития АА-амилоидоза у больных обеих групп одинаков.

По современным представлениям, большое значение имеет исходная предрасположенность к амилоидозу, связанная с циркуляцией мутантных амилоидогенных белков-предшественников. У человека выделено несколько типов SAA, и только фрагменты некоторых

из них входят в состав амилоидных фибрилл, что, возможно, объясняет развитие амилоидоза только у части больных, несмотря на повышенную выработку SAA. Амилоидогенные свойства приписывают изоформе SAA 1.1 и в меньшей степени – SAA 1.3 [3-7,12-15]. В настоящее время показано, что основополагающим генетическим фактором появления мутантных белков является замена тимина на цитозин в 13-й позиции гена SAA, причем такая замена у европейцев ассоциируется с изотипом SAA1.1, а у японцев – с SAA1.3. Проводится дальнейшее изучение полиморфизма гена SAA среди лиц разных этнических сообществ [3-7,12].

Таблица 3. Концентрация SAA в крови (ng/ml) обследованных больных

Группы	M±SD, ng/ml
Колхицинорезистентные больные без амилоидоза (n=23)	1406,8±238,5
Больные без амилоидоза, чувствительные к колхицинотерапии (n=35)	1380,9±237,3

Концентрация SAA в крови обследованных больных обеих групп достоверно не различалась среди мужчин

и женщин ($p>0,05$), т.е. она существенно не зависит от пола.

Таблица 4. Концентрация SAA в крови (ng/ml) обследованных больных (мужчин/женщин)

Группы	Мужч., M±SD, ng/ml	Женщ., M±SD, ng/ml
Колхицинорезистентные больные без амилоидоза (n=23)	1462,5±203,7 n=12	1300,5±248 n=11
Больные без амилоидоза, чувствительные к колхицинотерапии (n=35)	1362,4±223 n=16	1367±238,5 n=19

Рамеев В.В. и соавт. [2] показали, что сывороточная концентрация SAA является более чувствительным маркером активности воспалительного заболевания по сравнению с другими общепринятыми клиническими маркерами активности и одновременно может рассматриваться как информативный показатель риска прогрессирования АА-амилоидоза, который повышается у больных с продукцией SAA более 60 мг/л. Сильная корреляция между SAA и С-реактивным белком позволяет использовать последний для косвенной оценки концентрации SAA в крови, однако уровень С-реактивного белка – малочувствительный показатель при оценке прогноза АА-амилоидоза [2]. На наш взгляд, SAA не может рассматриваться в качестве высшего чувствительного маркера активности воспалительного заболевания при ПБ во внеприступном периоде, поскольку у обследованных колхицинорезистентных больных, у которых сохраняется высокая субклиническая воспалительная активность (которая была определена на основании высоких показателей СОЭ, СРБ, фибриногена и ИЛ-6), концентрация SAA была в пределах лабораторной нормы.

Кроме того, нормальный уровень SAA в сыворотке крови колхицинорезистентных больных ПБ наводит на мысль о том, что для повышения эффективности лечения нет необходимости в повышении дозы колхицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еганян Г.А. Новая гипотеза приступов периодической болезни и развития амилоидоза (на арм. яз.). *Кровь* 2005; 1: 80-85.
2. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Малинина Е.А. и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинге течения системного амилоидоза. *Клин. нефрология* 2009; 2: 55-62.
3. Akar N., Hasipek M., Akar E., et al. Serum amyloid A1 and tumor necrosis factor-alpha alleles in Turkish familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *Amyloid: J. Protein Folding Disord.* 2003; 10: 12-16.
4. Bakkaloglu A., Duzova A., Ozen S., et al. Influence of serum amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial Mediterranean fever in the Turkish population. *J. Rheumatol.* 2004; 31:1139-42.
5. Booth D.R., Booth S.E., Gillimore J.D., et al. SAA1 alleles as risk factors in reactive systemic amyloidosis. *Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest.* 1998; 5: 262-65.
6. Cazeneuve C., Ajrapetyan H., Papin S., et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1136-43.
7. Gershoni-Baruch R., Brik R., Zacks N., et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1149-55.
8. Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-29.
9. Goldbach R.M., Kastner L. The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory disease and implications for common illnesses. *J. of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124(6): 1141-1149.
10. Husby G., Marhaug G., Dowton B. et al. Serum amyloid A (SAA): biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. *Amyloid* 1994; 1: 119-137.
11. Karahan Z.C., Ozturk A. Interleukin-6 (IL-6) – 174 G/C polymorphism in familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis. *J. Nephrol.* 2005; 18: 582-584.
12. Medlej-Hashim M., Delague V., Chouery E., et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med. Genet.* 2004; 5: 4.
13. Moriguci M., Terai C., Kaneko H., et al. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk or type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:1266-72.
14. Moriguci M., Terai C., Koseki Y., et al. Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum. Genet.* 1999; 105: 360-66.
15. Yamada T., Okuda Y., Takasugi K., et al. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid: J. Protein Folding Disord.* 2003; 10: 7-11.

SUMMARY

SERUM AMYLOID A PROTEIN CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Jndoyan Z.

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

Aim - the determination of serum amyloid A (SAA) protein concentrations in FMF patients: the colchicine-resistant patients and the patients responded to the different doses of colchicine, and estimation of the risk of the amyloidosis development in these patients.

SAA concentration was measured in 58 FMF patients: 23 colchicine-resistant patients without amyloidosis and 35 patients responded to the different doses of colchicine also without amyloidosis as a group of comparison. Serum SAA concentration was measured by ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent-Assay) method using "ANOGEN" kit (Canada). Serum SAA concentration was the same in both groups of the patients: colchicine-resistant patients and patients responded to the different doses of colchicine.

The findings of our study indicate that the risk of the amyloidosis development is the same in colchicine-resistant patients and patients responded to the different doses of colchicine.

Keywords: familial mediterranean fever, SAA, amyloidosis, colchicine-resistant patients.

РЕЗЮМЕ

КОНЦЕНТРАЦИЯ СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА А У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Джндоян З.Т.

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

Целью исследования явилось определение концентрации сывоточного белка-предшественника амилоида А у больных периодической болезнью, резистентных к колхицинотерапии и отвечающих на различные дозы колхицина, и прогноза развития системного амилоидоза у колхицинорезистентных больных.

Сывороточный уровень SAA был исследован у 58 больных периодической болезнью (ПБ): 23 колхицинорезистентных больных без амилоидоза и 35 больных без амилоидоза, отвечающих на различные дозы колхицина, составивших группу сравнения. Концентрацию SAA в сывотке крови определяли иммуноферментным методом (ELISA – Enzyme Linked-Immuno-Sorbent-Assay) с использованием набора “ANOGEN” (Канада) в лаборатории, оборудованной в соответствии с европейскими стандартами. Концентрация белка SAA в крови обследованных больных обеих групп не отличалась.

Полученные данные свидетельствуют об одинаковой вероятности развития амилоидоза у больных ПБ, резистентных к колхицинотерапии, и больных ПБ, отвечающих на определенные дозы колхицина.

რეზიუმე

შრატისმიერი ცილის – A-ამილოიდის წინამორბედის კონცენტრაცია პერიოდული დაავადებით დასნეულებულთა შორის

ზ. ჯნდოიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თერაპიის კათედრა №2, სომხეთის რესპუბლიკა

შრომის მიზანს წარმოადგენდა შრატისმიერი ცილის – A-ამილოიდის წინამორბედის (SAA) კონცენტრაციის გამოკვლევა პერიოდული დაავადებით დასნეულებული პირთა შორის – როგორც კოლხიციინთერაპიისადმი რეზისტენტულებში, ისე კოლხიციინის სხვადასხვა დოზაზე მარეაგირებელ ავადმყოფებში და, ამასთანავე, სისტემური კოლაგენოზის განვითარების პროგნოზირება კოლხიციინრეზისტენტულ ავადმყოფთა კონტინგენტში. შრატი SAA-ს შემცველობა განესაზღვრა პერიოდული დაავადებით (პდ) დასნეულებულ 58 ავადმყოფს, მათ შორის 23 კოლხიციინრეზისტენტულს ამილოიდოზის გარეშე, ხოლო 35 კოლხიციინის სხვადასხვა დოზაზე მარეაგირებელს – ასევე ამილოიდოზის გარეშე (შეღარების ჯგუფი).

SAA-ს კონცენტრაცია სისხლის შრატში ისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA – Enzyme Linked-Immuno-Sorbent-Assay) “ANOGEN” (კანადა) ნაკრების გამოყენებით, ევროპული სტანდარტების შესაბამისად აღჭურვილ ლაბორატორიაში.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ გამოკვლეულ პირთა ორივე ჯგუფში – როგორც კოლხიციინრეზისტენტულ, ასევე კოლხიციინის სხვადასხვა დოზაზე მარეაგირებელთა შორის, SAA-ს კონცენტრაცია სისხლის შრატში ერთმანეთისაგან არ განსხვავდება. მიღებული შედეგების საფუძველზე, შრომის ავტორს გამოაქვს დასკვნა, რომ პდ დასნეულებულ პირთა შორის ამილოიდოზის განვითარების ალბათობა ერთნაირია – როგორც კოლხიციინრეზისტენტულ, ისე კოლხიციინის სხვადასხვა დოზაზე მარეაგირებელს პაციენტებში.

ВЛИЯНИЕ ПИРЕТРОИДНОГО ПЕСТИЦИДА (ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИН) НА СОСТАВ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ТКАНЯХ РЫБЫ МУРЦА РЕКИ АЛАЗАНИ

Джикия Г.М., Мчедлური Т.Т., Николайшвили М.И., Зурабашвили З.А., Иорданишвили Г.С.

Телавский государственный университет, Грузия; Центр изучения жизни, Тбилиси;
Республиканский хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

Согласно данным авторов [1,3], пестициды даже в концентрации ниже предельно допустимой (ПДК) способны изменять экологический баланс целого региона, оказывая наравне с положительным, заметный отрицательный эффект. Таким образом, возрастает необходимость изучения влияния пестицидов не только на флору, но и на фауну окружающей среды [4,13]. В зависимости от физико-химических свойств, условий применения (товарная форма, методы использования, норма расхода и т.д.), а также местных климатических особенностей [15] (наличие водной эрозии почвы, выпадение осадков и т.д.), большое количество пестицидов попадает в конкретные эко-географические уголки сточных вод разными путями (возвратные воды орошения, коллекторно-дренажные воды, придонные воды и т.д. [7]), что становится важной причиной существенных различий в сложных взаимосвязях отдельных звеньев экосистем, в первую очередь, водной [8]. В настоящее время в восточной Грузии (регион Кахети) обильно используется пиретроидный пестицид – лямбда-цигалотрин, т.к., обладая высокой активностью, он проявляет контактное, кишечное и остаточное действия. Исходя из изложенного, становится все более актуальной необходимость изучения особенностей действия пестицидов на отдельные физиологические параметры обмена веществ и интенсивность их проникновения в условиях загрязнения водной среды пестицидами [2,5,9]. В этом аспекте большой интерес представляют аминокислоты. Хорошо известно, что наряду с углеводами, липидами, нуклеиновыми кислотами и т.д., их несвязанная форма активно участвует в большинстве физиологических процессов. Поддерживая динамическое равновесие в процессе многосторонних обменных реакций, они необходимы при биосинтезе фосфатидов, порфиринов, нуклеотидов и т.д. [5].

На уровне эксперимента достаточно подробно исследовано влияние отдельных пестицидов на обменные процессы в биологических тканях [3,4]. Изучение состава и количественного соотношения свободных аминокислот в тканях рыб, выловленных в практически не содержащих пестициды и в значительно загрязненных пестицидами речных водоемах Грузии, не проводилось.

Целью исследования явилось проведение количественного и качественного сравнительного анализа содержания свободных аминокислот в тканях мышц, печени и мозга рыб, отловленных в экологически раз-

лично загруженных водно-географических бассейнах, в конкретном случае, в реке Алазани.

Материал и методы. Проведенные в 2006-2009 гг. исследования [10] показали, что уровень пестицидов в различных водно-географических зонах реки Алазани значительно различается. Согласно авторам [10,11], в верховьях водного бассейна р. Алазани пиретроидные пестициды практически отсутствуют, в то время как в средних водно-географических зонах русла реки значительно превышают ПДК.

Исследования проведены на 75 рыбах породы мурца бассейна р. Алазани, т.к. они, по сравнению с другими породами рыб, обладают относительно низкой межзональной подвижностью (в верховьях выловлено – 20, в средней зоне - 55 рыб). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [14], качественно и количественно идентифицированы свободные моно- и диамино (кислые) карбоновые, серосодержащие, ароматические и гетероциклические аминокислоты тканей - цельный мозг, печень, прямая мышца спины. Все анализы проведены и данные статистически проанализированы согласно рекомендациям ЕРА [10,12].

Результаты и их обсуждение. Уровень свободных аминокислот в мышечной ткани рыб представлен на рис. 1.

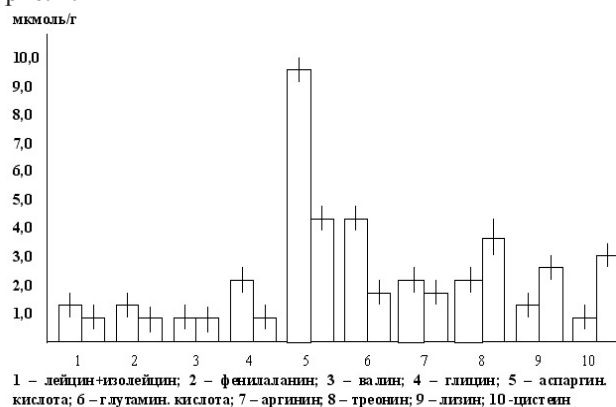


Рис. 1. Уровень свободных аминокислот в мышечной ткани рыб (мкмоль/г). Левый столбик - рыбы выловлены в верховьях р. Алазани, правый столбик - рыбы выловлены в средней зоне р. Алазани

Согласно приведенным на рис. 1 данным, уровень глицина, лейцина и изолейцина мышечной ткани рыб II группы исследования (средняя географическая зона

реки) достоверно ($p < 0,001$) ниже (практически в 2 раза), а глутаминовой и аспаргиновой кислот – в 2,5 раза ниже ($p < 0,001$) указанных аминокислот I группы (верховья реки). Уровни валина, аргинина и треонина не изменились ($p > 0,05$).

В отличие от вышеизложенного, во II группе исследования уровни лизина и цистеина оказались достоверно выше показателей I группы исследования. Соответственно имеем ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).

Уровни свободных аминокислот (рис. 2) печеночной

ткани рыб I и II групп наблюдений (за исключением лейцина ($p > 0,05$), изолейцина ($p > 0,05$), фенилаланина ($p > 0,05$) и аргинина ($p > 0,05$)) также достоверно различны.

Во II группе наблюдений отмечалось достоверное снижение уровней валина ($p < 0,01$), треонина ($p < 0,001$), лизина ($p < 0,001$) и гистидина ($p < 0,01$), в то время как уровни глицина, аспарагиновой и глутаминовой кислот, а также цистеина и аланина достоверно выше в сравнении с I группой наблюдений. Соответственно имеем $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ и $p < 0,01$.

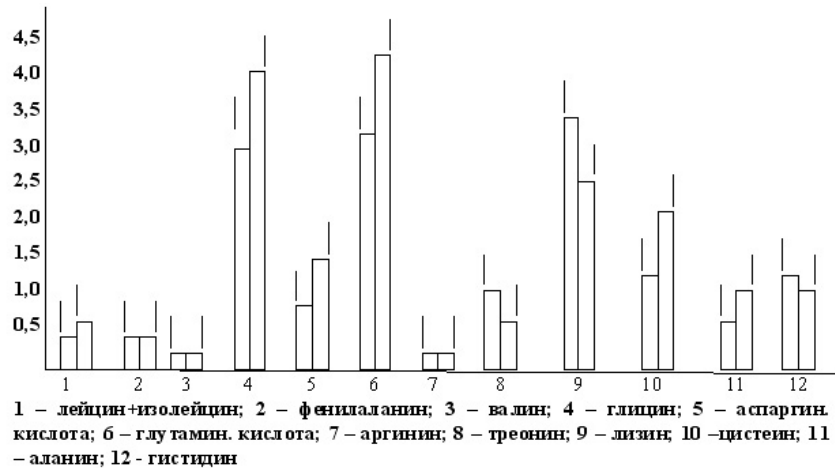


Рис. 2. Уровень свободных аминокислот в печеночной ткани рыб (мкмоль/г). Левый столбик - рыбы выловлены в верховьях р. Алазани, правый столбик - рыбы выловлены в средней зоне р. Алазани

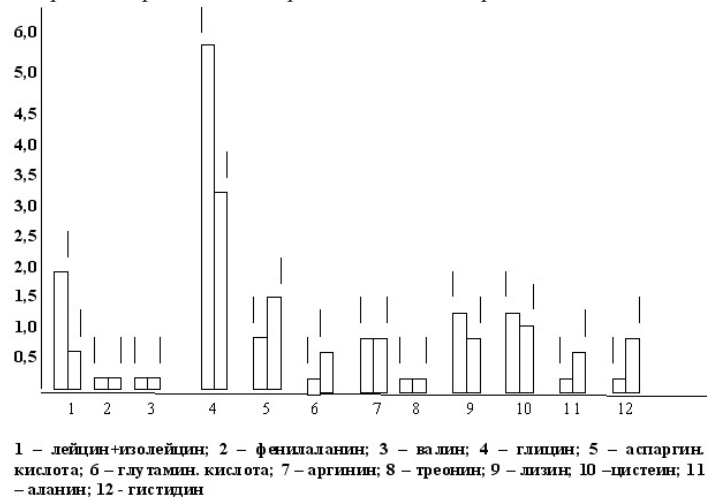


Рис. 3. Уровень свободных аминокислот в тканях мозга рыб (мкмоль/г). Левый столбик - рыбы выловлены в верховьях р. Алазани, правый столбик - рыбы выловлены в средней зоне р. Алазани

Из приведенных на рис. 3 данных явствует, что в I группе наблюдений уровни лейцина+изолейцин, глицина, треонина и цистеина значительно выше в сравнении со II группой наблюдений. Соответственно, имеем $p < 0,001$; $p < 0,0001$; $p < 0,001$; $p < 0,01$. В отличие от вышесказанного, во II группе наблюдений по сравнению с I группой наблюдений увеличились показатели уровней аспарагиновой кислоты ($p < 0,01$), глутаминовой кислоты ($p < 0,01$), лизина ($p < 0,001$), аланина ($p < 0,01$) и гистидина ($p < 0,01$).

Уровни фенилаланина, валина и аргинина остались прежними ($p < 0,05$).

Особого внимания заслуживает увеличение содержания аланина в печеночной и мозговой тканях рыб II группы наблюдений, так как свидетельствует об усилении процессов переаминирования. Количество цистеина в указанных тканях изменяется неоднозначно, что, по всей вероятности, связано с участием в адаптивной перестройке структуры мембранных белков и синтезе

глутатиона [6]. Предполагаем, что изменение уровней фенилаланина, валина, глицина и других аминокислот вызвано усилением их катаболизма в условиях пестицидной нагрузки. Указанные сдвиги на фоне значительного увеличения содержания глутаминовой и аспаргиновой кислот в печени и мышечной ткани рыб, выловленных в участке реки с высокой концентрацией пестицидов, согласуются с известным представлением [2,6] о центральной роли глутаминовой кислоты в процессе диссимиляции аминокислот во время деаминации через глутаматдегидрогеназную систему. Таким образом, изменение суммарного уровня свободных аминокислот указывает на высокий уровень катаболизма и недостаточную ферментативную активность их использования в тканях рыб в результате пестицидной нагрузки.

ЛИТЕРАТУРА

1. ფარულავა გ., წურწუშია დ. პათოგენების ეკოლოგიური გამბ. თბილისი: 2009; 160.
2. Корте Ф., Бахадир М., Клайн В. Экологическая химия. М.: Мир; 1997: 275.
3. Орлов Д.С. Экология и охрана биосферы при химическом загрязнении. М.: Высшая школа; 2002: 210.
4. Сабинава З.Ф., Фаттахова Н.Ф., Карчава Г.В., Пингин М.Ф. Оценка потенциальной опасности загрязнения для здоровья окружающей среды Ж. Гигиена и санитария 2003; 2: 74-76.
5. Сомкина Н.В., Кричевская А.А. Аминокислоты в мозге рыб. Ж. Эволюционной физ. и биохим. 1998; 24 (6): 489-493.
6. Статистический обзор «Российский рынок продуктов питания». М.: Мосвнешнеформ; 2009: 240.
7. Супаташвили Г.Д. Гидрохимия Грузии. Тб.: ТГУ; 2003: 148.
8. Чантладзе З.Н. Гидрохимия речных вод Грузии в условиях антропогенного воздействия. Тб.: Гидрометеоздат; 1997:61.
9. Biological and Landscape Diversity of Georgia. Proceeding of First National Conference. Tbilisi: 2000; 312.
10. EPA procedures for Water Pollution Analyses. GC-Bulletin 775C: 2007; 47.
11. Investigation of Pollution by Radionuclids, Toxic Element and Creation of Radiation and Hydrochemical Monitoring System of the R. Kura Basin in Georgia. Internatuional Science and Technology Center. M.: Russian Federation; 2009: 186.
12. Solid Phase Extraction Provides Interference – Free Samples for analyzing Pesticides. J. Supelco HPLC Bulletin 828C. Separation Technologies; 2005: 85.
13. Ward A., Elliot J. Environmental Hydrology. American Technical Publishers: 2005; 496.
14. Waters Chromatography Systems and Chemistries for Food and Agricultural Products Analysis. USA Waters. Applications for Quality Control Separation of hydrolyzed amino acids: 2008; 97.
15. Zektiser J., Everett G. Groundwater and the Environment. Applications for the Global Community. New-York: 2005; 192.

SUMMARY

THE PYRETHROID PESTICIDES LAMBDA-CYHALOTHRINS INFLUENCE ON COMPOSITION OF FREE AMINOACIDS IN TISSUE OF FISH IN ALAZANI RIVER

Djikia G., Mchedluri T., Nikolaishvili M., Zurabashvili Z., Jordanishvili G.

Telavi State University, Georgia; Life Research Sciences Centre, Tbilisi; Chromatography Center, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was to study toxic effect of lambda-cyhalothrin, on quantitative contents of free amino acid in muscle, liver and in brain of fishes in r. Alazani. It was found that under the action of lambda-cyhalothrin total amount of free amino acid in fish's tissue was increasing, contents of glycine, asparagine and glutamine acids, alanine and cysteine also increased. Increasing of glutamine and asparagines acids content in muscle and liver of fish goes with the dissimilation of other amino acids through the process of their deamination by glutamate dehydrogenation system. Increasing the alanine content is indicative of reinforcement of transamination processes. Decrease of phenylalanine, valine, glycine and the other amino acids content is explained by reinforcement of amino acids catabolism in condition of pesticide load, as it occurs in condition of fishes' intoxication by phenols.

Keywords: toxic action of lambda-cyhalothrin, pesticides, amino acid, fish, r. Alazani.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПИРЕТРОИДНОГО ПЕСТИЦИДА (ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИН) НА СОСТАВ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ТКАНЯХ РЫБЫ МУРЦА РЕКИ АЛАЗАНИ

Джикия Г.М., Мчедлури Т.Т., Николайшвили М.И., Зурабашвили З.А., Иорданишвили Г.С.

Телавский государственный университет, Грузия; Центр изучения жизни, Тбилиси; Республиканский хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

Применение пестицидов – одно из важных мероприятий для защиты урожая. Однако, их применение может привести и к негативным последствиям. Изучено токсичное действие лямбда-цигалотрина (пиретроидного инсектицида, входит в состав: икон, карате, коммодор, самурай), на содержание свободных аминокислот в

мышцах, печени и мозге рыб, обитающих в верховьях и средней эколого-географической зонах реки Алазани. В мышечной ткани и печени рыб, выловленных в средней эколого-географической зоне реки обнаружено увеличение отдельных свободных аминокислот. Увеличено содержание глицина, аспарагиновой и глутаминовой кислот, аланина, цистеина. Увеличение содержания глутаминовой и аспарагиновой кислот в мышцах и

печени рыб согласуется с диссимиляцией остальных аминокислот в процессе их дезаминирования через глутаматдегидрогеназную систему. Увеличение содержания аланина свидетельствует об усилении процессов переаминирования. Уменьшение уровня фенилаланина, валина, глицина и других аминокислот объясняется усилением катаболизма аминокислот в условиях пестицидной нагрузки.

რეზიუმე

პირეტროინდული პესტიციდის (ლამბდა-ციგალოტრინი) გავლენა თავისუფალი ამინომჟავების განაწილებაზე მდ. ალაზნის თევზის მურწას ქსოვილში

გ. ჯიქია, თ. მჭედლური, მ. ნიკოლაიშვილი, ზ. ზურაბაშვილი, გ. იორდანიშვილი

თელავის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო; სიცოცხლის შემსწავლელი ცენტრი, თბილისი; რესპუბლიკური ქრომატოგრაფიული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

პესტიციდის გამოყენება ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ღონისძიებაა მოსავლის დასაცავად; ამავდროს ყურადსაღებია ის ფაქტი, რომ პესტიციდების გამოყენებას ხშირად თან ახლავს მნიშვნელოვანი უარყოფითი შედეგები. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კომბინირებული პესტიციდის - ლამბდა-ციგალოტრინის (პირეტროინდული ინსექტიციდის, რომლის შემადგენლობაშია იკონი, კარატე, კომანდორი, სამურაი) მოქმედების შესწავლა თავისუფალი ამინომჟავების განაწილებაზე მდინარე ალაზნის თევზის ქსოვილში: კუნთში, ღვიძლში და თავის ტვინში. დადგინდა, რომ ლამბდა-ციგალოტრინი თევზის ქსოვილში იწვევს თავისუფალი ამინომჟავების მატებას.

ასპარაგინისა და გლუტამინის მჟავების მატება თევზის კუნთებში და ღვიძლში გამოწვეულია სხვა ამინომჟავების დისბიოლოგიით მათი დეზამინირების პროცესში. ალანინის შემცველობის მატება მეტყველებს ამინირების პროცესების გაძლიერებაზე. სხვადასხვა ქსოვილში კი აიხსნება ამინომჟავების კატაბოლური პროცესების გაძლიერებით, რაც სავარაუდოთ პესტიციდური დატვირთვით არის გამოწვეული. ფენილალანინის, ვალინის, გლიცინის და სხვა ამინომჟავების დონის შემცირება თევზის ქსოვილში აიხსნება ამინომჟავების კატაბოლური პროცესების გაძლიერებით პესტიციდური დატვირთვის პირობებში.

EFFECTS OF THE UNCOMPETITIVE NMDA RECEPTOR ANTAGONIST MEMANTINE ON SPATIAL MEMORY IN MEDIAL SEPTAL LESIONED RATS

Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Chkhikvishvili N., Kruashvili L.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Glutamate is the main excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. In addition to mediating physiological excitatory synaptic transmission in the brain, it has a central role in long-term potentiation a widely use model for synaptic plasticity, which is through underlie learning and memory. Physiological glutamate release activates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors for a short time, while excessive and prolonged activation of the NMDA receptor leads to increased intracellular calcium

levels and activation of processes that contribute to cell injury and death. Thus, both hypo- and hyperactivity of the glutamatergic system leads to dysfunction. Excitotoxic glutamate-relative neuronal cell injury and death is thought to contribute to major neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD).

Excitotoxicity represents a particularly attractive target for neuroprotective drugs. The challenge is to block pathologi-

cal activation of NMDA receptor while leaving its normal synaptic activity undisturbed. Clinical studies confirmed the effectiveness of NMDA antagonist 1-amino-3,5-dimethyladamantane (memantine) in the symptomatological treatment of AD and additional benefits resulting from its combined use with cholinesterase inhibitors [9,23,26]. Although it is still not clear mechanism of action of memantine in AD. Theoretically, because the neuroprotective benefits and adverse side effects of NMDA antagonist drugs are both dependent on the degree of blockade of the NMDA receptor, it is difficult to understand how any NMDA antagonist can block the NMDA receptor channel sufficiently to provide neuroprotection without such blockade being sufficient to produce adverse side effects. The data obtained in the previous study [5] demonstrate that memantine at doses (5 mg/kg) lower than are required for neuroprotection against excitotoxic injury disrupt recognition memory. In a recent paper, impairment of learning by memantine was observed at 2.5 mg/kg (therapeutic relevance dose for use in AD) and much higher doses were needed to attenuate kainate-induced toxicity [10]. Based on this observation, Creeley et al. [10] stated that “it is impossible to block NMDA receptors sufficiently to provide neuroprotection without side-effects such as memory impairment”.

AD-related memory deficits can be (partially) reproduced by lesioning brain structures or pathways essential for different aspects of learning and memory, such as the hippocampus, septum and cortical regions [16]. These models are mainly used to increase our knowledge of the neural mechanisms underlying memory dysfunction. One of the most consistent changes in AD is a reduction of the activity of choline acetyltransferase in the cerebral cortex and hippocampus [19]. Selective loss of cholinergic neurons occurs in the cholinergic projection pathway from deep nuclei located in the septum near the diagonal band of Broca to the hippocampus, and from the nearby basal nucleus of Meynert, which provides the major cholinergic input to the neocortex [13]. Extensive evidence indicates that the septohippocampal system is involved in memory processes [12]. For instance, lesions of the fimbria-fornix produce robust memory deficits [6]. More specifically, the role of the medial septum in learning and memory appears to involve an influence on cholinergic processes in the hippocampus [7]. Lesions of the septo-hippocampal pathway decrease acetylcholinesterase staining intensity [8] and extracellular acetylcholine levels in the hippocampus [20]. The animals with cholinergic lesions and resultant learning impairments were offered as models of AD [2] and can help understand neurotransmitter systems involved in the AD pathology.

Analyzing bulk of scientific literature devoted to the issue, it became clear that the question of how memantine provides a clinical improvement in cognition in this disease, as well as the ability of memantine to improve memory after septal lesions is far from resolved. To address this question, we

administered memantine to adult MS electrolytic lesioned and sham-lesioned rats, using doses 2.5 or 5 mg/kg and evaluated the effects of acute administration of memantine on spatial memory and learning process.

Materials and methods. A total of 49 male outbred white rats weighing between 200 and 250 gm at the beginning of the experiment were used in the present study. The rats were housed in standard cages at a natural light/dark cycle and were tested during the light period. All animals were given access to food and water *ad libitum*. All experiments were approved by the Animal Care and Use Committee of the Center and were in accordance with the principles of laboratory animal care. The animals were randomly assigned to MS electrolytic (n = 24), and sham-lesioned (n = 25). To evaluate the effects of memantine on spatial memory, MS electrolytic and sham-lesioned groups of rats were randomly assigned to receive an injection of saline or memantine (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) at 2.5, mg/kg or 5 mg/kg intraperitoneally. Memantine or saline was administered before 30-minute period on the day of behavioral testing procedures.

Surgery. Rats were anaesthetized with i.p. injection of 4% chloral hydrate (9 ml/kg) and placed in a stereotaxic apparatus with the rat adaptor and lateral bars. The scalp was incised and retracted, holes were drilled. For electrolytic lesions a stainless steel electrode (0.15 mm in diameter), insulated except at the tip, was inserted in the MS (AP – 0.7; ML – 0; DV – 6.5, according to Paxinos and Watson stereotaxic atlas [21]). The circuit was completed by taping the cathode to the tail. A 1.0 mA anodal current was passed through the electrode twice for 30 s. sham-lesions were performed by inserting the electrode at the same coordinates except that the depth was only 0.5 mm and electrolytic lesion was not produced.

Maze training. Rats were trained in a four-arm plus-shaped maze with floor and walls made of brown Plexiglas. The arms of the maze (12.5 cm wide by 46 cm long by 7 cm high) extended radially from a central square platform (sides=13 cm); the floor of the maze was positioned 0.7 m above the floor. Food cups were located at the ends of each arm. The arm directly opposite the start arm was blocked with a black Plexiglas inset (13.5 cm wide) so that the maze formed a “T” shape. The training room (3 m × 4 m) contained a moderate density of cues including high-contrast posters and dark-colored three-dimensional objects set against a light-colored wall. In the place version (Fig. 1) of the maze (90 trials, 1 trial/min) rats were trained to go to the arm located in a particular spatial location of the testing room (e.g., the arm pointing west) for food reward. Start arm location was varied pseudorandomly. At the beginning of each trial, one-half piece of cereal was placed at the end of the goal arm, and the rat was removed from a holding cage and placed in a start arm facing the center of the maze. After either eating the reward or reaching

the end of an incorrect arm, the rat was taken out of the maze and placed back in the holding cage. Exactly 60 sec elapsed between the beginning of one trial and the beginning of the next trial. Training was completed

within a single session. Wilcoxon-Mann-Witney test was used to compare differences in the number of trials to criterion. In all cases differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

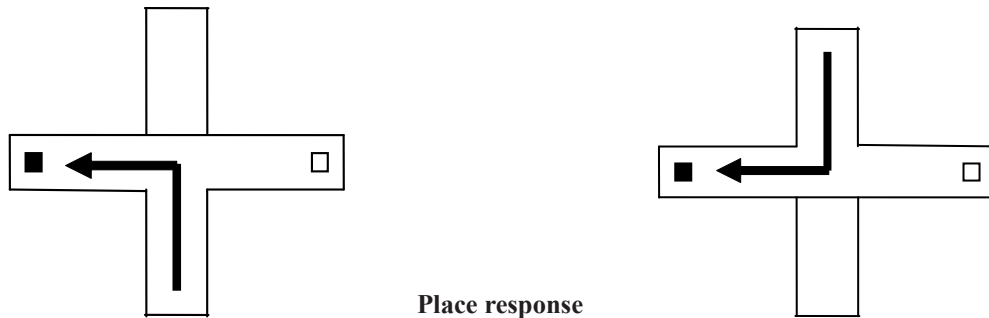


Fig. 1. Maze configuration. The north and south arms were used exclusively as start arms and the east and west exclusively as goal arms. When a rat was started from the south, the north arm was blocked and vice versa. In the place task, rats were trained to find food in a particular spatial location ("to the west" in this example)

Histology. At the end of the behavioral experiments rats were deeply anesthetized with pentobarbital and perfused through the ascending aorta with 300 ml saline followed by 600 ml 4% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4). The size and location of the electrolytic lesions were determined in experimental

rat brain by microscopic examination of serial coronal sections (30 μm) stained with cresyl violet. Figure 2A shows the minimal and the maximal extent of a MS electrolytic lesion of animals that were retained for the data analysis, and Figure 2B shows a representative electrolytic lesion of the MS.

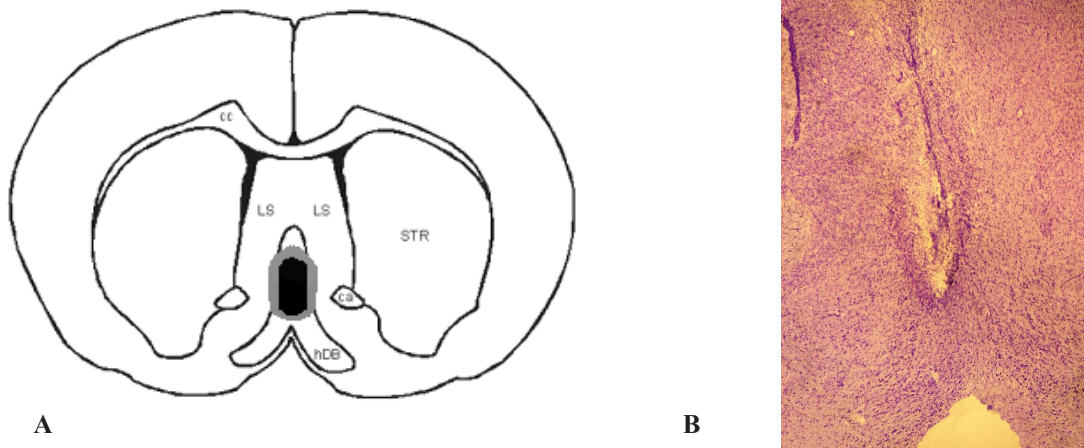


Fig. 2. A - schematic representation of maximum (light areas) and the minimum (black areas) extent of electrolytic lesions MS for all rats, B - the representative electrolytic lesion of the MS

Results and their discussion. The behavioral results are shown in Fig 3. sham-lesioned rats trained in the place task learned more rapidly than did MS electrolytic lesioned rats. The sham-lesioned rats reached the criterion of 9/10 correct in means of 28.6 trials and MS electrolytic lesioned rats in means of 64 trials in the place version of the maze ($p < 0.01$). This fact certifies for obvious deficit of the place learning performance strategy in the MS-lesioned rats. Our findings suggest that the MS is essential for accurate spatial learning and suggest its role in processing information about the spatial environment.

We administered memantine to adult MS electrolytic lesioned and sham-lesioned rats, using doses 2.5 or 5 mg/kg

and evaluated the effects of memantine on spatial memory and learning process. In general, published and unpublished data indicate that at therapeutic doses (typically 20–30 mg/day), at steady state (chronic treatment for several weeks), plasma levels of memantine are in a range of 0.4–1 mmol/l [3,14,22]. In rats, this range of concentrations is achieved either by infusion of 10–30 mg/kg/day (typically 20) using osmotic pumps, or after acute intraperitoneal injection of 2.5–5.0 mg/kg as measured at peak (15–30 min) [3,4,11,18,28]. Thus, a maximal acute intraperitoneal dose of 5 mg/kg in rats can probably be considered to be of therapeutic relevance for its use in AD, taking the peak concentration (c.a. 30 min) as the reference point.

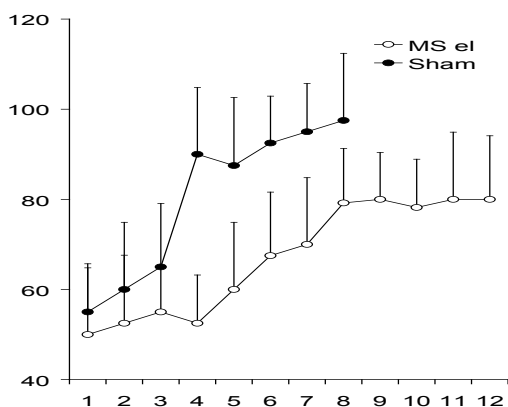


Fig. 3. Learning curves during training in the place task. Ordinate - percent correct (mean+s.e.m.) Absciss - trial block (5 trials/block)

The results indicate that memantine treatment at dose 5 mg/kg induced slowed movements in some animals such that some were excluded from testing. Twenty five percent (3 of 12) of sham-lesioned animals and 33% (4 of 12) of MS lesioned animals in the 5 mg/kg groups were excluded from behavioral testing for failure to perform after memantine treatment. No animals were excluded from the saline or 2.5 mg/kg memantine groups. The animals remaining in each group for statistical analyses were as follows: sham-lesioned saline (n=8) and sham-lesioned memantine at 2.5 mg/kg (n=8), 5 mg/kg (n=9). MS lesioned saline (n=8) and MS lesioned memantine at 2.5 mg/kg (n=8), 5 mg/kg (n=8).

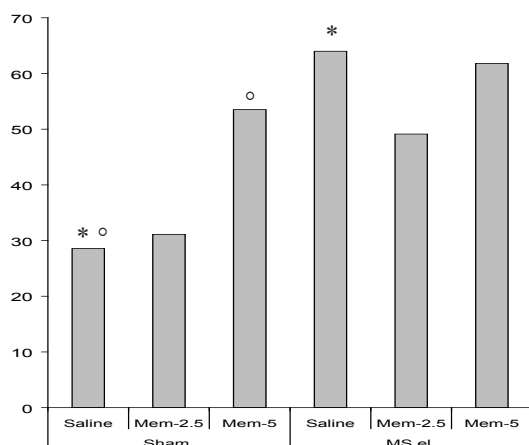


Fig. 4. Effects of memantine on the plus-maze test in MS electrolytic lesioned and sham lesioned rats. Ordinate: Trials to criterion. (*, ° - $p < 0.05$)

Figure 4 shows effects of memantine or saline on the place learning test in MS electrolytic lesioned and sham-lesioned rats. The sham-lesioned memantine (5 mg/kg) treated rats reached the criterion in means of 53.5 trials. 2.5 mg/kg memantine administered 30 min before behavioral testing, did not affect performance in place learning task. The results indicate that the drug-treated (5 mg/kg memantine) sham-lesioned

rats exhibited significantly impaired performance relative to the saline controls in terms of trials-to-criterion ($p < 0.05$). 2.5 mg/kg and 5 mg/kg memantine administered 30 min before behavioral testing, did not improve performance in place learning task in MS electrolytic lesioned rats.

Our evaluation of memantine reveals that in adult rats, acute administration of memantine at doses which is therapeutic relevance for its use in AD patients disrupts memory in sham-lesioned rats and did not improve spatial memory in MS electrolytic lesioned rats. How can these findings be reconciled with claims that memantine provides a symptomatic improvement in AD patients at doses that are free from side effects? There are many possible causes for these inconsistent results.

Our experimental data support the interpretation that memantine does not produce intolerable side effects in human AD patients because it is being used at doses that are below the threshold for interacting with NMDA receptors. This raises the possibility that the beneficial effects seen in AD patients may be attributable to the interaction of memantine with other transmitter systems. In fact, in their review of the preclinical studies for memantine as an anti-parkinsonian agent, Danysz et al. [3] provide extensive evidence for interactions of memantine with dopaminergic, serotonergic, and cholinergic transmitter systems. It has also been found recently that memantine may interact more potently with cholinergic receptors than NMDA receptors [1].

In addition, the dose, route of administration and timing of drug administration can strongly influence the drug effects on behavioral tests for cognition. Chronic administration of memantine orally or subcutaneously via an osmotic minipump produces steady-state plasma drug levels [3,17,27]. In contrast an acute injection of memantine can produce a much greater peak concentration in the plasma and can cause adverse effects such as ataxia, stereotypic behavior and learning impairment [3,4,25]. Repeated i.p. doses of memantine in mice do not produce any sensorimotor adverse effects, although a similar single dose may do [15]. This suggests that tolerance develops to adverse effects with repeated administration of memantine.

Furthermore, due to its ability to produce AD-related memory deficits, in our experiments electrolytic lesion of MS has been used. However, electrolytic lesions are non-specific. Damage as the result of the MS electrolytic lesions technique compromises cell bodies, afferent fibers, efferent fibers, and fibers of passage. Therefore the behavior disruptions after electrolytic lesions of MS may depend on compromised function in any of these systems. The septohippocampal projections are predominantly cholinergic and GABAergic [24] and electrolytic MS lesions necessarily result in loss of both cholinergic and noncholinergic septohippocampal projections.

To determine more definitively whether septohippocampal projection neurons are required for the spatial memory as well as the ability of memantine to improve memory after septal lesions it would be ideal to compare the effects of chronic and acute administration of memantine on spatial memory and learning process in rats with selective lesions of the cholinergic and GABA-ergic septohippocampal projection neurons.

Acknowledgement. The designated project has been fulfilled by financial support of Georgian National Science Foundation (Grant: #GNSF/ST08/6-456). Any idea in this publication is possessed by the author and may not represent the opinion of Georgian National Science Foundation itself.

REFERENCES

1. Aracava Y, Pereira EF, Maelicke A, Albuquerque EX. Memantine blocks $\alpha 7^*$ nicotinic acetylcholine receptors more potently than N-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312 (3):1195–1205.
2. Bartus R.T., Dean R.L., Beer B., Lippa A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408–417.
3. Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J. Aminoamantadines as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents: preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997; 21:455–468.
4. Danysz W, Gossel M, Zajackowski W, Dill D, Quack G. Are NMDA antagonistic properties relevant for antiparkinsonian-like activity in rats? Case of amantadine and memantine. *J Neural Transm – Parkinsons* 1994; 7:155–166.
5. Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Chkhikvishvili N., Naneishvili T. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on recognition memory in rats. *Georgian Medical News* 2010; 6 (183): 27-33.
6. Dickinson-Anson H., Aubert I., Gage F.H., Fisher L.J. Hippocampal grafts of acetylcholine producing cells are sufficient to improve behavioral performance following unilateral fimbria-fornix lesions. *Neuroscience* 1998; 84:771–781.
7. Durkin T. GABAergic mediation of indirect transsynaptic control over basal and spatial memory testing-induced activation of septo-hippocampal cholinergic activity in mice. *Behav. Brain Res.* 1992; 50:155–165.
8. Erb C., Klein J., Koppen A., Loffelholz K., Jeltsch H., Cassel J.C. Modulation of hippocampal acetylcholine release after fimbria-fornix lesions and septal transplantation in rats. *Neurosci. Lett* 1997; 231:5–8.
9. Gauthier, S., Wirth, Y., Mobius, H.J. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int. J.Geriatri. Psychiatry* 2005;20: 459-464.
10. Creeley, C., Wozniak, D.F., Labruyere, J., Taylor, G.T., Olney, J.W. Low doses of memantine disrupt memory in adult rats. *J. Neurosci.* 2006; 26: 3923-3932.
11. Hesselink MB, DeBoer BG, Breimer DD, Danysz W. Brain penetration and in vivo recovery of NMDA receptor antagonists amantadine and memantine: A quantitative microdialysis study. *Pharm Res.* 1999; 16:637–642.
12. Izquiedo, I., Medina, J.H. Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory. *Neurobiol Learn Mem.* 1995;63:19-32.
13. Katzman R. The dementias: Alzheimer disease. In: Rowland LL, ed. *Merritt's Textbook of Neurology.* 8th ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1989: 637–644.
14. Kornhuber J, Quack G. Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man. *Neurosci Lett.* 1995; 195:137–139.
15. Kos, T., Popik, P. A comparison of the predictive therapeutic and undesired side-effects of the NMDA receptor antagonist, memantine, in mice. *Behav. Pharmacol.* 2005; 16: 155-61.
16. Liu L, Ikonen S, Heikkinen T, Heikkilä, M, Van Groen T., Tanila H. Effects of fimbria-fornix lesion and amyloid pathology on spatial learning and memory in transgenic APP+PS1 mice. *Behav Brain Res* 2002; 134:433-445.
17. Minkeviciene R, Banerjee P, Tanila H. Cognition-enhancing and anxiolytic effects of memantine. *Neuropharmacology* 2008; 54:1079–1085.
18. Misztal M, Frankiewicz T, Parsons CG, Danysz W. Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid-protection by MK-801 and memantine. *Eur J Pharmacol.* 1996; 296:1–8.
19. Mullan M. Genetic contributions to causes of Alzheimer's disease: current perspectives and future directions: In: *New Insights Into Genetics and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: What Are the Clinical and Therapeutic Implications?* *J Clin Psychiatry* 2000; 61:307–315.
20. Nilsson O.G., Kalen P., Rosengren E., Björklund A. Acetylcholine release in the rat hippocampus as studied by microdialysis is dependent on axonal impulse flow and increases during behavioral activation. *Neuroscience* 1990; 36:325–338.
21. Paxinos G, Watson C. In: *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Ed.4. San Diego: Academic; 1998.
22. Periclou A, Ventura D, Rao N, Abramowitz W. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 79:134–143.
23. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease *Arch Neurol.* 2006; 63:49-54.
24. Rye DB., Wainer BH., Mesulam MM., Mufson EJ., Saper CB. Cortical projections arising from the basal forebrain: A study of cholinergic and noncholinergic components employing combined retrograde tracing and

immunohistochemical localization of choline acetyltransferase. *Neuroscience* 1984; 13:627-643.

25. Sukhanov, L.M., Zakharova, I.S., Danysz, W., Bepalov, A.Y. Effects of NMDA receptor channel blockers, MK-801 and memantine, on locomotor activity and tolerance to delay of reward in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Behav. Pharmacol.* 2004; 15: 263-271.

26. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317-324.

27. Van Dam, D., De Deyn, P.P. Cognitive evaluation of disease-modifying efficacy of Galantamine and Memantine in the APP23 model. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 59-69.

28. Wenk G.L., Danysz W., Roice D.D. The effects of mitochondrial failure upon cholinergic toxicity in the nucleus basalis. *Neuroreport.* 1996; 7: 1453-1456.

SUMMARY

EFFECTS OF THE UNCOMPETITIVE NMDA RECEPTOR ANTAGONIST MEMANTINE ON SPATIAL MEMORY IN MEDIAL SEPTAL LESIONED RATS

Dashniani M., Burjanadze M., Beselia G., Chkhikvishvili N., Kruashvili L.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

These experiments examined the effects of acute administration of memantine (2.5 or 5 mg/kg) or saline on spatial memory and learning process within single sessions, on place versions of food-rewarded maze in MS electrolytic lesioned and sham-lesioned rats. Sham-lesioned rats trained in the place task learned more rapidly than did MS electrolytic lesioned rats. This fact certifies for obvious deficit of the place learning performance strategy in the MS-lesioned rats. The results indicate that the drug-treated (5 mg/kg memantine) sham-lesioned rats exhibited significantly impaired performance relative to the saline controls in terms of trials-to-criterion ($P < 0.05$). 2.5 mg/kg memantine administered 30 min before behavioral testing, did not affect performance in place learning task. 2.5 mg/kg and 5 mg/kg memantine administered before behavioral testing, did not improve performance in place learning task in MS electrolytic lesioned rats. Our experimental data support the interpretation that memantine does not produce intolerable side effects in human AD patients because it is being used at doses that are below the threshold for interacting with NMDA receptors.

Key words: memantine, spatial memory, place learning, rat.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТЫ МЕМАНТИНА - НЕКОНКУРЕТНОГО АНТАГОНИСТА NMDA РЕЦЕПТОРА - НА ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ПАМЯТЬ У КРЫС С ПОВРЕЖДЕНИЕМ МЕДИАЛЬНОГО ЯДРА ПРОЗРАЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дашниани М.Г., Бурджанадзе М.А., Беселия Г.В., Чхиквишвили Н.Ц., Круашвили Л.Б.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

С целью определения эффектов мемантина на пространственную память у крыс с повреждением медиального ядра (МЯ) прозрачной перегородки и ложнопериоперированных (контрольных) крыс препарат интраперитонеально вводили за 30 мин. до начала поведенческих опытов. В условиях крестообразного лабиринта контрольные животные быстрее достигали критерия обучения места (Place learning), чем крысы с повреждением МЯ. Данный факт указывает на дефицит пространственной памяти у крыс с повреждением МЯ. Введение 5 мг/кг мемантина у контрольных животных достоверно ухудшает ($p < 0.05$) обучение места, тогда как введение 2,5 мг/кг мемантина не влияет на процесс обучения. У крыс с повреждением МЯ (разовое) интраперитонеальное введение терапевтически релевантной дозы мемантина не вызывает улучшения пространственной памяти.

რეზიუმე

NMDA რეცეპტორის არაკონკურენტული ანტაგონისტის - მემანტინის ეფექტები სივრცით მესხიერებაზე გამჭვირვალე ძვიდის მედიალური ბირთვის დაზიანების მქონე ვირთავებში

მ. დაშნიანი, მ. ბურჯანაძე, გ. ბესელია, ნ. ჩხიკვიშვილი, ლ. კრუაშვილი

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

გამჭვირვალე ძვიდის მედიალური ბირთვის (medial septum - MS) ელექტროლიზური დაზიანების მქონე და ცრუპერიპერებულ ვირთავებში შეისწავლეთ ბოდა მემანტინის (2,5 ან 5 მგ/კგ) ან პლაცებოს ინტრაპერიტონიულად მწვავე შეყვანის ეფექტები სივრცითი მესხიერებისა და დასწავლის პროცესებზე. MS-ის დაზიანების მქონე ვირთავებთან შედარებით, ცრუპერიპერებულ ვირთავებში ჯვრისმაგვარ ლაბირინთში ადგილის დასწავლის კრიტერიუმს მნიშვნელოვნად ადრე აღწევდნენ. ეს ფაქტი MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში

ადგილის დასწავლის სტრატეგიის გამოყენების დეფიციტზე მიუთითებს. ქცევით ექსპერიმენტამდე 30 წთ-ით ადრე, 5 მგ/კგ დოზით მემანტინის შეყვანა ცრუოპერირებულ ცხოველებში მნიშვნელოვნად აუარესებს კრიტერიუმამდე ადგილის დასწავლას ($P < 0.05$), ხოლო 2,5 მგ/კგ მემანტინის შეყვანა არ

მოქმედებს ამ ამოცანის შესრულებაზე. MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში ალცჰეიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში გამოყენებული მემანტინის თერაპიული რეგევანტური დოზის (2,5 მგ/კგ ან 5 მგ/კგ) მწვავე შეყვანა არ აუმჯობესებს სივრცით მესხიერებას.

ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА И АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ КРЫС-САМЦОВ

დიდებუიძე ნ.ა., სუმბაძე ც.მ., გვიანი ს.ა., კორკია ი.ი.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;
Институт морфологии им. А. Натишвили, Тбилиси, Грузия*

Сахарный диабет, занимающий почти 70% в структуре эндокринных заболеваний, является одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной медицины. В настоящее время около 4% населения в экономически развитых странах страдает клинически манифестируемой формой диабета и каждые 10-15 лет число этих больных удваивается [7,8]. При этом диспропорция между мужчинами и женщинами по заболеваемости сахарным диабетом и тяжести его течения многократно подтверждена различными эпидемиологическими исследованиями [1,5,11]. Ряд авторов объясняет данный факт сопутствующим снижением концентрации тестостерона в крови мужчин, что приводит к усилению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [4,10]. При этом известно, что в немалой степени в дисметаболизм вовлекается печень, как место дезактивации половых стероидов, однако конкретные гормональные взаимосвязи и уровень синтетических процессов в печени не тестируются.

Целью исследования явилось изучение зависимости тяжести течения диабета и активности биосинтетических процессов в печени от уровня половых стероидов крови крыс-самцов на модели аллоксанового диабета.

Материал и методы. Исследование выполнено на 80 беспородных крысах-самцах с исходной массой тела 180-200 грамм. При работе с экспериментальными животными руководствовались положениями и принципами комиссии по этике при ТГУ им. И. Джавахишвили. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: I группа (n=20) – аллоксановый диабет средней тяжести; II группа (n=20) – аллоксановый диабет тяжелой формы; III группа (n=20) – животные

с тридцатидневным аллоксановым диабетом тяжелой формы, которые в течение последующих двух недель ежедневно получали по 0,5 мг синтетического андрогена- метилтриенолона в виде интраперитонеальной инъекции.

Контролем служили интактные крысы-самцы (n=20), массой тела 180-200 грамм.

Диабет воспроизводили однократным внутривентральным введением аллоксана из расчета 200 мг/кг [6]. Животных забивали декапитацией на фоне легкого эфирного наркоза спустя 14, 30, и 90 дней после введения аллоксана в I - II группах и спустя 45 дней – в III группе. Тяжесть развивающегося экспериментального диабета определяли по содержанию в крови животных глюкозы, кортикостерона, половых стероидов и их соотношения.

Содержание глюкозы в плазме крови определяли орто-толуидиновой пробой. Биосинтетическую активность в ткани печени - по уровню синтеза ДНК и РНК оценивали радиометрическим методом. С этой целью кусочки исследуемой ткани помещали во флаконы, содержащие 5 мл среды 199, вносили радиоактивный предшественник и инкубировали в термостате при + 38° в течение 90 минут. Инкубацию проводили отдельно с двумя видами предшественников: 1. тимидин - 3Н (удельная активность 22 Кюри/мл) в дозе 10 микроКюри/мл и 2. уридин- 3Н (у.а. 24 Ки/мл) в дозе 100 мкКи/мл. По окончании инкубации кусочки промывали холодной (+4°) питательной средой, взвешивали, гомогенизировали и помещали во флаконы с сцинтилляционной жидкостью. Подсчет радиоактивности производили

на установке для радиоиммунохимических анализов «Бета 2». Содержание тестостерона (Т), эстрадиола (Е2) и кортикостерона (В) в плазме крови определяли радиоиммунным методом с использованием коммерческих “kit” наборов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel, достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Основные изменения концентраций тестостерона и эстрадиола в динами-

ке становления аллоксанового диабета происходят в течение первого месяца от начала эксперимента (таблица). При этом тенденция изменений во всех экспериментальных группах была одинаковой, а их выраженность напрямую зависела от степени гипoinsулинемии и гипергликемии. Так, снижение концентрации тестостерона и повышение содержания эстрадиола в крови животных с диабетом средней тяжести на протяжении всего эксперимента не отклонялись от нормы более чем на 20% и 35%, соответственно. Тогда как у животных с тяжелой формой диабета эти показатели изменялись, соответственно, на 48 % и 71%.

Таблица. Содержание глюкозы, тестостерона (Т), эстрадиола (Е2), кортикостерона (В) в крови животных, а также изменения активности синтеза ДНК и РНК в печени

Гр. жив.	Дни набл.	Глюкоза ммоль/л	Т нг/мл	Е2 нг/мл	Е2/Т	В нг/мл	ДНК имп/г/мин	РНК имп/г/мин	
I гр.	14	10,16 ±0,24	2,36 ±0,12	0,016 ±0,002	0,007	14,95 ±0,8	132014,84 ±13,6	259955,56 ±12,89	
	30	11,24 ±0,12	2,07 ±0,08	0,019 ±0,001	0,009	17,42 ±1,1	15914118 ±14,42	292450,00 ±18,10	
	90	13,37 ±0,33	2,13 ±0,05	0,018 ±0,004	0,008	19,63 ±1,4	121164,30 ±20,11	266454,44 ±21,12	
II гр.	14	11,88 ±0,54	1,74 ±0,10	0,018 ±0,002	0,010	18,72 ±1,2	101127,66 ±15,22	230710,55 ±21,25	
	30	14,11 ±0,26	1,38 ±0,09	0,023 ±0,003	0,016	21,84 ±1,6	121164,30 ±19,25	259955,56 ±19,48	
	90	19,02 ±0,46	1,36 ±0,08	0,024 ±0,002	0,017	24,31 ±1,5	93128,72 ±15,45	227461,11 ±15,45	
III гр.	45	Исх. данные	13,64 ±0,35	1,36 ±0,08	0,019 ±0,003	0,008	23,66 ±1,90	-----	-----
		Окончат. данные	11,38 ±0,84	2,41 ±0,09	0,019 ±0,003	0,008	20,15 ±0,90	150099,06 ±22,09	282701,67 ±19,21
Контр.	*****	5,15 ±0,16	2,61 ±0,23	0,014 ±0,003	0,005	13,00 ±1,30	180842,25 ±22,12	324944,45 ±25,19	

$p=0,001$

Известно, что активность фермента ароматазы, зависящая от выраженности биосинтеза кортикостероидов, в значительной степени определяет уровень эстрадиола в мужском организме [12]. По данным ряда авторов [4,9], повышение концентрации кортикостерона снижает чувствительность ткани к инсулину за счет уменьшения в них количества инсулиновых рецепторов, тормозит синтез белка и нуклеиновых кислот, активирует гиперкоагуляцию, утяжеляя течение диабета. Изменения концентрации кортикостерона в крови животных в нашем эксперименте находились в обратной зависимости от изменений концентраций инсулина и претерпевали

следующую динамику изменений от 14 до 90 суток, соответственно: I группа - 115%; 134% и 151%; II группа - 144%; 168% и 187% от нормы. Следует подчеркнуть, что синергизм действия в организме андрогенов и эстрогенов может осуществляться лишь при характерном для пола их соотношении [2].

В нашем эксперименте коэффициент соотношения концентраций половых стероидов в крови интактных самцов крыс составлял 0,005. У животных с тяжелой формой экспериментального диабета уже на 14 день после введения аллоксана этот коэффициент был в 2 раза

(0,010), а к концу эксперимента – в 3,4 раза (0,017) выше нормы, тогда как при диабете средней тяжести сдвиг коэффициента соотношения половых стероидов был менее резко выражен, превышая норму лишь в 1,4-1,8 раз. Совокупность этих данных даёт основание заключить, что степень изменения коэффициента соотношения половых стероидов свидетельствует о нарушении механизмов гормональной и метаболической саморегуляции в каждом индивидуальном случае и может служить одним из критериев оценки биопрогрессии патологического процесса, в основе которого лежит гормональный дисбаланс.

Изучение активности биосинтетических процессов в печени показало следующее: в группе животных с тяжелым течением диабета уже с 14 дня эксперимента имеет место снижение синтеза нуклеиновых кислот (ДНК – 56%, РНК – 71% от нормы), однако ингибция синтеза ДНК более выражена. В группе животных с диабетом средней тяжести активность синтеза ДНК в гепатоцитах на всех сроках наблюдения превышала таковой у животных II группы на 16-21%, а синтеза РНК – на 9-12%.

В III группе животных (с 30-дневным аллоксановым диабетом тяжелой формы) – получавших в течение двух недель метилтриенолон было выявлено резкое повышение концентрации тестостерона (92% от нормы при исходных показателях 52%) и снижение содержания глюкозы в крови на 43% по сравнению с исходными показателями. Это соответствует данным ряда авторов [3,9] о гипогликемическом эффекте тестостерона, обусловленным повышением чувствительности клеток к инсулину. Наблюдая снижение инсулинорезистентности, мы считаем, что этот сдвиг может быть следствием понижения содержания кортикостерона (150% при исходных показателях 182%) на фоне введения андрогена. Снижение концентрации кортикостерона с одной стороны свидетельствует о выраженной блокаде «метаболического стресса», а с другой стороны – уменьшает интенсивность действия ароматазы [12], способствуя заметному падению концентрации эстрадиола (135% при исходных показателях 228%) и приближению соотношения эстрадиол/тестостерон к норме (0,008 при норме 0,005). Необходимо подчеркнуть, что андроген метилтриенолон позволил максимально снизить интенсивность утилизации тестостерона, так как препарат обладает свойством не подвергаться метаболизму и ароматизации в периферических тканях, не связываться с плазменными белками, но характеризуется высоким сродством к андрогенным рецепторам. Этими изменениями можно объяснить восстановление привычной схемы синтеза нуклеиновых кислот в печени животных III группы: ДНК на 24% и РНК на 12%. Таким образом, совокупность результатов проведенного исследования свидетельствует о положительном влиянии андрогенов на нормализацию соотношения половых стероидов, замедление активности катаболических процессов в печени и восстановление гомеостаза мужского организма, способствуя тем самым развитию компенсаторных процессов и

снижению тяжести течения диабета у экспериментальных крыс-самцов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лепетухин А.Е., Шестакова М.В. Коррекция препаратами тестостерона гормонально-метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом и андрогенодефицитом, получающих лечение программным гемодиализом. Андрология и генитальная хирургия 2008; 1:10-16.
2. Михайличенко В.В., Александров В.П., Назаров Т.Н. др. Патогенез, диагностика и лечение возрастного андрогенного дефицита у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2005; 2: 60-62.
3. Моргунов Л.Ю. Коррекция андрогенного дефицита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами тестостерона. Андрология и генитальная хирургия 2007; 225-29.
4. Печерский А.В., Домбровская Ю.А., Печерская О.В., Мороз Б.Т. Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии инсулинорезистентности и нарушений микроциркуляции. Андрология и генитальная хирургия 2009; 2: 132-135.
5. Шукшина Л.М., Курникова А.А., Сайфутдинов Р.И. Андрогенный дефицит у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Андрология и генитальная хирургия 2009; 2:129-133.
6. Экспериментальный сахарный диабет. Под ред. Баранова В.Г. Л.: Наука;1983: 239.
7. Bhatia V., Chaudhuri A., Tomar R. et al. Low testosterone and high c-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetics. Diabetes Care 2006; 29(16): 2289-2294.
8. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N. Eng. J. Med. 2003; 8: 383-393.
9. Guau A.Т. Взаимосвязь тестостерона с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Андрология и генитальная хирургия 2007; 3: 34-37.
10. Kaufman J.M., Vermeulen A. Drug-induced sexual and gonadal disorders. Endocr. Rev. 2006; 2: 321-325.
11. Morley J.E. Androgen deficiency in the aging male and female. AUA News 2003: 26.
12. Vermeulen A., Kaufman J.M., Goemaere S., Pottelberg I. Estradiol in elderly men. The Aging Male 2008; 5(2): 98-102.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF THE ANDROGENS ON THE PROCESS OF THE EXPERIMENTAL DIABETES AND THE ACTIVITY OF THE SYNTHESIS OF THE NUCLEIC ACIDS IN THE MALE RATS LIVER

Didebulidze N., Sumbadze C., Gvidani S., Korkia I.

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

The aim of this research is to study the dependence the gravity of diabetes course and the activity of the biosyn-

thetical processes in the liver from the level of the sexual steroids in the male-rats blood on the model of the alloxan diabetes. The experiments were carried out on 80 male rats (weight 180-200g). The diabetes has been reproduced by the single injection of alloxan per 200mg/kg. The content of glucose, testosterone, estradiole and corticosterone have been determined in the blood of the animals. Activity of the syntheses of the nucleic acids in the liver has been researched by the radiometrical method on 14, 30, 45 and 90 days of the experiment. On all stages of the observation has been revealed the inverse relation between the concentration of the testosterone in the blood and the gravity of the experimental diabetes which was determined by the degree of hyperglycemia and the changes of the coef-

ficient of sexual hormones ratio, the content of estradiol, corticosterone and activity of the syntheses of the nucleic acids in the tissue of the liver. The injection of the androgen during two week caused jump increasing the testosterone concentration, approaching the sexual steroids ratio to the norm, decreasing the glucose, estradiole, corticosterone content and also the reduction the nucleic acids syntheses activity in the liver. It was shown the positive influence of the androgens on development of the compensatory processes in the male rats, which course the decrease the experimental diabetes gravity.

Keywords: androgen, estrogen, experimental diabetes, liver.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА И АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ КРЫС-САМЦОВ

Дидебулидзе Н.А., Сумбадзе Ц.М., Гвидани С.А., Коркиа И.И.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;
Институт морфологии им. А. Натишвили, Тбилиси, Грузия*

Цель исследования - изучение зависимости тяжести течения диабета и активности биосинтетических процессов в печени от уровня половых стероидов в крови крыс-самцов на модели аллоксанового диабета. Исследование выполнено на 80 крысах-самцах, массой тела 180-200 грамм. Диабет воспроизводили однократным внутрибрюшинным введением аллоксана из расчета 200 мг/кг. В крови животных определялось содержание глюкозы, тестостерона, эстрадиола и кортикостерона. Активность синтеза нуклеиновых кислот в печени выявлялась радиометрическим методом. Исследования проводились на 14, 30, 45 и 90 день эксперимента. На всех сроках наблюдения выявлялась обратно пропорциональная зависимость между концентрацией тестостерона в крови животных и тяжестью эксперименталь-

ного диабета, определяемой по степени гипергликемии, изменению коэффициента соотношения половых стероидов, содержанию эстрадиола, кортикостерона и активности синтеза нуклеиновых кислот в ткани печени. Двухнедельное введение животным андрогена привело к резкому повышению концентрации тестостерона, приближению соотношения половых стероидов к норме, снижению содержания глюкозы, эстрадиола и кортикостерона, а также к восстановлению активности синтеза нуклеиновых кислот в печени. Таким образом, совокупность результатов проведенного исследования свидетельствует о положительном влиянии андрогенов на развитие компенсаторных процессов в организме крыс-самцов, способствуя снижению тяжести течения экспериментального диабета.

რეზიუმე

ანდროგენების ზემოქმედება ექსპერიმენტული დიაბეტის მიმდინარეობასა და ნუკლეინის მჟავების სინთეზის აქტივობაზე მამრი ვირთავების ღვიძლში.

ნ. დიდბულიძე, ც. სუმბაძე, ს. გვიდანი, ი. ქორქია

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
ი. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

მამრ ვირთავებში შესწავლილია ალოქსანური დიაბეტის მიმდინარეობის სიმძიმისა და ღვიძლში მიმდინარე ბიოსინთეზური პროცესების აქტივობის დამოკიდებულება სისხლში სასქესო სტეროიდების რაოდენობაზე. ექსპერიმენტისთვის გამოყენებულ იქნა 80 მამრი ვირთავა, მასით

180-200 გრ. ექსპერიმენტულ ცხოველებში დიაბეტი გამოწვეული იყო ალოქსანის 200 მგ/კგ ერთჯერადი შეყვანით. განისაზღვრა გლუკოზის, ტესტოსტერონის, ესტრადიოლისა და კორტიკოსტერონის შემცველობა ცხოველების სისხლში. ნუკლეინის მჟავების სინთეზის ინტენსიურობის

დონის განსაზღვრა ხდებოდა რადიომეტრიული მეთოდით. კვლევები ჩატარდა ექსპერიმენტის მე-14, 30-ე, 45-ე და 90-ე დღეს. კვლევის ყველა ეტაპზე გამოვლინდა უკუპროპორციული დამოკიდებულება ცხოველის სისხლში არსებული ტესტოსტერონის კონცენტრაციასა და ექსპერიმენტული დიაბეტის სიმძიმეს შორის. დიაბეტის სიმძიმის ხარისხი ისაზღვრებოდა ჰიპერგლიკემიის დონით, სასქესო სტეროიდების თანაფარდობის კოეფიციენტით, ესტრადიოლის და კორტიკოსტერონის შემცველობით, აგრეთვე

ღვიძლის ქსოვილში ნუკლეინის მჟავების სინთეზის ინტენსივობით. ორი კვირის განმავლობაში ანდროგენის შეყვანა მამრ ვირთაგვებში იწვევდა ტესტოსტერონის კონცენტრაციის მკვეთრ ზრდას, ხოლო ყველა დანარჩენი მაჩვენებელი ნორმას უახლოვდებოდა.

ამგვარად, მამრ ორგანიზმში ანდროგენები ახდენენ დადებით გავლენას კომპენსატორული პროცესების განვითარებაზე და ამით ამცირებენ ექსპერიმენტული დიაბეტის სიმძიმეს.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА В SPARTIUM JUNCEUM L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Явич П.А., Чурадзе Л.И., Суладзе Т.Ш., Рухадзе Т.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

Цитизин алкалоид группы производных хинолизидина, содержится во многих растениях. Наиболее часто встречаются данные о его содержании в различных частях термопсиса ланцетовидного (*Thermopsis lanceolata* R.Br.) и ракичнике (*Cytisus* L.) семейства бобовых, в семенах бобовника анагировидного (*Laburnum anagyroides* Medic.), в различных видах дрока, в семенах векибии толстоплодной, карзерлингии Гриффита [1,4-6,10]. В семенах термопсиса ланцевидного содержится до 2-3% суммы алкалоидов, в семенах бобовника - до 3%, при значительном количестве в ней цитизина. В различных частях испанского дрока *Spartium junceum* L., произрастающего в Грузии, содержится в среднем 0,6-2,0% суммы алкалоидов [3]. Наряду с цитизином в этих растениях содержатся и другие алкалоиды – термопсин, пахикарпин и др.[11].

Цитизин используется в виде ряда лекарственных форм. Так, выпускается в виде 0,15% водного раствора под названием цититон, прозрачная бесцветная жидкость; pH 7,0-7,5. В последние годы цитизином стали также пользоваться как средством для отвыкания от курения, он входит в состав таблеток лобесил и табекс [2,7-9], которые облегчают процесс прекращения курения. Выпускаются также пленки с цитизином, пластинки на полимерной основе, которые являются лекарственной формой пролонгированного действия, содержат 0,0015г цитизина.

На территории Грузии испанский дрок произрастает в большом количестве. В связи с большими запасами этого растения в Грузии и согласно результатам ранее проведенных исследований [3], актуальной становится проблема возможности получения из его надземной части цитизина. В настоящее время уже разработана соответствующая технология и для ее использования необходима методика стандартизации сырья как по сумме алкалоидов, что уже сделано [3], так и по цитизину. Однако в источниках литературы не найден соответствующий метод количественного определения цитизина в данном сырье.

Целью исследования явилась разработка метода количественного определения алкалоида цитизина в *Spartium junceum* L., произрастающего в Грузии.

Материал и методы. При разработке методики анализа нами использован метод 3-фазной экстракции, применяемый и ранее [12]. В данном случае лучшие результаты были получены в системе: измельченное сырье-водный раствор аммиака-хлороформ. Изучение необходимого соотношения фаз на стадии экстракции сырья показало, что его количество, необходимое для проведения анализа, (степень измельчения 0,05-0,15 мм) должно быть не менее 30-50 г (таблица 1).

Таблица 1. Определение необходимого количества сырья

Количество сырья (г)	Оптическая плотность полученных спиртовых растворов
10	0,01
20	0,06
30	0,38
40	0,52
50	0,65

Низкие значения оптической плотности в случае использования при проведение анализа 10 и 20 г сырья, непропорциональные остальным данным, связаны с тем, что идентификация пятен на хроматограмме проводилась путем обработки ее в парах йода. Малые количества цитизина в содержимом пятна на пластинке полностью не окрашиваются

и, как следствие, происходит занижение величины оптической плотности. При подборе необходимого количества раствора аммиака и его концентрации учитывались следующие факторы – полная смачиваемость сырья, его подвижность в смеси, количество получаемого в результате анализа цитизина (таблица 2).

Таблица 2. Влияние объема водно-аммиачной фазы и ее концентрации (масса сырья 50 г, количество хлороформа 300 мл)

Количество водно-аммиачной фазы (мл.)	% конц.	Смачиваемость сырья	Подвижность смеси	Содержание в сырье цитизина, %
150,0	15,0	Малая	Малая	Не провод.
200,0	5,0	Удовл.	Удовл.	0,052
200,0	10,0	„_____”	„_____”	0,063
200,0	15,0	„_____”	„_____”	0,086
250,0	5,0	Хор.	Хор.	0,061
250,0	10,0	„_____”	„_____”	0,098
250,0	15,0	„_____”	„_____”	0,105
300,0	5,0	„_____”	„_____”	0,065
300,0	10,0	„_____”	„_____”	0,103
300,0	15,0	„_____”	„_____”	0,106

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что наиболее стабильные результаты получаются при использовании 250-300 мл раствора аммиака, при его концентрации 10-15%. При уменьшении шага концентрации выяснилось, что достаточна 12,5% концентрация, т.е. разбавление стандартного 25% раствора аммиака в 2 раза.

При изучении необходимого количества хлороформа для проведения анализа учитывалось 2 фактора – подвижность смеси при перемешивании мешалкой и количество получаемого по анализу цитизина (таблица 3).

Таблица 3. Влияние количества хлороформа (масса сырья 50 г, 250 мл 12,5% аммиака)

Количество хлороформа, мл.	Подвижность смеси	% содержание в сырье цитизина
150	Малая	Не опред.
200	Удовл.	0,092
250	„_____”	0,105
300	„_____”	0,105
350	„_____”	0,103

Судя по полученным данным целесообразно использование количества хлороформа на уровне 250 мл.

Таким образом, оптимальным соотношением фаз на стадии экстракции сырья следует считать 50 г сырья – 250 мл 12,5% водного раствора аммиака – 250 мл хлороформа. При изучении кинетики экстракции выяснилось, что необходимо 3-кратное ее проведение,

время каждой экстракции 1 час. При первом извлечении в хлороформную фазу переходит до 60% цитизина, при втором до 30%, и после третьего в шрот цитизин отсутствует.

Методика анализа: 50 г сырья (т.н.) заливается 250 мл 12,5% аммиака, помещается в колбу с мешалкой и обратным холодильником и выдерживается при перио-

дическом перемешивание 4 часа. После полного смачивания и набухания сырья в колбу добавляется 250мл хлороформа, включается мешалка и перемешивается в течение одного часа. Полученное хлороформное извлечение отделяется от остальных фаз, а к смеси снова добавляется 250 мл хлороформа, процесс повторяется 2 раза. Объединенный хлороформный экстракт фильтруется через фильтровальную бумагу, промывается 2 раза дистиллированной водой при соотношении фаз хлороформ-вода - 4:1 и упаривается под вакуумом до объема 10-15 мл. Остаток переносится количественно в 25 мл мерную колбу (фильтруя через бумажный фильтр), колба промывается хлороформом порциями по 5 мл 2 раза и промывной хлороформ фильтруется

в ту же 25 мл мерную колбу. Объем раствора до метки доводится тем же растворителем.

На пластинку наносится 0,3 мл хлороформного раствора, хроматографируется в системе метанол- хлороформ = 6:1, неподвижная фаза LS 5/40. Идентификация проводится в йодной камере. Пятно цитизина на уровне стандартного образца, отмечается и, после испарения йода, элюируется 95% этиловым спиртом в 25 мл мерную колбу. Оптическая плотность полученного раствора измеряется на спектрофотометре при длине волны 311 нм.

Расчет содержания цитизина в сырье проводится по формуле:

$$X = \frac{D_x \cdot 25 \cdot 25}{D_a \cdot A \cdot 0,3} \cdot \frac{0,5 \cdot 0,2 \cdot 100 \cdot 100}{100 \cdot 25 \cdot (100 - W)} = \frac{D_x \cdot 83,333}{D_a \cdot A \cdot (100 - W)}$$

где: D_x - оптическая плотность исследуемого раствора; D_a - оптическая плотность стандартного раствора; A - навеска сырья, г; W - влажность сырья, %.

Приводим данные по валидационным характеристикам разработанной методики (таблицы 4-8).

Таблица 4. Правильность определения

Содержание цитизина в пробе, мг	Добавлено цитизина, мг	Итого цитизина, мг	Определено цитизина, мг	Ошибка определения, %
0,3	0,03	0,33	0,31	6,1
0,3	0,06	0,36	0,34	5,6
0,3	0,1	0,4	0,38	5,0
0,3	0,15	0,45	0,42	6,7
0,3	0,3	0,6	0,57	5,0

Таблица 5. Воспроизводимость результатов анализа

N	\bar{x}	s^2	s	p	$t_{p,f}$	Δx	Σ	$\Sigma_{n=3}$
5	0,103	0,000013	0,0036	90	2,01	0,0072	6,9	3,9

Таблица 6. Специфичность определения (добавка 10% суммы алкалоидов)

№ пробы	Результаты анализа проб сырья, %				Средний результат, %	Относит. отклонение, %	
	1	2	3	4		max	min
1	0,10	0,10	0,091	0,099	0,0955	4,7	5,8
2	0,102	0,096	0,113	0,114	0,1097	3,9	7,1
3	0,10	0,105	0,114	0,108	0,1067	6,8	6,3

Таблица 7. Промежуточная прецензионность

Дни	№ аналитика	Результаты анализа сырья, %		
		№ анализа		
		1	2	3
Понедельник	1	0,101	0,09	0,1
Вторник	2	0,076	0,1	0,08
Среда	1	0,101	0,1	0,102
Четверг	2	0,095	0,092	0,09
Пятница	1	0,101	0,101	0,102
Средний результат, %		0,0948	0,0960	0,0948
max. отклонение от среднего результата, %		6,5	4,5	7,5

Таблица 8. Сходимость результатов анализа

№ пробы	Результат анализов в сырье, %					Средний результат в сырье, %	Отклонение от среднего результата, %	
	1	2	3	4	5		min	max
1	0,093	0,095	0,102	0,1	0,095	0,097	4,3	5,15
2	0,105	0,1	0,11	0,098	0,1	0,1026	4,6	7,2
3	0,106	0,106	0,11	0,099	0,105	0,1052	6,26	4,56

Линейность определения находится в пределах 0,06–0,7 мг, предел чувствительности - 0,03мг/25 мл. Приводимые данные показывают, что методика анализа достаточно достоверна и воспроизводима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобовник анагировидный [www. Noneumedikal.Ru](http://www.Noneumedikal.Ru). 2011.7.09.
2. Бримкулов Н.Н., Винников Д.В., Буржубаева А.Ж. Эффективность цитизина в прекращении курения у рабочих с умеренной табачной зависимостью. *Респираторная медицина* 2008;1: 50-55.
3. Вачнадзе В.Ю., Схиладзе Н.Р., Суладзе Т.Ш. Алкалоиды *Spartium junceum* произрастающего в Грузии *ХПС* 2009; 3: 385.
4. Векибия толстоплодная. [www. O-Rastenyh.Ru](http://www.O-Rastenyh.Ru). 2008. 3.07.
5. Дрок красильный. [www. Thavushika. com.Bu](http://www.Thavushika.com.Bu). 2010.4.11.

6. Кайзерлинггия Гриффита. [www. O-Rastenyh.Ru](http://www.O-Rastenyh.Ru). 2011.30.12.
7. Литвин А.А. Фармакокинетические и биофармацевтические подходы при создании и применении лекарственных средств. Автореф дисс. ... д-ра биол. наук. М.: 2007; 56.
8. Слинченко Н.И., Радкевич Н.В. Рандомезированное контролируемое исследование эффективности препарата табекс при лечении табачной зависимости. [www. Tabex.Ru](http://www.Tabex.Ru).2006.
9. Слинченко Н.И. Табекс: лечение никотиновой зависимости. *Укр. медиц. ж.* 2010; 4: 32.
10. Цитизин из термопсиса. [www. Premier – pdc.narod. Ru](http://www.Premier-pdc.narod.Ru). 2007.2.09.
11. Юнусов С.Ю. Алкалоиды, Ташкент: Изд-во «ФАН»; 1981: 235.
12. Явич П.А, Чурадзе Л.И., Гагуа Н.Д., Рухадзе Т.А. Количественное определение колхамина и колхицина в сырье *Colchicum speciosum* Stev. *Груз. хим.ж.* 2011; 3: 237.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE ANALYSE METHOD FOR DETERMINATION OF ALKALOID CYTISIN IN SPARTIUM JUNCEUM L., GROWING IN GEORGIA

Iavich P., Churadze L., Suladze T., Rukhadze T.

Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Pharmacochemistry Institute, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was to develop a method for quantitative determination of cytisine in *Spartium junceum* L. We used the above-ground parts of plants. In developing a method of analysis we used the method of 3-phase extraction. In this case the best results were obtained in the system: chopped raw material - water solution of ammonia - chloroform. In this case, the amount of alkaloids extracted almost entirely from the plant and goes into the chloroform phase. Evaluation of the results was carried out by the validation. The method for determination of cytisine

in raw product was proposed. The method comprises the following steps-extraction of raw materials extracting chloroform phase and its evaporation, the translation of solids in methanol, the chromatographic separation cytisine and its fixation of the spectrophotometer method. The method is reproducible, has the required accuracy, is easy to analysis (less than 9 hours).

Keywords: *Spartium junceum* L., method for quantitative determination of cytosine.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА В SPARTIUM JUNCEUM L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Явич П.А., Чурадзе Л.И., Суладзе Т.Ш., Рухадзе Т.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

В связи с большими запасами *Spartium junceum* L. в Грузии и на основании результатов ранее проведен-

ных исследований актуальной становится проблема возможности получения из надземной части этого

растения алкалоида цитизина. В настоящее время уже разработана соответствующая технология и для ее использования необходима методика стандартизации сырья, суммы алкалоидов и цитизина. В связи с этим разработан метод количественного определения цитизина в *Spartium junceum*.

Использовались надземные органы растения. При разработке методики анализа использован метод 3-фазной экстракции. Лучшие результаты были получены в системе: измельченное сырье-водный раствор аммиака-хлороформ. В этом случае сумма

алкалоидов практически полностью переходит в хлороформную фазу. Оценка полученных результатов проводилась методом валидации. В результате проведенного исследования разработана методика определения цитизина в сырье. Методика включает следующие стадии-экстракция сырья, упаривание хлороформной фазы и перевод сухого остатка в метанол, хроматографическое отделение цитизина и фиксация его количества спектрофотометрическим способом. Разработанная методика воспроизводима, обладает необходимой точностью, доступна в выполнении, время анализа не более 9 часов.

რეზიუმე

საქართველოში მოზარდი *Spartium junceum* L.-ის მიწისზედა ნაწილებში ციტიზინის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის შემუშავება

პ. იავინი, ლ. ჭურაძე, თ. სულაძე, თ. რუხაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმოკოქიმის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

საქართველოში *Spartium junceum* L.-ის დიდი მარაგისა და ადრე ჩატარებული კვლევების გათვალისწინებით აქტუალურია ამ მცენარის მიწისზედა ნაწილებიდან ციტიზინის მიღების შესაძლებლობა. ამჟამად შემუშავებულია შესაბამისი ტექნოლოგია და მისი გამოყენებისთვის აუცილებელია ნედლეულის, ალკალოიდების წამის და ციტიზინის სტანდარტიზაციის მეთოდიკა. ამასთან დაკავშირებით შემუშავებულია *Spartium junceum*-ში ციტიზინის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი.

გამოყენებულია მცენარის მიწისზედა ნაწილები. ანალიზის მეთოდის შემუშავებისათვის გამოყენებულია 3-ფაზიანი ექსტრაქცია. საუკეთესო შედეგები მიღებულია სისტემაში: დაწვრილ-

მანებული ნედლეული – ამიაკის წყალხსნარი – ქლოროფორმი. ამ შემთხვევაში ალკალოიდების წაში პრაქტიკულად მთლიანად გადადის ქლოროფორმიან ფაზაში. მიღებული შედეგების შეფასება ხდებოდა ვალიდაციის მეთოდით. ჩატარებული კვლევების საფუძველზე შემუშავებულია ნედლეულში ციტიზინის განსაზღვრის მეთოდიკა, რომელიც შეიცავს შემდეგ სტადიებს: ნედლეულის ექსტრაქცია, ექსტრაქტის შესქელება და მშრალი ნაშთის გადაყვანა მეთანოლში, ციტიზინის ქრომატოგრაფიული გამოყოფა და მისი რაოდენობის განსაზღვრა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით. შემუშავებული მეთოდიკა კვლავწარმოებადია, აქვს აუცილებელი სიზუსტე და ადვილად ჩასატარებელია, ანალიზის დრო – არა უმეტეს 9 საათისა.

USE OF OSTEOPLASTIC MATERIAL TO GUIDE BONE TISSUE REGENERATION DEFECT

Machavariani A., Mazmishvili K., Grdzeldze T., Menabde G., Amiranashvili I.

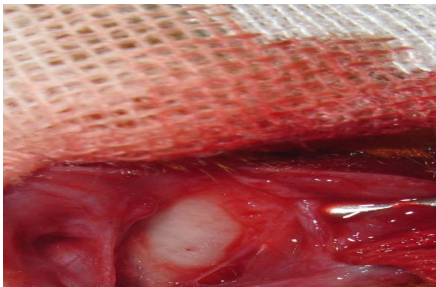
Ilia State University, Scientific Research Institute of Medicine, Tbilisi, Georgia

After surgical operation – extraction maintenance of a bone, i.e. alluvial appendix (pap) is the issue of urgency [1,5,6]. It is commonly known the surgical operations over the jaw bone or its extraction is always accompanied by the alluvial appendix atrophy. The atrophy can be partially avoided only after extraction – in the way of filling the alveole with different special substances; the process is generally referred to as the alveolus appendix maintenance therapy in the stomatology [4,9,10]. Atrophy, i.e. lowering of alveolus appendix results in aesthetic as well as orthopedic problems, ex.: fitting of the removable prosthetic appliance or implanting is impossible due to lowering of the bone thickness or height. The bone may be damaged as a result of different pathological processes such as trauma, periodontitis, cyst, granulating and granulomatous periodontitis, tumors, peri-implant [2,3,7,8]. According to the above mentioned it is necessary to find effective mean of treatment to reduce the bone atrophy from the surgical operation to setting of the permanent orthopedic construction, which supports to

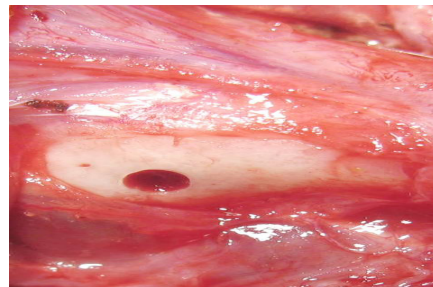
regeneration of the bone tissue. Relevantly, the scientists try to create the bone substituting substance which will be able to suspend, lower or erase the atrophy.

The subject of examination was the jaw – study of restoration processes through the experiment with the osteoplastic materials for the teeth system bone defects.

Material and methods: the experiments were conducted over 32 white (6-12 month old) laboratorial rats, with the weight of 200-300 g for each of them. The animals were divided into 2 groups; 16 animals were enrolled in the first group of the experiment (defect modeling). Under the inhalation the dietretic-etheric mask the rats were fixed on the surgical board; after removal of the hair cover in aseptic conditions the skin was treated with 5% iodine mixture, the section was performed on the edge of lower jaw by a lancet, the skin was sectioned and the soft tissues under the skin were blocked in a blunt manner; the lower jaw body was revealed (pic. 1).



Pic. 1. Bone of the lower jaw (the body area) separated from the soft tissues

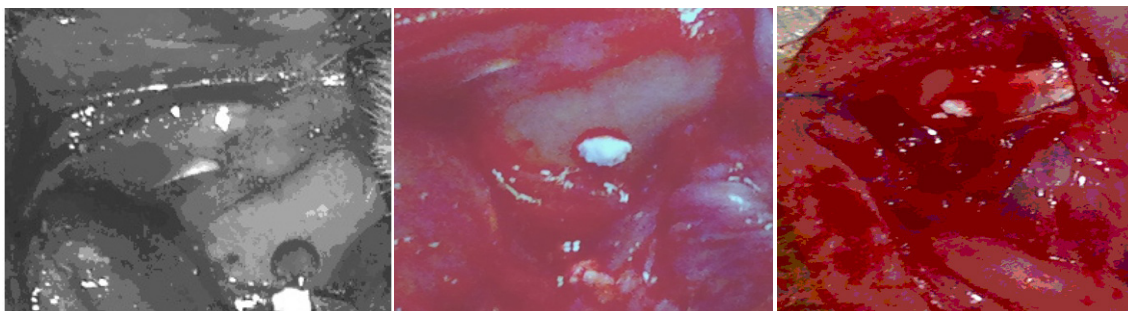


Pic. 2. Bone defect is created in the lower jaw body area

Under the effect of the dental drilling machine and the pic. 1 cooling mean by the fissure bohrium (distilled water) the defect of the dimension of 2 x 2 mm was created; the defect covered the bone cortical plate and the cloud bone part to the cortical plate to the tongue (pic. 2); the defect was washed by 0/9% saline to remove the bone sawdust; the wound was

sutured tightly, in layers by catgut 4/0 and silk 3/0 thread node, the wound was treated in aseptic manner with 5% iodine mixture.

The second group of the experiment was staffed with 16 animals (main group); the similar bone defect of the size 2x2mm was created on the rat's jaw's body.



Pic. 3. PORESORB-TCP crystals are stated in the lower jaw's bone defect

After washing of modeled defect we inserted osteoelastic materials PORESORB-TCP crystals with the size of 0,6-1.0 mm (picture # 3); the wound was sutured tightly, in layers by catgut 4/0 and silk 3/0 thread node, the wound was treated in aseptic manner with 5% iodine mixture.

Results and their discussion. After the 3-rd, 15-th, 30-th and 90-th days from the date of operation X-ray examination was performed over the animals, after the mentioned euthanasia was performed to the animals in strict observation of any and all relevant rules; the material of the bone of the lower jaw operated were taken and fixed by us in 12% formalin solution, after this decalcification took place in 7% nitric acid solution; dehydration was managed in the ascending concentration solution; the veneers manufactured on the rotational microtome were examined by a light microscope; the preparations established in the paraffin were painted with hematoxylin-eosin.

X-ray examination (control group): According to the data of the X-ray examination over the materials taken on the third day of the operation no regeneration process was stated: resorption of the bone edge in the defect area was mentioned; calcareous areas were revealed on the bone edges on the 30-th day; defect filling with cloud bone tissues was fixed on the 90-th day.

Hystological examination (control group): on the 3-rd day of modeling morphological changes increase was fixed in the defect area, characterizing for post trauma changes – hemorrhage and inflammatory reaction; the changes characterizing for the regeneration phase was stated on the 15-th day; growing of fiber-connecting tissues among the bone fragments was stated with wide areas of fiber-cartilaginous tissues; the cellular-fibrous tissues were revealed on the 30-th day with a large amount of capillary type blood vessels. In parallel with proliferation of the fibroblastic cellular components participating in the regeneration area their differentiation was also stated accompanied by expresses fibrosis. On the 90-th day form the operation on the newly formed bone regenerate peripheries bone tissue of cloud construction was created commencing plate bone constructions in some areas transferring to the bone area of the defect.

X-ray examination (main group): no sign of regeneration was stated on the third day of the operation; on the 15-th day the defect was filled with a layer with the light areas in the center; on the 30-th day further partial hardening of the bone excrescence; main hardening was stated in the peripheral; on the 90-th day the defect was fully filled with a newly formed bone tissue, which was influenced by compacting over the bone tissue in the vicinity – within the formed defect peripheral.

Histological examination (main group): on the third day from the operation, in the defect area the changes characterizing for the regeneration phase were increased, in medial part the osteoplastic material PORESORB-TCP granules were revealed; they performed the matrix for construction of newly created cells; on the 15-th day the periosteal part of the bone regeneration was less developed while intermediary part was more developed; in the area the bone tissue was better vasculized rather than in the control group, that is why it is differentiated in the osteogenous type. In the intermediary area the bone partitions were revealed; on the 30-th day the defect was filled with osteoplastic material, intensive proliferation and differentiation of the osteogenous cellular components took place; in the regeneration peripheral the defect locus connected with bone partitions and one or more layers of the surrounded osteoblasts were stated; the space among the osteoplastic materials micro-particles was characterized with ingrowth of cellular-fiber tissues rich in fibroplastic components was stated; on the 90-th day no border between the newly formed bone and the adjoining bone layer was stated; no osteoplastic materials` particle was fixed in the regeneration areas.

The analysis of the examination performed over the experimental materials showed that in the control group in samples taken at 90th day the defects were not completely restored. In the test group in samples taken at 90th day reparative regeneration is confirmed. This is stimulated by the factor that within the main group`s animals the defect regeneration process is supported with the osteoplastic material PORESORB-TCP.

Thus, the results of our studies indicate that application of the osteoplastic material PORESORB-TCP supports to acceleration of the regeneration process of area of the lower jaw body.

REFERENCES

1. Болонкин И.В. Костная пластика аутооттрансплантами при дентальной имплантации М.: Клиническая стоматология; 2010: 4.
2. Волков. А.В. Синтетические биоматериалы на основе полимеров органических кислот в тканевой инженерии. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2005; 2: 43-45.
3. Савельев В.И., Калинин А.В. Экспериментальная модель для сравнительной оценки костных алло-и аутооттрансплантатов, заготовленных разными способами. Биомедицинские технологии (Репродукция тканей и биопротезирование) 2001; 17: 436-505.
4. Abukawa H, Zhang W, Young CS, Asrican R, Vacanti JP, Kaban LB, Troulis MJ, Yelick PC. Reconstructing mandibular defects using autologous tissue-engineered tooth and bone constructs J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(2):335-47.

5. Dodson T.B. Third molars may double the risk of an angle fracture of the mandible. *Evid Based Dent* 2004; 5(3): 78.
6. Galler, Kerstin M.; D'Souza, Rena N. Tissue engineering approaches for regenerative dentistry. *Regenerative Medicine* 2011; 6(1): 111-124.
7. Komerik N, Karaduman AI. Mandibular fracture 2 weeks after third molar extraction. *Dent Traumatol.* 2006; 22: 53–55.
8. Tomoki N., Junichi W., Akiko E., Tomohiro T., Miki O., Haruhisa N., Gou Y., Tarou I., Tetsuhiko T., Koutaro M. A new method for alveolar bone repair using extracted teeth for the graft material. *Journal of Periodontology* 2010; 81(9): 1264-1272.
9. Turhani D., Cvikl B., Watzinger E., Weißenböck M., Yerit K., Thurnher D., Lauer G., Ewers R. In Vitro Growth and Differentiation of Osteoblast-Like Cells on Hydroxyapatite Ceramic Granule Calcified from Red Algae. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:793-799.
10. Yoshikawa H, Myoui A. Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics. *J Artif Organs.* 2005; 8: 131-136.

SUMMARY

USE OF OSTEOPLASTIC MATERIAL TO GUIDE BONE TISSUE REGENERATION DEFECT

Machavariani A., Mazmishvili K., Grdzeldze T., Menabde G., Amiranashvili I.

Ilia State University, Scientific Research Institute of Medicine, Tbilisi, Georgia

The goal of research was study of restoration processes in jaw-teeth bone defects by application of osteoplastic materials in the experiment.

The experiment was performed over 32 white (6-12 month old) rats; the animals were divided into 2 groups; 16 animals were enrolled in the first group; the section was performed in the edge of lower jaw; the lower jaw body was revealed. Under the effect of the dental drilling machine and the # 1 cooling mean by the fissure bohrium (distilled water) the defect of the dimension of 2x2 mm was created; the defect was washed by 0/9% saline to remove the bone sawdust; the wound was sutured tightly, in layers.

The second group of the experiment was staffed with 16 animals (main group); the similar bone defect of the size 2 x 2mm was created on the rat's jaw's body.

After washing of modeled defect we inserted osteopathic materials PORESORB-TCP crystals with the size of 0,6-1.0 mm the wound was sutured tightly, in layers. After the 3-rd, 15-th, 30-th and 90-th days from the date of operation there was performed X-ray and morphological examination over the animals in the control as well as the main group.

The analysis of the examination performed over the experimental materials showed that in the control group in samples taken at 90th day the defects were not completely restored. In the test group in samples taken at 90th day reparative regeneration is confirmed. This is stimulated by the factor that within the main group's animals the defect regeneration process is supported with the osteoplastic material PORESORB-TCP.

Keywords: osteoplastic material PORESORB-TCP, restoration processes.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ДЕФЕКТА КОСТНОЙ ТКАНИ

Мачавариани А.Н., Мазмишвили К.М., Грдзелидзе Т.М., Менабде Г.Т., Амيرانашвили И.Дж.

Государственный университет Ильи, Научно-исследовательский институт медицины, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось изучение процессов восстановления дефектов костной челюстно-зубной системы с применением остеопластических материалов в эксперименте.

Эксперимент был поставлен на 32 белых (6-12 месячных) лабораторных крысах с массой тела 200-300 гр. Животные были подразделены на две группы по 16 особей в каждой. Крысам I группы разрез был произведен по краю нижней челюсти, тело нижней челюсти

было обнажено. С помощью бормашины и фистульного бора, под охлаждением (дистиллированная вода) был создан дефект размером 2x2 мм, который, с целью удаления костного напыления, был промыт 0,9% физиологическим раствором. Рана была зашита послойно, наглухо.

На поверхности челюсти крыс II экспериментальной группы был создан аналогичный костный дефект, размерами 2x2 мм. В моделированный дефект были

помещены кристаллы остеопластического материала PORESORB-TCP размерами 0,6-1,0 мм. Рана была зашита наглухо, послойно.

После операции, по истечении 3, 15, 30 и 90 дней животным обеих групп проведено рентгенологическое и морфологическое исследование.

Анализ результатов морфологического исследования экспериментального материала выявил, что на 90 день эксперимента у животных контрольной группы дефект не был полностью восстановлен, а у животных основной группы в материале, забранном на 90 день эксперимента, выявлена репаративная регенерация костной ткани, чему способствовало применение у них остеопластического материала PORESORB-TCP.

რეზიუმე

ძვლოვანი დეფექტის მიმართული რეგენერაცია ოსტეოპლასტიური მასალის გამოყენებით

ა. მაჭავარიანი, კ. მაზმიშვილი, თ. გრძელიძე, გ. მენაბდე, ი. ამირანაშვილი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი,
მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყბა-კბილთა სისტემის ძვლოვანი დეფექტების ოსტეოპლასტიური მასალით აღდგენითი პროცესების შესწავლა ექსპერიმენტში.

ექსპერიმენტი ჩატარდა 32 თეთრ (6-12 თვემდე) ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე. ცხოველები დაიყო 2 ჯგუფად. (16 ცხოველი თითოეულ ჯგუფში). პირველი ჯგუფის ცხოველებს განაკვეთი გაუტარდა ქვედა ყბის კიდეზე, გაშიშვლდა ქვედა ყბის სხეული, ბორმანქანისა და ფისურული ბორის საშუალებით გაგრილების ქვეშ (გამოსდილი წყალი) და შეიქმნა დეფექტი ზომით 2x2 მმ. დეფექტი გამოირეცხა 0,9% ფიზიოლოგიური ხსნარით, ძვლოვანი ნაქლების მოცილების მიზნით. ჭრილობა გაიკერა ყრუდ, შრეობრივად.

ექსპერიმენტის მეორე ჯგუფის ვირთაგვის ყბის სხეულზე შეიქმნა ანალოგიური ძვლოვანი დეფექტი ზომით 2x2 მმ. მოდელირებულ დე-

ფექტში მოთავსდა ოსტეოპლასტიური მასალის PORESORB-TCP კრისტალები ზომით 0.6-1.0 მმ. ჭრილობა გაიკერა ყრუდ, შრეობრივად. ოპერაციიდან მე-3 მე-15, 30-ე და 90-ე დღის შემდეგ, როგორც საკონტროლო, ასევე ძირითადი ჯგუფის ცხოველებს ჩაუტარდათ რენტგენოლოგიური და მორფოლოგიური გამოკვლევა.

ექსპერიმენტულ მასალაში ჩატარებული მორფოლოგიური გამოკვლევების შედეგების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში 90-ე დღეს აღებულ მასალაში დეფექტი სრულად არ იყო აღდგენილი, ხოლო ძირითადი ჯგუფის ცხოველებში 90-ე დღეს აღებულ მასალაში დასტურდება ძვლოვანი ქსოვილის რეპარაციული რეგენერაცია, რაც განპირობებულია იმით, რომ ძირითადი ჯგუფის ცხოველებში დეფექტის რეგენერაციის პროცესს ხელს უწყობს ოსტეოპლასტიური მასალა PORESORB-TCP-ის გამოყენება.

НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ШЕКИ-ЗАКАТАЛЬСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ АЗЕРБАЙДЖАНА

Ватанха С.С.

Национальный центр онкологии, Азербайджан, Баку

Ежегодно в мире регистрируется около 10 млн. новых случаев онкологических заболеваний и более 6,2 млн. человек умирает от рака [2]. По данным Miller M в 2000 г. доля пожилых и преклонного возраста людей составляла приблизительно 14% в мировом сообществе, а к 2050 году это число может составить 25% и более [9]. Ссылаясь на прогноз ВОЗ, увеличение народонаселения и старение человеческой популяции может стать причиной роста онкологических заболеваний к 2020 году до 15 млн. и 10 млн. смертельных исходов [10]. Рак молочной железы остается актуальной проблемой современной клинической медицины. Известно, что риск развития рака молочной железы у женщин нарастает с возрастом. Около 77% случаев рака молочной железы у женщин выявляется после 50 лет на момент установления диагноза, а в 0,3% случаев - у женщин моложе 30 лет [6]. Рак молочной железы – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у женщин в западных странах. Среди диагностируемых злокачественных опухолей рак молочной железы составляет 26,0%, на втором месте – рак легкого (15,0%), на третьем – рак толстой кишки (11%) [5].

Высокая заболеваемость раком молочной железы и продолжающийся рост диктует необходимость постоянного изучения эпидемиологических данных в отдельных странах и проведения сравнительной оценки этих данных. В странах СНГ за последнее десятилетие повышение заболеваемости раком молочной железы остается, в среднем, в пределах 38-42% на 100 000 женского населения [4]. В США и в Европе риск заболевания раком молочной железы в 6-10 раз выше, чем в Азиатских странах [7,8]. В Европе эпидемиологические показатели указывают на высокую заболеваемость в Швеции - 129,5% на 100 000 населения, Италии - 108,6% на 100 000, Норвегии - 106,8% на 100 000, Германии - 42,7% на 100 000 [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Шеки-Закаतालском экономическом регионе Азербайджанской Республики.

Материал и методы. Данный регион расположен в северо-западной части республики и включает в себя 6 административно-территориальных районов: Балакент, Закатала, Гах, Шеки, Огуз и Габала.

Площадь территории региона составляет 8,96% (10,3% от общей территории республики), плотность населения - 64 чел/км². Численность населения составляет 575,300, из них 289,500 - лица женского пола.

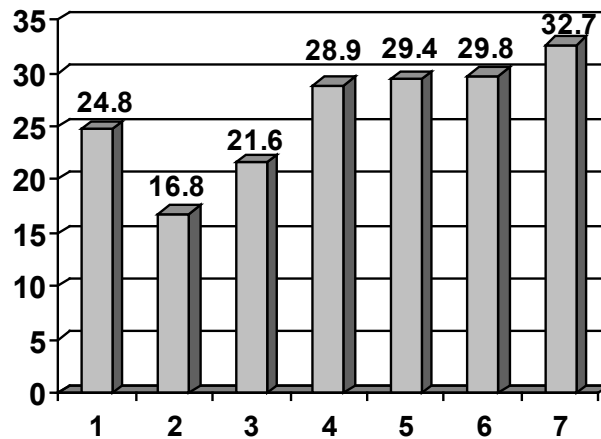
В настоящем исследовании были рассчитаны показатели экстенсивности, интенсивности, общий коэффициент смертности, летальность, показатель пораженности, 5-летняя выживаемость по методике, предложенной ВОЗ [10]. Полученные материалы были взяты из Управления Информации и Статистики МЗ Азербайджанской Республики за 2010 г., согласно утвержденной статистической форме отчетности «форма №7». В исследовании были использованы статистические материалы заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике за 2010 год.

Результаты и их обсуждение. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в регионе у лиц женского пола рак молочной железы занимает первое место, экстенсивный показатель которого составляет 27,5%. Следует отметить, что в Шекинском районе данный показатель наиболее низкий (19,7%), в то время как в Закаतालском районе наиболее высокий (33,9%) (таблица 1).

Таблица 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола в Шеки-Закаतालском регионе

Нозологии	Абсолютное количество первичных больных	%
Рак молочной железы	72	27,5
Рак шейки матки	17	6,5
Рак тела матки	9	3,4
Рак яичника	17	6,5

Данная закономерность была отмечена и при изучении показателя заболеваемости (график).



1 - Шеки-Закатальский регион; 2 - Шеки; 3 - Балакенд; 4 - Гах; 5 - Огуз; 6 - Габала; 7 - Закатала

График. Показатель заболеваемости раком молочной железы в Шеки-Закатальском регионе

Известно, что пораженность какой-либо болезнью - это число случаев болезни в той или иной популяции в определенный момент времени. Поскольку на показатели пораженности влияет слишком много факторов, не имеющих отношения к причинам возникновения болезней, исследования пораженности обычно не позволяют сделать обоснованные выводы о причинно-следственных связях. Однако данный показатель представляет особую ценность при определении потребностей в медико-санитарной помощи и планировании служб здравоохранения.

Результаты проведенных исследований позволили установить высокий уровень пораженности в Шекинском районе 205,9 на 100 тыс. и сравнительно низкий уровень в Огузском районе (102,9 на 100 000). Величина

регионального показателя составила 157,9 на 100 тыс. населения.

Часто эпидемиологические исследования начинают с изучения состояния здоровья той или иной популяции, с анализа систематически собираемой информации. Во многих странах факт и причину смерти регистрируют в стандартном свидетельстве о смерти. Естественно, эти данные не свободны от различного рода ошибок, однако, с точки зрения эпидемиологической перспективы часто служат ценнейшим источником информации о тенденциях изменении состояния здоровья популяции.

Исходя из вышеизложенного, нами рассчитан общий коэффициент смертности и показатель летальности, который служит критерием тяжести болезни (таблица 2).

Таблица 2. Показатели летальности и общий коэффициент смертности в Шеки-Закатальском регионе за 2010 г.

Районы	Общий коэффициент смертности на 100 тыс. населения	Летальность в %
Балакенд	8,6	10,0
Закатала	29,5	20,0
Гах	14,4	16,7
Шеки	13,7	14,3
Огуз	14,7	16,7
Габала	8,5	25,0
Регион	15,5	13,9

Данные таблицы 2 указывают на высокий уровень смертности в Закатальском районе, величина которого превысила общерегиональный показатель в 1,9 раза (29,5 против 15,5 на 100 тыс. соответственно).

Показатель летальности по регионам относительно не высокий, за исключением Габалинского района – 25,0% и варьирует в пределах от 10,0% до 20,0%.

Анализируя данные 5-летней выживаемости больных раком молочной железы в регионе, следует указать на достаточно высокий его показатель. Наиболее высокий показатель 5-летней выживаемости отмечен в Закатальском районе (71,4%). Далее в порядке убывания расположились нижеследующие административные районы: Балакенд – 50,0%; Гах – 48,6%; Шеки – 44,4%; Огуз – 38,1%; Габала – 35,2%. Величина общерегионального показателя составила 49,1% (таблица 3).

Таблица 3. Показатели 5-летней выживаемости у больных раком молочной железы в Шеки-Закатальском регионе за 2010 г.

Районы	Количество больных, состоящих на учете		
	Общее количество	РМЖ	Свыше 5 лет
Балакенд	145	60	30
Закатала	253	90	65
Гах	114	35	17
Шеки	597	180	80
Огуз	65	21	8
Габала	179	71	25
Регион	1353	457	225

Выводы:

1. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц женского пола рак молочной железы занимает 1 место, экстенсивный показатель которого составил 27,5%.
2. Показатель заболеваемости раком молочной железы в регионе относительно не высок и по величине интенсивного показателя составил 24,8% на 100 тыс., а по величине показателя пораженности – 157,9 на 100 тыс.
3. Величина летальности низка и составляет 13,9%, а общий коэффициент смертности 15,5% на 100 тыс.
4. Пятилетняя выживаемость достаточно высока и составила 49,1%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биглхол Р., Бокита Р., Кьелстром Т. Основы эпидемиологии. Женева: ВОЗ; 1994: 22,28,31.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М.: 2004; 183.
3. Жовкар В.К., Морару Л.В. Некоторые эпидемиологические аспекты рака молочной железы в Республике Молдова. IV съезд онкологов и радиологов стран СНГ, 28.09.2006-01.10.2006. Баку: 62-66.
4. Тюлядин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. Практическая онкология 2004: 73-85.
5. Чен У.И., Уордли Э., Рид М. Рак молочной железы. Элсивер: 2009; 7.
6. Fisher B. et.al. Endometrial cancer in tamoxifentreated breast cancer patients: Finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. J. Natl.Cancer Inst 1998; 86: 1371-1388.
7. Ghilezan N. Asistenta Oncologica prezent Şi Viitor. Radioterapie and Oncologie Medicala 2000; 1: 28-31.
8. Kennedy B.J. Medical Oncology Jts. Origin. Evolution Current Status and Future. Cancer 2009; 85(1): 1-8.
9. Miller M. Cancer Incidence Trends Differ Between Europe, United States. Journal of the National Cancer Institute 2001; 93(19): 1444-1445.
10. Smith R.A., Cokkinides V., Eyre H.J. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer. Cancer J Clin 2006; 56 (1): 232-241.

SUMMARY

SOME EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF BREAST CANCER IN SHEKI-ZAGATALA ECONOMIC REGION OF AZERBAIJAN

Vatanha S.

The National Cancer Center, Baku, Azerbaijan

Studied epidemiological aspects of breast cancer in the Sheki-Zagatala region of the republic with the establishment of the coefficient of extensity, intensity, total mortality, mortality rate, index of infestation, the 5-year survival. Found high levels of breast cancer in Zakatala region (32,7), exceeding 1,3 times the region-wide (24,8). The lowest recorded in Sheki region (16,0). The magnitude of the coefficient of mortality high level recorded in the Gabala region, a region-wide rate exceeding 1,8 times (13,5%). It should be noted the high level of infestation rate in Sheki region (205,5), more than a region-wide by 1.3-fold (157,9).

Key words: breast cancer, extensity, intensity, mortality rate, index of infestation, the 5-year Survival.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ШЕКИ-ЗАКАТАЛЬСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ АЗЕРБАЙДЖАНА

Ватанха С.С.

Национальный центр онкологии, Азербайджан, Баку

Изучены эпидемиологические аспекты рака молочной железы в Шеки-Закатальском регионе республики с установлением коэффициента экстенсивности, интенсивности, общего коэффициента смертности, летальности, показателя пораженности, 5-летней выживаемости за 2010 г. Установлен высокий уровень

заболеваемости раком молочной железы в Закатальском районе (32,7), превышающий общерегиональный в 1,3 раза (24,8), наиболее низкий - в Шекинском районе (16,0). По величине коэффициента летальности высокий уровень отмечен в Габалинском

районе (13,5%), превышающий общерегиональный показатель в 1,8 раза. Следует отметить на высокий уровень показателя пораженности в Шекинском районе (205,5), превышающий общерегиональный в 1,3 раза (157,9).

რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ზოგიერთი ეპიდემიოლოგიური ასპექტები აზერბაიჯანის შეკი-ზაქათალას რეგიონში

ს. ვატანსა

ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

შესწავლილია სარძევე ჯირკვლის კიბოს გავრცელება აზერბაიჯანის შეკი-ზაქათალას რეგიონში. დადგენილია ზაქათალას რეგიონში ძუძუს კიბოთი დაავადების მაღალი კოეფიციენტი (32,7), რომელიც საერთო რეგიონალურ მაჩვენებელს აღემატება 1,3 ჯერ. შედარებით უფრო დაბალი მაჩვენებელი აღმოჩნდა შეკინის რაიონში

(16,0). რაც შეეხება ლეტალობის კოეფიციენტს, იგი საკმაოდ მაღალი აღმოჩნდა გაბალინის რაიონში (13,5%), 1,8 ჯერ მეტი საერთო რეგიონალურ მაჩვენებელზე. გავრცელების განსაკუთრებით მაღალი მაჩვენებელი დარეგისტრირდა შეკინის რაიონში (205,5), რაც საერთო რეგიონალურზე 1,3 უფრო მაღალია (157,9).

* * *