

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 5 (206) Май 2012

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 5 (206) 2012**

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,  
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, 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](http://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](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto: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, 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, 5<sup>th</sup> 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](http://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](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.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](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 დაეიცვათ 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. რენტგენოგრამების 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 ფხიხლებში 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:

<b>Арчвадзе Б.К., Тедорадзе В.О., Цхелашвили Л.О., Беришвили К.Л.</b> ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ.....	7
<b>Nakashidze I., Diasamidze A., Nagervadze M.</b> FREQUENCIES OF ERYTHROCYTE BLOOD GROUPS ALLELES AND HAPLOTYPES IN WOMEN WITH BENIGN TUMORS OF THE UTERUS .....	11
<b>Todua F., Chedia S.</b> DIFFERENTIATION BETWEEN BENIGN AND MALIGNANT MENINGIOMAS USING DIFFUSION AND PERFUSION MR IMAGING .....	16
<b>Bülent Eren, Nursel Türkmen, Ümit Naci Gündoğmuş</b> DELAYED SPLEEN RUPTURE AFTER BLUNT ABDOMINAL TRAUMA (CASE REPORT) .....	22
<b>Цагарели З.Г., Шиш尼亚швили Т.Э., Гогиашвили Л.Е., Квачадзе Т.И., Химшняшвили Н.Б.</b> УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И КОЛЛАГЕНА IV ТИПА В СЛИЗИСТОЙ ДЕСНЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПАРОДОНТИТА В ПРЕ- И ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДАХ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ .....	25
<b>Шиш尼亚швили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Суладзе Н.Н., Кобахидзе К.А.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭКОЛОГИЧЕСКИМИ РИСК-ФАКТОРАМИ И ИНТЕНСИВНОСТЬЮ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА .....	30
<b>Devdariani T., Chibalashvili N., Tushishvili M., Gogberashvili K., Kevanishvili Z.</b> CYTOMEGALOVIRUS BEARING IN CHILDREN WITH SENSORINEURAL HEARING LOSSES .....	33
<b>Matiashvili K., Manjavidze N., Ghonghadze T.</b> INFLUENCE OF FERROTHERAPY ON PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF CHILDREN OF YEARLY AGE WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA .....	38
<b>Мамедов М.К., Алиева Ш.Н.</b> ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С, У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В БАКУ .....	41
<b>Джндоян З.Т., Мартиросян Н.Г.</b> РОЛЬ ИЛ-6 И АЛЬДОСТЕРОНА В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	44
<b>Bülent Eren, Nursel Türkmen, Zerrin Erkol</b> BILATERAL LONG STYLOID PROCESS DETECTED AT AUTOPSY (CASE REPORT) .....	49
<b>Gvinianidze K., Tsereteli D.</b> TOBACCO SMOKING ATTRIBUTABLE MORTALITY AND YEARS OF POTENTIAL LIFE LOST IN GEORGIA .....	52

<b>Gvinianidze K., Bakhturidze G., Magradze G.</b> STUDY OF IMPLEMENTATION LEVEL OF TOBACCO RESTRICTION POLICY IN CAFES AND RESTAURANTS OF GEORGIA .....	57
<b>Moskalenko R., Tatsenko N., Romanyuk A., Perelomova O., Moskalenko Yu.</b> MEDICAL DISCOURSE IN PATHOLOGICAL ANATOMY.....	63
<b>Каландаришвили Э.Л., Букия Р.Д., Тактакишвили А.Д., Чичинадзе Г.В., Харебава И.Г.</b> ПОСТНАТАЛЬНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ) .....	67
<b>Barnabishvili N., Topuria T., Gamtsemlidze P., Topuria M.</b> DIFFERENT ASPECTS OF VIRUS PERSISTENCE (REVIEW).....	73

НАУКА

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ**

**Арчвадзе Б.К., Тедорадзе В.О., Цхелашвили Л.О., Беришвили К.Л.**

*Марнеульская региональная больница, Грузия*

Число заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих протоков постоянно растет, что, по мнению ученых, связано с продолжительностью жизни людей [17], поэтому большой «удельный» вес осложненных форм данной патологии приходится на пожилую и старческий возраст [13]. Летальность при этом достигает до 15% [1,4,13].

Особые трудности вызывает лечение больных, у которых имеется длительно протекающая желтуха холедохолитиаз, стриктуры и свищи желчных протоков, портальная гипертензия. Стриктура желчевыводящих протоков, помимо того, что является следствием длительно протекающего воспалительного процесса гепато-холедоха, нередко развивается после холецистэктомии ввиду необоснованной холедохотомии и технических погрешностей при проведении внутреннего и наружного дренирования желчевыводящих протоков [3,11,19].

Из вышеизложенного явствует, что хирургическое лечение осложненных форм заболевания желчного пузыря и желчевыводящих протоков весьма актуально и решение данной проблемы, кроме хирургических методов, требует разработки новых тактических и технических подходов и их реализации.

Целью исследования явилось исследование результатов хирургического лечения патологий желчного пузыря и желчевыводящих протоков по материалам Марнеульской региональной больницы, определение оптимальных методов декомпрессии и дренирования желчевыводящих протоков после холецистэктомии; стриктуры, компрессии, обтурации и воспалений холедоха.

*Тактические подходы хирургического лечения особо осложненных форм заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих протоков.*

При лечении особо осложненных форм заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих протоков требуются различные тактические подходы, касающиеся методов обследования, интраоперационной диагностики, определения оптимальных и безопасных методов операции и обезболивания. При этом необходимо руководствоваться общепризнанными и апробированными способами, выработанными хирургами за многие годы.

При остром холецистите мы, как и многие хирурги, придерживаемся активной оперативной тактики. Все необходимые исследования выполняются в течение 24 часов с момента поступления больного в стационар. При наличии перитонита этот процесс сокращается в несколько раз [6,18,20].

Одним из сложных дискуссионных вопросов является определение показаний наружного дренирования. Перед определением показаний холедохотомии необходима тщательная ревизия двенадцатиперстно-печеночной связки с учетом данных дополнительного исследования.

Нами, как и многими хирургами [9,10], широко используется интраоперационная холангиография, несмотря на то, что она несколько удлиняет ход операции, и процент диагностических ошибок достигает 15-20%. Показанием холедохотомии является наличие конкрементов и расширение холедоха свыше 10 мм.

При желтухе в анамнезе и во время операции холедохотомия не всегда показана, так как нередко причиной желтухи является перивезикальный абсцесс, лимфадениты и различные формы острого панкреатита. В случае, когда механическая желтуха имеет опухолевую природу необходимо осуществить декомпрессию желчевыводящих протоков [14], при этом, учитывая возможные диагностические ошибки, желательнее выбрать наиболее приемлемый способ внутреннего дренирования.

Наружное дренирование желчевыводящих протоков является одной из составных частей операции при гнойном холангите. Если гнойный холангит не сочетается с другими осложнениями, мы, в отличие от других авторов [7,15], предпочитаем дренирование холедоха через пузырный проток, исходя из того, что при холангите холедохотомия с введением дренажа может привести к деформации и стриктуре холедоха.

Одним из спорных вопросов при лечении желчекаменной болезни является определение показаний к наложению билиодигестивных анастомозов. В этом вопросе мнения хирургов расходятся.

Некоторые хирурги [7,10] признают только два четких показания – стеноз общего желчного протока и индуративный панкреатит; другие - определяют более широкие показания: расширение холедоха, стеноз дуоденального соска, гнойный холангит и др. [7,11]. Среди указанных патологий дренирование холедоха при гнойном холангите желателно проводить через пузырный проток, если это, как уже сказано выше, не сочетается с холедохолитиазом. В случае рецидива холедохолитиаза считаем необходимым проведение внутреннего дренирования.

Что касается холецистопанкреатита в сочетании с холедохолитиазом, с учетом патогенеза заболевания, выбираем способ внутреннего или наружного дренирования холедоха. При стриктуре фатерова соска, в первую очередь, необходимо исключить или подтвердить опухолевый генез стриктуры и затем принять решение о способе ее устранения. При хроническом процессе приоритетным являются эндоскопические методы операций.

Как многие хирурги [5,12,19], мы часто применяем холедоходуоденостомию, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Осложнения от этой операции, по данным некоторых исследователей [3], преувеличены. Мы также широко пользуемся операцией холедохозюностомии при разных патологиях гепатохоледоха, а также при их повреждениях. В таких случаях необходимо сформировать достаточно широкий - 2,5-3,0 см анастомоз, рассасывающимся односторонним швом.

Весьма редким, однако одним из основных и грозных осложнений реконструктивных и восстановительных операций на желчевыводящих путях является несостоятельность швов анастомоза. В таких случаях для предупреждения стекания желчи в брюшную полость, мы всегда закрываем правый боковой канал живота, подшивая брыжейку печеночного угла толстой кишки на паристальную брюшину стенки живота и дренируем подпеченочное пространство.

**Материал и методы.** С 1990 по 2008 гг. с особо осложненными формами заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих протоков на лечении в клинике находился 191 больной, из них 70 мужчин и 121 женщина. Возраст больных колебался в пределах от 19 до 82 лет, средний возраст - 44±8 лет. Все операции произведены под эндотрахеальным наркозом. Среди оперированных у 100 больных диагностирована механическая желтуха, холедохолитиаз. С острым холецистопанкреатитом оперировано 38 больных, с постхолецистическим синдромом - 46 и синдромом Миризи – 8 больных.

Из 100 больных механической желтухой с холедохолитиазом у 33 холецистэктомия сочеталась с наружным дренированием холедоха через пузырный проток после восстановления целостности холедоха. У 35 больных

выполнена холедоходуоденостомия с дренированием холедоха через пузырный проток, у 15 больных выполнена холедоходуоденостомия с подведением назогастрального зонда к анастомозу. У 7 больных выполнена холедохозюностомия с наружным дренированием холедоха через проксимальную часть выключенной петли. У 5 из них был гнойный холангит. 10 больным выполнена папилосфинктеротомия с помощью эндоскопической техники. Последний метод мы считаем современным, безопасным, наиболее приемлемым для больного.

С острым холецистопанкреатитом прооперированы 38 больных, из них холецистэктомия и дренирование холедоха через пузырный проток выполнены 20 больным, дренирование холедоха на керовском дренаже произведено 6 больным. 8 больным, у которых острый панкреатит сочетался с холедохолитиазом и стриктурой ретродуоденальной части холедоха, холедоходуоденостомия дополнена наружным дренированием холедоха через назогастральный зонд. У 4 больных с холецистопанкреатитом, холедохолитиазом, гнойным холангитом и стриктурой дистальной части холедоха выполнена холедохозюностомия на выключенной петле с наружным дренированием гепатохоледоха дренажом, который был введен в холедох через проксимальную часть выключенной петли.

С постхолецистическим синдромом прооперированы 46 больных. Среди них холедохолитиаз сочетался с механической желтухой у 26 больных. Им выполнена операция холедохозюностомия на выключенной петле с наружным дренированием холедоха через проксимальную часть выключенной петли. У двух больных найдена часть желчного пузыря с конкрементами и у одного - длинный и расширенный пузырный проток. По поводу наружных желчных свищей оперировано 17 больных. Восстановление холедоха на керовском дренаже удалось в 4 случаях. В остальных случаях произведены: холедохозюностомия – 5, холангиозюностомия по Хобереру – 5. При выполнении этих операций в 6 случаях произведено наружное дренирование через сменный транспеченочный дренаж. Максимальный срок оставления дренажа в анастомозе составлял 1,5 года, минимальный – 2 месяца. Повторно прооперировано 3 больных, один - дважды, второй – трижды, третий – четырежды. Причиной повторных операций были стриктуры анастомоза после операций.

С синдромом Миризи прооперировано 8 больных. У 4 из них отмечались желчнопузырнохоледоховые свищи - холедохолитиаз. Им удалось восстановить холедох на керовском дренаже. У остальных больных со стриктурой холедоха выполнена холедохозюностомия на выключенной петле с дренированием холедоха через проксимальный конец выключенной петли.

**Результаты и их обсуждение.** С диагнозом осложненной формы заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих внепеченочных протоков выполнена 191 операция, что составляет 10,6% из всех оперированных в клинике больных (1800) по поводу других форм заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих протоков.

После холецистэктомии, с целью декомпрессии холедоха, в 58 случаях применено только наружное дренирование. Из них в 52 случаях дренажом по Пиковскому, а у 6 больных – на керовском дренаже.

Холедоходуоденостомия применялась нами 60 раз. При холедоходуоденостомии мы почти всегда мобилизуем двенадцатиперстную кишку по Кохеру. Во всех случаях это вмешательство сочеталось с наружным дренированием: в 35 случаях через пузырный проток, а в остальных случаях – дренажом или назогастральным зондом в соустье.

Холедоходуоденостомию хирурги часто применяют у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями как более щадящую, чем холедохоэностомия, операцию. Что касается вышеописанного наружного дренирования, его применение решает следующие важные задачи:

1. Предупреждение несостоятельности швов анастомоза;
2. Уменьшение развития стриктуры соустья и вероятности внутрипротоковой компрессии желчи в раннем послеоперационном периоде.

Что касается внутреннего дренирования гепатохоледоха на выключенной Ру петле, в трех случаях у больных развился синдром «низкого отведения желчи». Этот метод применен в 59 случаях и всегда сочетался с наружным дренированием и только через проксимальную часть выключенной петли, что позволяет длительно оставлять дренаж в гепатохоледохе. В 8 случаях целостность холедоха восстановлена на керовском дренаже.

Послеоперационный период протекал тяжело у пожилых больных с серьезными проблемами со стороны сердца и легких. Имели место следующие осложнения: послеоперационная пневмония – 3, обострение хронического бронхита – 3, инфаркт миокарда – 1, кровотечение из желудка – 3, несостоятельность холедоходуоденостомы – 1, несостоятельность Ру петли – 1, острый панкреатит – 4, непроходимость кишечника – 2; всего 18 (9,4%) осложнений. В послеоперационном периоде умерли 8 больных. 3 – от печеночно-почечной недостаточности, 2 – от легочно-сердечной, 2 – от острого панкреатита и 1 – от кровотечения из желудка. Летальность составила 4,2%.

Анализ вышеприведенных данных позволяет сформулировать наиболее значимые выводы:

1. При лечении осложненных форм заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих протоков требуются неординарные хирургические подходы, при которых должны быть учтены характер и тяжесть осложнения, возраст больных и сопутствующие заболевания.
2. При патологиях желчевыводящих протоков дренирование с целью их декомпрессии считаем основным этапом операции; холедохотомию желательнее выполнять при абсолютных показаниях.
3. При выполнении билиодигестивных анастомозов для профилактики несостоятельности швов, желательнее эти вмешательства дополнять наружным дренированием желчевыводящих путей.
4. Применяя вышеизложенную тактику при лечении осложненных форм заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих протоков, удалось снизить послеоперационную летальность до 4,2%, что значительно меньше, чем в публикуемых материалах последнего времени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Б.А., Муслимов Г.Р. и др. Прогностические факторы, влияющие на результаты лечения послеоперационных стриктур и повреждений магистральных желчных протоков. Хирургия 2010; 12: 44-47.
2. Алиев С.А. Особенности клиники и тактики хирургического лечения острого холецистита у больных старческого возраста. Хирургия 1998; 4: 25-27.
3. Бабаджанов А.Г., Быков А.В., Зюбина Е.Н. и др. Эволюция подходов хирургического лечения осложненного холецистита. Хирургия 2005; 1: 41-47.
4. Глюшков Н.И., Мосягин В.Б., Верховский В.С. и др. Миниинвазивные вмешательства в лечении желчекаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста. Хирургия 2010; 10: 53-55.
5. Галперин Э.И., Волкова Я.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. М.: 1988; 210.
6. Георгдзе А.К., Карпов В.И. Выбор сроков оперативного лечения при остром холецистите. Хирургия 1989; 2: 97-101.
7. Ерюхин И.А., Тедоев А.М., Гулуа Ф.И. Супродуоденальная ХДС при осложненных формах холецистита у людей пожилого и старческого возраста. Вестник хирургии 1986; 6: 39-73.
8. Земков В.С., Шор-Чудновский М.Е. Об обязательности рентгенологического контроля полноты удаления конкрементов во время операции Клиническая хирургия 1985; 9: 52-54.
9. Караванов Г.Г., Павловский М.П., Орлов Г.Л. Диагностика и тактика при доброкачественных заболеваниях желчевыводящих путей. Хирургия желчных путей. М.: 1977; 30-32.
10. Краковский А.И. Выбор декомпрессивных операций при нарушении билиарной проходимости доброкачественной этиологии. Хирургия 1982; 1: 4-9.

11. Кукош М.В. Внутреннее дренирование желчевыводящих путей при остром холецистите. Вестник хирургии 1987; 4: 19-22.
12. Лабия А.И., Багмен Н.Н., Ритникова Н.И. и др. Результаты хирургического лечения доброкачественных стриктур внепеченочных желчных протоков. Хирургия 2007; 6: 26-29.
13. Магдиев Т.Ш., Кузнецов В.Д. Факторы риска при хирургическом лечении острого холецистита. Вестник хирургии 1988; 1: 42-46.
14. Назаров Ф.Г., Икрамов А.И., Акбаров М.М. и др. Диагностика и тактика хирургического лечения больных опухолями проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков. Хирургия 2010; 6:36-39.
15. Нихинсон Р.А., Хоменко В.В. Холедохотомия и методы ее завершения. Хирургия 1986; 2: 35-39.
16. Родионов Б.В., Могучев В.М., Прикупец В.Л. и др. Диагностика и лечебная тактика при деструктивном холецистите у больных пожилого и старческого возраста. Вестник хирургии 1989; 1:110-113.
17. Шапошников Ю.Т., Решетников Е.А. Сравнительная оценка отдаленных результатов дренирующих операций на внепеченочных желчных протоках. Хирургия 1982; 6: 40-44.
18. Шапошников Ю.Т., Решетников Е.А. Особенности клинического течения и принципы хирургического лечения острого холецистита. Хирургия 1983; 1: 61-66.
19. Archer S.B., Brown Q.F. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. Results of a national survey. Ann. Surg. 2001; 234(4): 2001-2007.
20. Suten I., Sqare M., Popovici Ch. et al. Probleme de diagnostic si traetment in colestitile acute. Chirurgia 1984; 33(4): 241-248.
21. Reus F., Werner J. M., Gooszen H. G. et al. Randomized clinical trial of small-incision and laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic cholecistolitis. Primary and clinical outcomes. Arch. Surg. 2008; 143(4): 371-377.

## SUMMARY

### SURGICAL TREATMENT OF PARTICULARLY COMPLICATED FORMS OF GALL-BLADDER AND ANHEPATIC BILE-DUCT DISEASES

**Archvadze B., Tedoradze V., Tsekhelashvili L., Berishvili K.**

*Marneuli Regional Hospital, Georgia*

The authors offer analysis of surgical treatment methods of patients suffering from complicated forms of gall-bladder and anhepatic bile-excreting ducts' diseases. In elaborating tactics for treatment of the above-mentioned pathology the presently existing technical and tactical approaches are considered and the most acceptable for receiving favourable results are chosen. In implementing the operation the

authors gave utmost attention to the choice of the method of bile-duct drainage depending on the severity of the disease, the age and the concomitant diseases.

Taking into consideration application of the most approved and effective methods of treatment of complicated forms of gall-bladder and bile-duct diseases, 191 patients were operated within the period of 1990-2008 years. The operation cholecystectomy together with drainage of the choledochus was carried out in 64 cases, choledochoduodenostomy – in 54 cases, choledochojejunostomy – in 59 cases, reconstruction of the choledochus over a T-tube Kerr's drainage – in 8 cases. The portion of the gall-duct retained after the first operation was removed to 3 patients. There were 18 (9,4%) cases of complications in post-operation period, 8 patients died, lethality was 4,2%.

**Keywords:** bile-duct; choledochoduodenostomy; choledochojejunostomy; T-tube Kerr's drainage; anhepatic bile-excreting ducts.

## РЕЗЮМЕ

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

**Арчвадзе Б.К., Тедорадзе В.О., Цехелашвили Л.О., Беришвили К.Л.**

*Марнеульская региональная больница, Грузия*

Проведен анализ методов хирургического лечения больных с осложненными формами заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих внепеченочных протоков. При разработке тактики лечения данной патологии рассмотрены ныне существующие технические и тактические методы хирургического лечения с целью оценки их эффективности. При выполнении операции особое внимание обращается на выбор метода дренирования желчного протока в зависимости от тяжести, возраста и сопутствующих заболеваний.

С учетом применения наиболее апробированных и результативных методов в лечении осложненных форм желчного пузыря и желчевыводящих протоков за 1990-2008 гг. прооперирован 191 больной. Выполнена холецистэктомия с дренированием холедоха у 64, холедоходуоденостомия – у 54, холедохозюностомия – у 59, восстановление холедоха на керовском дренаже у 8 больных. У 3 больных удалена часть желчного пузыря, оставленного после первой операции. В послеоперационном периоде имелось 18 (9,4%) осложнений, умерли 8 больных, летальность составила 4,2%.



same time, the same amount of the healthy donors blood was taken and were used as a screening group. Blood samples were collected by finger puncture. The material was supplied by the Adjara Oncology Centre, and the experiment was conducted in the Laboratory of immunogenetics of Shota Rustaveli State University. Immunoserological methods were used in the process of research. the following specific test systems were used: anti-AB, -B, -A, -D, C, -c, -E and -e (Gemostandart Ltd., Moscow). The obtained results were statistically processed. The ABO system gene alleles' frequency was computed by the formula proposed by F. Bernstein and used in investigation of three-allele genetic systems. The frequency of the 0, A and B genes in the given case were indicated by the letters r, p and q:  $r = \sqrt{O}$ ;  $p = 1 - \sqrt{A + O}$ ;  $q = 1 - \sqrt{B + O}$ . Where, 0, A and B – 0(I), A(II) and B(III) is the ratio of the group carrier people in relation to the total number of the subjects of the study. The frequencies of the Rh-system genes and haploid types was computed by using the following formulas:

$$D = 1 - \sqrt{dd} ;$$

$$C = 1 - \sqrt{cc} ;$$

$$E = 1 - \sqrt{ee} ;$$

$$c = 1 - \sqrt{CC} ;$$

$$e = 1 - \sqrt{EE} ;$$

where, D, C, E, c and e is the number of the gene-carrying

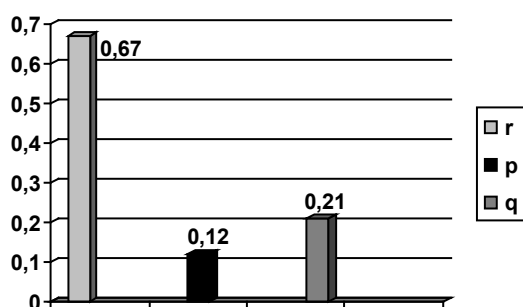


Fig. 1. Frequencies of the ABO system alleles in diseased population n=60

persons, in correlation with the number of the study persons, and dd, cc, ee, CC and EE are the corresponding phenotypes frequencies.

$$cde = \frac{\sqrt{ccddee}}{\tilde{N}nddee} ;$$

$$Cde = \frac{2cde}{\tilde{n}ndEe} ;$$

$$cdE = \frac{2cde}{ccDee} ;$$

$$CDe = \frac{2cde}{CCDee} ;$$

$$cDE = \sqrt{ccDEE + cdE^2} - cdE ;$$

$$CDe = \sqrt{CCDee + Cde^2} - Cde ;$$

$$CDE = \frac{CCDee}{2(CDe + cde)} ;$$

where, ccddee, Ccddee, ccddEe, ccDee, CCDee and ccDEE are the corresponding phenotypes' frequencies.

**Result and their discussion.** According to ABO systems high frequencies of p (0,12) and q (0,21) alleles (Fig. 1) are found in women with benign tumors of the uterus compared to healthy women (Fig. 2) correspondingly (0,05 and 0,18,  $P < 0,001$ ). Frequency of r allele is lower (0.6) in healthy women. (Table 1).

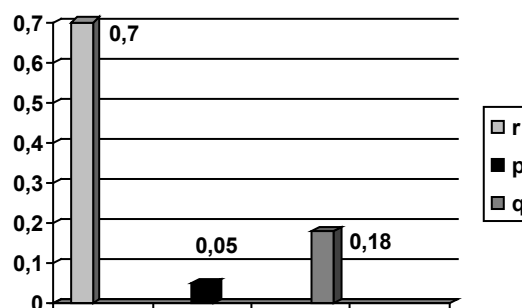


Fig. 2. Frequencies of the ABO system alleles in Health donor population (n=60)

Table 1 frequencies of ABO system alleles in women with benign tumors of the uterus and health donors

Frequencies of ABO system alleles	Health donor	Benign tumors of the uterus
R	0.7	0.67
P	0.05	0.12
q	0.18	0.21

When studying individual alleles of the Rh-system In the diseased population (Fig. 3), high frequency of D was noticed (0.8). The frequencies of E ( 0,25), C (0,45) and e (0,86) are more than their frequencies in the donors( in donor – E – 0,09, C -0,45; c – 0.83;  $P < 0,0$ ). We also have studied the frequencies of Rh-system haplotypes,

where Using statistical methods, only three CDe, cDe, cde haplotypes have been found for the disesed population (Fig. 4). The cde haplotype (0.31) is less in comparison with donor (Fig. 5). The frequency of the cDe haplotype is 0.3, frequency of CDE haplotype is 0,2 in the diseased population.



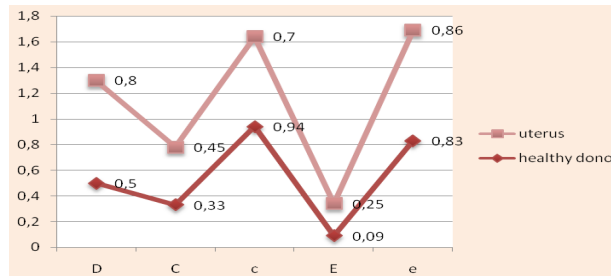


Fig. 3. Frequencies of Rh-system alleles in the healthy donors and in women with benign tumors of the uterus (n=60)

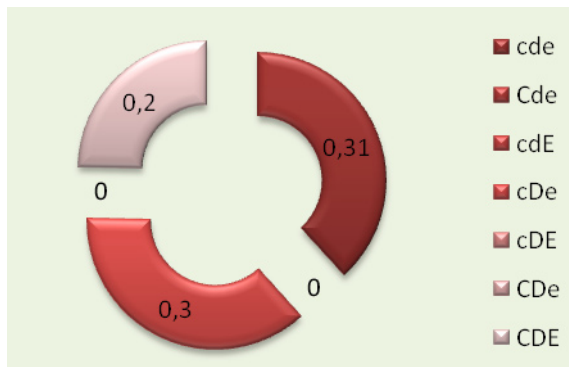


Fig. 4. Frequencies of The Rh haplotypes in women with benign tumors of the uterus (n=60)



Fig. 5. Frequencies of The Rh haplotypes in the healthy population (n=60)

To some up, in our studies the high frequencies are found p (0,12) and q (0,21) alleles in women of benign tumors of the uterus, in comparison with donor (Table 1). In contrast r alleles may have some “protection” against the development of cancer [10]. The D, C, E and e allele high frequencies are found in women with benign tumors of uterus (Table 2). The c alleles is common in

controls, than binign tumors of the uterus patients. From Rh-system haplotypes only three Cde, Cde and CDE haplotypes have been found for the diseased population (Table 3). This study demonstrated that, in both health donors and benign tumors, cdE allele is not found. Cde, cDE and Cde haplotypes aren’t found among diseased population.

Table 2. Frequencies of Rh-Hr system alleles in women with benign tumors of the uterus and health donors

Frequencies of Rh-Hr system alleles	Health donor	benign tumors of the uterus
D	0.5	0.8
C	0.33	0.45
c	0.94	0.7
E	0.09	0.25
e	0.83	0.86

Table 3. Frequencies Rh-Hr haplotypes in women with benign tumors of the uterus and health donors

Rh-Hr haplotypes	Healthy donor	benign tumors of the uterus
cde	0.44	0.31
Cde	0.03	-
cdE	-	-
cDe	0.26	0.3
cDE	0.01	-
Cde	0.2	-
CDE	-	0.2

The research showed that patients with benign tumors of the uterus are often carrier p alleles locus of ABO system, but r allele frequency is higher in the donor population, in comparison donor. The data are given in the literature, that near of ABO locus is situated two BCL3, and UFO proto-oncogenes, which to participate process of malignization [14]. According Rh-Hr system haplotypes aren't fixed significant association, but RhD allele frequency is statistically different in the women with benign tumor of the uterus and health donors.

ABO systems alleles significant difference in the health donors and diseased population maybe indication coding genes of ABO system closely with proto-oncogenes, which partially is given in the literature sources.

## REFERENCES

1. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet* 2009. 41:986-90.
2. David. J.A. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010; 115: 4635-4643.
3. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010; 172(11):1280-1285.
4. Engin H, Bilir C, Ustun H, Gokmen A. ABO Blood group and risk of pancreatic cancer in a Turkish Population in Western Blacksea Region. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(1):131-3.
5. Gates MA, Xu M, Chen WY, Kraft P, Hankinson SE, Wolpin BM. ABO blood group and breast cancer incidence and survival. *Int J Cancer*. 2012; 130(9):2129-37.
6. Greer JB, Yazer MH, Raval JS, Barmada MM, Brand RE, Whitcom DC. Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer. *Baishideng. Pancreatic cancer* 2010; 16(44): 5588-5591.
7. Jing Xie, Abrar A. Qureshi, Yunhui Li, Jiali Han. ABO blood group and Incidence of skin cancer. 2010. 5(8): 119-72.
8. Margaret A., Gates MA, Wolpin BM, Daniel W. et al. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. *J. Cancer*. 2010; 128(3):482-486.
9. Stamatakis M., Kontzoglou K., Safioleas P., Safioleas C., Manti Ch., Safioleas M. Breast Cancer in incidence in Greek women in relation to ABO blood groups and RH factor. *Oncology* 2009; 6:14.
10. Tursen U, TiftikEN, UnalS, Gunduz O., Kaya TI, Camdeviren H, Ikizoglu G. Relationship between ABO blood groups and skin cancers. *Dermatology Online Journal* 2005; 11(3): 44.
11. Wang-Hong Xu, Wei Zheng, Yong-Bing Xiang, Xiao-Ou Shu. ABO blood type is associated with endometrial cancer risk in Chinese women. *Chin J Cancer* 2011; 30(11):766-771.
12. Wolpin BM, Kraft P., Gross M. et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res*. 2010. 70:1015-1023.
13. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 424-431.
14. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Острые промиелоцитарные лейкозы: эпоха новых знаний и достижений. *Гематол. и трансфузиол.* 2001; 3: 26-34.

## SUMMARY

### FREQUENCIES OF ERYTHROCYTE BLOOD GROUPS ALLELES AND HAPLOTYPES IN WOMEN WITH BENIGN TUMORS OF THE UTERUS

**Nakashidze I., Diasamidze A., Nagervadze M.**

*Sh. Rustaveli State University, Department of Biology, Batumi, Georgia*

The erythrocyte blood groups antigens are associated with risk of certain malignancies though the correlation between blood groups and diseases is still unclear. The investigation is aimed at determining the correlation between benign tumors of the uterus and erythrocyte blood groups alleles and haplotypes in patients of Adjara Oncology Centre.

Blood of 60 women with benign tumors of the uterus and of 60 healthy women of reproductive age were investigated for ABO and Rh system alleles and haplotypes. Immunoserological methods have been used to identify the antigens. The obtained results were statistically processed. The ABO system gene alleles' frequency was computed by the formula proposed by F. Bernstein and used in investigation of three-allele genetic systems. The frequency of Rh-system genes, Rh-haplotypes is computed by the formula proposed by A. E. Mourant.

According to ABO systems in women with benign tumors of the uterus high frequencies of p (0,12) and q (0,21) alleles are found. When studying individual alleles of the Rh system in women with benign tumors, high frequency of D was noticed (0.8). In women with benign tumor of the uterus RhD allele frequency is statistically different to healthy women.

ABO systems gene alleles' significantly differ in healthy and diseased women. In women with benign tumor of the uterus only three Rh-system haplotypes have been found: CDe, cDe, cde haplotypes.

**Keywords:** Blood groups, alleles, haplotypes, benign tumors, uterus.

## РЕЗЮМЕ

### ЧАСТОТА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ГРУПП АЛЛЕЛЕЙ И ГАПЛОТИПОВ У ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ МАТКИ

Накашидзе И.И., Диасамидзе А.О.,  
Нагервадзе М.А.

*Университет им. Ш. Руставели, департамент биологии, Батуми, Грузия*

Группа крови используется как генетический маркер для изучения инфекционных и неинфекционных заболеваний. Эритроцитарные группы антигенов имеют клиническое и биологическое значение. Антигены групп крови ассоциированы со многими заболеваниями.

Целью указанного исследования явилось установление возможной связи доброкачественной опухоли матки с аллелями и гаплотипами ABO и Rh-систем у женщин репродуктивного возраста. Больным (n=60) проведены исследования аллелей и гаплотипов ABO и Rh-систем. Данное исследование проведено с использованием иммуносерологических методов. Скорость распространения аллелей генов ABO системы рассчитывалась по формуле, предложенной Ф. Берштейном для исследований трехаллельных генетических систем. Вычисление частоты генов и гаплотипов Rh-системы проводилось по формулам, предложенным А.Е. Mourant.

Исследование ABO системы у больных доброкачественной опухолью матки выявило сравнительно высокую концентрацию p (0.12) и q (0.21) аллелей. В Rh-системе антигенов обнаружена высокая частота D (0.8) аллелей; из гаплотипов Rh-системы выявлено только три: ECDe, cDe, cde.

Значительная разница аллелей ABO системы, по всей вероятности, указывает на приближенность кодированных генов данной системы к онкогенам, что частично представлено в литературных источниках.

## რეზიუმე

ერიტროციტური ჯგუფური ალელებისა და ჰაპლოტიპების სისშირე საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში

ი. ნაკაშიძე, ა. დიასამიძე, მ. ნაგერვაძე

*შ. რუსთაველის სახ. უნივერსიტეტი, ბიოლოგიის დეპარტამენტი, ბათუმი, საქართველო*

სისხლის ჯგუფები გამოიყენებიან, როგორც გენეტიკური მარკერები ინფექციური და არაინფექციური დაავადებების შესასწავლად. ანტიგენების ერიტროციტურ ჯგუფებს აქვს კლინიკური და ბიოლოგიური მნიშვნელობა. სისხლის ჯგუფური ანტიგენები ასოცირდება ბევრ დაავადებებთან. აღნიშნული გამოკვლევების მიზანს წარმოადგენს შესაძლო კავშირის დადგენა საშვილოსნოს კეთილთვისებიან სიმსივნესა და ABO და Rh-სისტემის ალელებთან და ჰაპლოტიპებთან რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (n=60). გამოკვლეულია ABO და Rh-სისტემის ალელები და ჰაპლოტიპები. კვლევისას გამოყენებულ იქნა იმუნოლოგიური მეთოდები. ABO სისტემის გენების ალელების გავრცელების სისშირე გამოთვლილ იქნა F. Bernstein-ის მიერ შემოთავაზებულ ფორმულით, რომელიც გამოიყენება სამალელიანი გენეტიკური სისტემის კვლევისას. Rh-სისტემის გენებისა და ჰაპლოტიპების სისშირე გამოთვლილ იქნა A.E. Mourant-ის მიერ შემოთავაზებული ფორმულების გამოყენებით.

საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით ავადმყოფებში ABO სისტემის კვლევისას აღმოჩნდა p(0.12) და q(0.21) ალელების შედარებით მაღალი კონცენტრაცია. Rh-სისტემის ანტიგენებიდან ყველაზე მაღალი იყო D (0.8) ალელის სისშირე. Rh-სისტემის ჰაპლოტიპებიდან აღმოჩნდა მხოლოდ სამი: ECDe, cDe, cde. საფარაუდოა, რომ ABO სისტემის ალელების მნიშვნელოვანი სხვაობა მიუთითებს აღნიშნული სისტემის მაკოდირებელი გენების სიახლოვეს ონკოგენებთან, რაც ნაწილობრივ აღწერილია ლიტერატურულ წყაროებში.

## DIFFERENTIATION BETWEEN BENIGN AND MALIGNANT MENINGIOMAS USING DIFFUSION AND PERFUSION MR IMAGING

<sup>1</sup>Todua F., <sup>2</sup>Chedia S.

<sup>1</sup>Radiology Department, Clinical Medicine Centre, Tbilisi;

<sup>2</sup>Radiology Department, West Georgian NMC, Kutaisi, Georgia

Meningiomas are the most common primary nonglial neoplasm, representing 15–20% of all primary brain tumours [1]. According to the classification of nervous system tumors of the World Health Organization (WHO) in 2000, there are three types of meningiomas based on malignant behavior: common benign (grade I), atypical (grade II), and malignant (grades III and IV). Grade I meningiomas have a recurrence rate of 6.9%, do not invade the brain parenchyma. Grade II meningiomas have a recurrence rate of 34.6%, and show frequent mitosis and an increased nuclear-cytoplasmic ratio. Malignant meningiomas (grades III and IV) have a recurrence rate of 72.7%, and show an even greater mitosis rate as well as necrosis and invasion of brain parenchyma [2]. Although typical extra-axial benign meningiomas are easily diagnosed, distinction from more malignant histologic grades by CT or conventional MR imaging is difficult. Neuroimaging features, such as heterogeneous appearance, heterogeneous enhancement, marked perilesional edema, irregular cerebral surface, mushrooming on the outer edge of the lesion, and bone destruction, are not unique or reliable for diagnosing atypical/malignant meningiomas. The clinical role of functional MR procedures, such as PWI and DWI has become an important area of investigation [3-5] and seems promising in the differentiation between benign and atypical/malignant meningiomas.

Diffusion-weighted (DW) MR imaging has been used to study primary brain tumors, including histologic grading and response to treatment. Only a few studies have evaluated DW MR imaging for grading meningiomas, and although some have found that apparent diffusion coefficient (ADC) of atypical/malignant meningiomas was significantly lower than benign meningiomas, others have not duplicated these results [6]. Furthermore, the accuracy and threshold ADC to distinguish between benign and atypical/malignant meningiomas has not been established. There is also a paucity of literature on the DW MR imaging appearance of malignant transformation of benign meningiomas to higher grade tumors [7].

Perfusion MR imaging reflects the characteristics of the regional blood supply, an important biological marker of tumor grade and prognosis. The maximal relative cerebral blood volume (rCBV) (relative to the contralateral normal white matter) and corresponding relative mean time to enhance (rMTE) were measured in the tumor parenchyma and also in the peritumoral edema.

The purpose of this study was to evaluate the possible role of DW MR imaging and dynamic susceptibility contrast

(DSC) perfusion MR imaging in grading of meningiomas [8,9,10].

**Materials and methods.** Between January 2006 and March 2010, 29 patients with meningiomas (16 women, 13 men; mean age 46 years, age range 23-67 years) underwent conventional, diffusion/perfusion-weighted MRI (DWI/PWI) before surgical resection. 12 common benign (WHO Grade I), 10 atypical (WHO Grade II) and 7 malignant (WHO Grades III and IV) were verified histologically.

### MRI protocol

MR examinations were performed on a 1.5-T clinical system (Signa; GE Medical Systems; Milwaukee, WI). Sagittal and axial T1-weighted spin-echo (TR/TE 440/14 ms, matrix 256×256, section thickness 5 mm, field of view 24 cm), axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences (TR/TE 8002/126 ms) were performed before enhancement. DW MR imaging was acquired in the axial plane by using a single-shot, spin-echo echo-planar imaging sequence (TR/TE=10,000/68.4 ms) with b-values of 1000 s/mm<sup>2</sup> in 3 orthogonal directions. Then 0.2 mmol/kg Gd-DTPA (Magnevist, GE Medical Systems) was administered intravenously with a power injector (Medrad) at a rate of 4 ml/s, followed by a 20-ml saline flush at the same rate. T2\*-weighted dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging was performed 5s after the beginning of the injection using a gradient-echo echo-planar sequence with the following parameters: TR/TE 1800/40 ms, number of excitations 1, flip angle 60°, bandwidth 62.75, matrix 128×128, number of sections 10, section thickness 5 mm without spacing, 8–10 slices per acquisition, field of view 24 cm, and acquisition time 1 min 38s. A series of 50 dynamic acquisitions were obtained for each section during the bolus injection of Gd-DTPA. Then, postcontrast sagittal and axial spin-echo T1-weighted sequences were performed using the same section positions and parameters as the corresponding precontrast sequences.

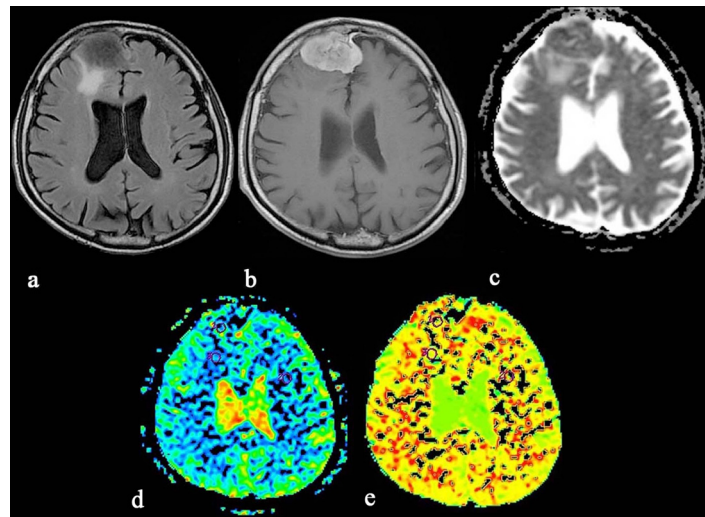
**Data analysis.** Conventional MRI analyzed the maximum tumor diameter, presence of perilesional edema, irregular tumor edge, inhomogeneous enhancement characteristics, and bone destruction. Isotropic DW images were visually inspected and classified as hyperintense, isointense, or hypointense compared with normal white matter. The intratumoral ADC values were measured using the manufacturer's software (FuncTool; GE Medical Systems). To minimize variability, the regions of interest (ROIs), varying from 30

to 130 mm<sup>2</sup>, were placed manually in the solid part of the tumor, avoiding any cystic or calcified areas. In cases of very large tumors, the mean value of 3 ROIs was recorded. Control ADC values were obtained from normal-appearing white matter on the contralateral normal brain tissue unaffected by tumor. The normalized ADC (NADC) ratios were calculated using the formula  $NADC = ADC \text{ of the tumor} / ADC \text{ of the normal white matter}$ , with NADC lower than 1.00 representing relatively restricted diffusion.

A dynamic perfusion technique with contrast medium demonstrates cerebral hemodynamics by analyzing changes in the signal intensities after administration of contrast material. During the first phase of passage of the contrast agent bolus, both T2\* relaxation time and its equivalent T2\* signal intensity decrease. The change in relaxation rate ( $\Delta R2^*$ ) can be calculated on the basis of signal intensity by means of the following equation:  $\Delta R2^* = -\ln[S(t)/S_0] / \text{echo time}$ , where S(t) and S<sub>0</sub> are the signal intensities at time t and baseline. The area under the corrected contrast agent concentration–time curve is proportional to the CBV and does not yield an absolute value. It is necessary, therefore, to express CBV relative to that of a standard reference area, usually the contralateral white matter. We refer to this as relative CBV (rCBV). Since we cannot determine the arterial input function using this software, the mean time to enhance (MTE) in this study is related to the time to peak and to the width of the peak of the time signal curve; MTE is computed and displayed only for the images between the last preenhancement image and the first postenhancement image, equivalent to the bolus arrival time. A single

region of interest (ROI) is placed over the contralateral unaffected centrum semiovale white matter, and rCBV maps are generated to serve as road maps. CBV maps can then be calculated on a pixel-by-pixel basis and displayed as a gray-scale image. However, small but important variations in CBV are not always apparent from these maps. An alternative is to use a color overlay displayed on the raw image, in which the abnormal CBV values are often more apparent. A threshold for the color overlay at a CBV the same as that of the unaffected white matter was used in this study. In some peritumoral edema regions which had lower CBV than normal, the white matter showed as black in color and the maximal rCBV of these regions were determined mainly from the degree of signal intensity change (peak depth of the time-signal curve) of the respective ROIs. The degree of signal intensity change correlates well with rCBV, so the region with the highest rCBV is easily identified. Peritumoral edema in this study was defined as areas of high signal on FLAIR images and within 1 cm of the outer enhancing tumor margin on postcontrast T1-weighted images. The same ROIs were also applied to MTE maps. For quantitative analysis, normal white matter within the contralateral hemisphere was used as the internal reference standard, and rCBV and rMTE values were calculated by dividing the maximal CBV and MTE of a tumor by that of the contralateral normal white matter.

The differences between the means of benign and malignant meningiomas were compared using an independent-samples t-test. P values less than 0.05 indicated a statistically significant difference.



*Fig. 1. Benign meningioma. FLAIR (a), T1 weighted image with contrast enhancement (b), Apparent diffusion coefficient (ADC) (c), relative rCBV (d) and corresponding rMTE colour map (e). Hypointensity on FLAIR images; peritumoral edema, mass effect and homogeneous enhancement. ADC map shows some hypointensity (absolute ADC =  $0,89 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , NADS ratio = 1,31). On the rMTE color map the colors of the tumor parenchyma and peritumoral edema are similar to that of the normal brain tissues*

**Results and their discussion.** On conventional MRI all tumors were correctly diagnosed as meningiomas by evaluating the pre- and postenhancement images. The

parenchyma of more than half of the benign meningiomas (n=17,59%) was isointense on T1-weighted images, and showed homogeneous enhancement after contrast medium

administration (Fig. 1). Adjacent bone destruction was found in 30% of atypical/malignant meningiomas but not in benign tumors. The most of patients had peritumoral edema, which was clearly seen on FLAIR images. These features were not statistically significant to correctly predict the tumor grades of meningiomas. Specificity of conventional MRI was 73,5%, sensitivity was 62,2%, positive predictive value (PPV) – 79,0%, and negative predictive value (NPV) – 67,6%.

On DWIs (b= 1000) absolute ADC values in benign meningiomas ranged from 0.79 to 0.95x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>s, whereas the NADS ratio ranged from 1.12 to 1.59. In atypical and malignant meningiomas absolute ADC ranged from 0,53 to 1,31x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>s, NADC

ranged from 0,82 to 1,55. The mean and SD of absolute intratumoral ADC in benign meningioma was 0,89±0,09x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>s, and in atypical/malignant meningiomas the mean ADC of 0,64±0,12x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>s was significantly lower (p<0,0001). The mean NADS ratio in the atypical/malignant group (0.93±0.18) was also significantly lower than in the benign group (1,29±0,12; p<0,0001) (Table 1). Although absolute ADC values showed considerable overlap, there was no NADC ratio overlaps between groups. We found the mean ADC value and NADC ratio were lower in atypical/malignant meningiomas than in benign tumors (Fig. 2). Sensitivity of DWI was 95%, specificity was 80%, PPV – 89%, and negative predictive value (NPV) – 94%.

Table 1. Apparent diffusion coefficient (ADC) and normalized ADC (NADC) values comparison in intracranial meningiomas (x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>s<sup>-1</sup>). Data are the mean ±SD

Meningioma	ADS	NADC
Benign	0,89±0,09	1.29±0.12
Atypical/malignant	0,64±0,12	0.93±0.18

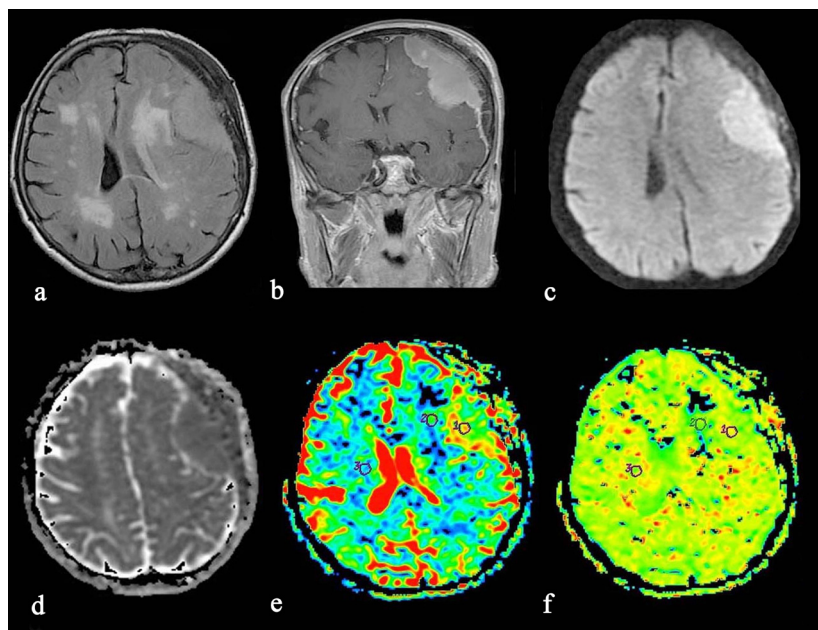


Fig. 2. Atypical meningioma. FLAIR (a), T1 weighted image with contrast enhancement (b), DWI (b = 1000) (c), Apparent diffusion coefficient (ADC) (d), relative rCBV (e) and corresponding rMTE colour map (f) isointensity on FLAIR images, minimal peritumoral edema and homogeneous enhancement was present.

DWI (b = 1000) demonstrates the mass to be hyperintense, ADC map shows some decreased signal intensity (absolute ADC = 0,74x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>s, NADS ratio = 0,98). On rCBV and rMTE color maps peritumoral edema shows some increased perfusion than in the normal white matter

The mean maximal rCBV values in the parenchyma of benign meningiomas (7.18±4.12) was higher than that of malignant meningiomas (6.01±3.89). The mean rMTE values in the parenchyma of benign and malignant meningiomas were 1.14±0.23 and 1.24±0.27. The mean maximal rCBV values in the peritumoral edema of benign and malignant meningiomas were 1,07±0,95 and 3,85±1,41, the mean rMTE values in the peritumoral edema of benign and

malignant meningiomas were 0.88±0.24 and 1.21±0.31. Sensitivity of PWI was 97%, specificity was 91%, PPV – 85%, and NPV – 92%.

The differences in rCBV and rMTE between benign and malignant meningiomas were not significant (p>0.05) in the tumour parenchyma, but were significant (p<0.05) in the peritumoral edema (Table 2, Fig. 3).

Table 2. Maximal rCBV and corresponding rMTE values of benign and malignant meningiomas in solid portion and peritumoral region. Data are the mean  $\pm$ SD

Meningioma	rCBV		rMTE	
	Parenchyma	Peritumoral edema	Parenchyma	Peritumoral edema
Benign	7.18 $\pm$ 4.12	1.07 $\pm$ 0.95	1.14 $\pm$ 0.23	0.88 $\pm$ 0.24
Malignant	6.01 $\pm$ 3.89	3.85 $\pm$ 1.41	1.24 $\pm$ 0.27	1.21 $\pm$ 0.31

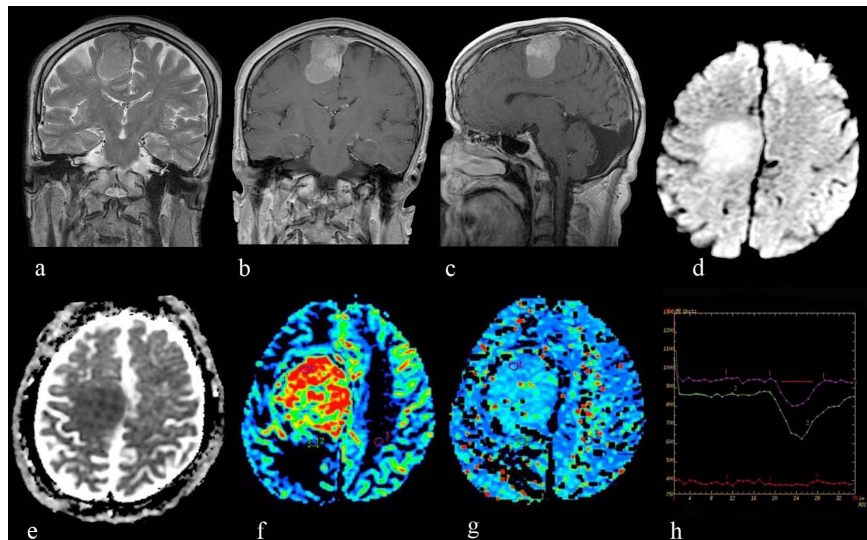


Fig. 3. Malignant meningioma. T2 weighted image (a), T1 weighted image with contrast enhancement (b, c), DWI ( $b = 1000$ ) (d), Apparent diffusion coefficient (ADC) (e), relative rCBV (f) and corresponding rMTE colour map (g). Signal-intensity time-curve (h). The tumor reveals slightly hyperintensity on T2 weighted images, mass effect and minimal peritumoral edema (a), and homogeneous enhancement. DWI ( $b = 1000$ ) is hyperintense, ADC map shows decreased signal intensity (absolute ADC =  $0,59 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , NADS ratio = 0,82). Measurement of rCBV and rMTE values in the peritumoral edema was higher than in the contralateral white matter

Differentiating between benign and malignant meningioma before surgery could be helpful in the planning of surgical resection and adjunctive radiation therapy. The characteristics of meningiomas demonstrated on images derived from conventional MR sequences cannot always be used to reliably differentiate between benign and malignant tumors [11,12]. In our study of 29 patients, all tumors were diagnosed correctly as meningiomas using conventional MR sequences. Nevertheless, distinguishing between benign and malignant meningiomas can be difficult if not impossible with conventional MR imaging sequences. We investigated the utility of diffusion-weighted (DW) and perfusion-weighted (PW) MR imaging to differentiate benign and malignant meningiomas.

In this study, we compared DW MR imaging between benign and atypical/malignant groups of meningiomas to estimate the ADC value for optimal tumor grading and describe imaging features of differentiation of atypical/malignant and typical meningiomas. We found that the mean ADC value and NADC ratio were lower (i.e, relatively restricted diffusion) in atypical/malignant meningiomas

than in benign tumors. Although from our ROC analysis, ADC and NADC ratios could accurately distinguish benign from atypical/malignant meningioma, the signal intensity of tumors on DW MR imaging was more variable; not all of the high-grade tumors were hyperintense, and some benign tumors were also hyperintense. This hyperintensity is probably due to the contribution of T2 and spin attenuation on the trace DW MR image, often referred to as the “T2 shinethrough” effect. Hence, relative restriction of the ADC values was more useful than increased signal intensity in distinguishing tumor groups. However, the ADC or NADC ratios between the atypical and malignant groups were not significantly different.

Previous attempts to assess the grade of meningiomas using DSC perfusion MR with determination of the rCBV of the tumor parenchyma have not been successful. Zhu et al. [13] found no correlation between rCBV and tumor grade in 2 malignant and 12 benign meningiomas. These findings are consistent with our results. In our study, the mean rCBV value derived from the maximal blood volume regions in the parenchyma of benign meningiomas was higher than that

of malignant meningiomas, but the difference between the two groups showed no statistical significance. The means of the MTE values in the parenchyma of both benign and malignant meningiomas were longer than those of normal brain tissue but there was no statistically significant difference between benign and malignant meningiomas. These findings could be attributed to the immature and tortuous tumor vessels which could result in an increased leakage of contrast agent from vessels into the extravascular space and deceleration of blood flow in the tumor parenchyma. The notable and original results of this study were that the mean maximal rCBV and corresponding rMTE values of peritumoral edema of malignant meningiomas were greater than those of benign meningiomas and significant differences were found between the two groups ( $p < 0.05$ ). The increase in rCBV in the peritumoral edema of malignant meningiomas might be attributed to tumor invasion and angiogenesis in the adjacent brain tissue [14].

### Conclusion

Results of our study indicate that DWI and PWI can be helpful in distinguishing benign from atypical/malignant meningiomas, NADC may be accurate predictor of tumor grade than absolute ADC. Measurement of maximal rCBV and corresponding rMTE values in the peritumoral edema was different in the different tumor grade. Concluding DWI and PWI may be useful imaging marker to study meningioma grading and progression.

### REFERENCES

1. Sheporaitis L., Osborn A., Smirniotopoulos J., Clunie D.A., Howieson J., D'Agostino A.N. Radiologic-pathologic correlation: intracranial meningioma. *AJNR Am J Neuroradiology* 1992; 13:29-37.
2. Kleihues P., Louis D.N., Scheithauer B.W., Rorke L.B., Reifenberger G., Burger P.C., Cavenee W.K. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2002; 61:215-225.
3. Krabbe K., Gideon P., Wagn P. et al. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology* 1997;39:483-89.
4. Stadnik T.W., Chaskis C., Michotte A. et al. Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiology* 2001; 22:969-76.
5. Yang S., Law M., Zagzag D., Wu H.H., Cha S., Golfinos J.G., Knopp E.A., Johnson G. Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiology* 2003; 24:1554-1559.
6. Kono K., Inoue Y., Nakayama K. et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiology* 2001;22:1081-88.
7. Filippi C.G., Edgar M.A., Ulug A.M. et al. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlating

diffusion constants with histopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiology* 2001;22:65-72.

8. Arai M., Kashihara K., Kaizaki Y. Enhancing gliotic cyst wall with microvascular proliferation adjacent to a meningioma. *J Clin Neurosci* 2006; 13:136-139.
9. Yoshioka H., Hama S., Taniguchi E., Sugiyama K., Arita K., Kurisu K. Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression on endovascular blood supply. *Cancer* 1999; 85:936-944.
10. Cha S., Yang L., Johnson G., Lai A., Chen M.H., Tihan T., Wendland M., Dillon W.P. Comparison of microvascular permeability measurements,  $K_{trans}$ , determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2\*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiology* 2006; 27:409-417.
11. Provenzale J.M., Engelter S.T., Petrella J.R. et al. Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:537-39.
12. Burdette J.H., Elster A.D., Ricci P.E. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology* 1999;212:333-39.
13. Zhu F., Zhou Y., Wang C. et al. Perfusion MRI evaluation of correlating perfusion constants with histologic findings in meningiomas. Proceedings of the Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, CA: 2002.
14. Nakano T., Asano K., Miura H., Itoh S., Suzuki S. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clin Imaging* 2002; 26:243-249.

### SUMMARY

#### DIFFERENTIATION BETWEEN BENIGN AND MALIGNANT MENINGIOMAS USING DIFFUSION AND PERFUSION MR IMAGING

<sup>1</sup>Todua F., <sup>2</sup>Chedia S.

<sup>1</sup>Radiology Department, Clinical Medicine Centre, Tbilisi;  
<sup>2</sup>Radiology Department, West Georgian NMC, Kutaisi, Georgia

The purpose of the study was to investigate the utility of diffusion-weighted (DW) and perfusion-weighted (PW) MR imaging to differentiate benign and malignant meningiomas which were verified histologically.

A total of 29 patients with meningiomas (22 benign and 7 malignant) underwent conventional, perfusion and diffusion MR imaging. Conventional MRI revealed the ordinary signs of tumor. The absolute apparent diffusion coefficient (ADC) and normalized ADC (NADC) ratio, maximal relative cerebral blood volume (rCBV) and the corresponding



relative mean time to enhance (rMTE) in both tumour parenchyma and peritumoral edema were measured.

The mean ADC of malignant meningiomas ( $0.64 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) was significantly lower compared with benign meningiomas ( $0.89 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $P < 0.0001$ ). Mean NADC ratio in the malignant group ( $0.93 \pm 0.18$ ) was also significantly lower than in the benign group ( $1.29 \pm 0.12$ ;  $P < 0.0001$ ). The mean maximal rCBV values of benign and malignant meningiomas were  $7.18 \pm 4.12$  and  $6.01 \pm 3.89$ , in the tumour parenchyma, and  $1.07 \pm 0.95$  and  $3.85 \pm 1.41$  in the peritumoral edema. The mean rMTE values were  $1.14 \pm 0.23$  and  $1.24 \pm 0.27$ , in the tumour, and  $0.88 \pm 0.24$  and  $1.21 \pm 0.31$ , in the peritumoral edema. The differences in rCBV and rMTE values between benign and malignant meningiomas were not significant ( $P > 0.05$ ) in the tumour parenchyma, but both were significant ( $p < 0.05$ ) in the peritumoral edema.

Diffusion and perfusion MR imaging are useful in the preoperative differentiation between benign and malignant meningiomas.

**Keywords:** MR imaging, benign meningioma, malignant meningioma.

## РЕЗЮМЕ

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА МР-ДИФУЗИИ И ПЕРФУЗИИ

Тодуа Ф.И., Чедия С.В.

<sup>1</sup>Центр клинической медицины, Тбилиси, Грузия; <sup>2</sup>Национальный медицинский центр Западной Грузии, департамент радиологии, Кутаиси, Грузия

Актуальным вопросом современной клинической медицины является ранняя диагностика менингиом головного мозга и определение степени их злокачественности в предоперационном периоде.

Целью исследования явилось изучение нейровизуальных критериев менингиом и определение роли МРТ - взвешенная МР-диффузия и перфузия: DWI и PWI-методы, в комплексном алгоритме исследования пациента.

Наблюдались 29 пациентов: 22 – с доброкачественной менингиомой, 7 – со злокачественной менингиомой. Больным проводились конвенционные исследования, взвешенная МР-диффузия и перфузия. В результате конвенционного исследования выявлены МРТ признаки опухоли. В паренхиме опухоли и в области перитуморального отека определены коэффициент абсолютной диффузии (ADC), коэффициент норма-

лизованной диффузии (NADC), относительный объем церебральной крови (rCBV) и среднее время контрастного усиления (rMTE).

Количественные показатели коэффициентов ADC и NADC ( $0,64 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $0,93 \pm 0,18$ ) в злокачественных менингиомах были значительно меньше в сравнении с доброкачественными менингиомами ( $0,89 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;  $p < 0.0001$ ;  $1,29 \pm 0,12$ ;  $p < 0.0001$ ). Количественные показатели среднего rCBV в солидной части доброкачественных и злокачественных менингиом составили  $7.18 \pm 4.12$  и  $6.01 \pm 3.89$ , соответственно, а в зоне перитуморального отека –  $1,07 \pm 0,95$  и  $3,85 \pm 1,41$ . Количественные показатели среднего rMTE в солидной части доброкачественных и злокачественных опухолей оказались равными  $1,14 \pm 0,23$  и  $1,24 \pm 0,27$ , а в зоне перифокального отека –  $0,88 \pm 0,24$  и  $1,21 \pm 0,31$ .

Статистически значимая разница в солидной части доброкачественных и злокачественных менингиом не наблюдалась ( $p > 0,05$ ), а в зоне перифокального отека эти показатели значительно отличались ( $p < 0,05$ ).

На основе оценки нейровизуальных и морфологических данных становится возможным дифференциальная диагностика менингиом, корреляция радиологических признаков со степенью аноплазии, что в итоге увеличивает эффективность лечения и улучшает прогноз заболевания.

## რეზიუმე

თავის ტვინის მენინგიომების დიფერენციალური დიაგნოსტიკა მრ.დიფუზიისა და პერფუზიის გამოყენებით

<sup>1</sup>ფ. თოდუა, <sup>2</sup>ს. ჭედია

<sup>1</sup>კლინიკური მედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო; <sup>2</sup>რადიოლოგიური დეპარტამენტი, დასავლეთ საქართველოს ეროვნული სამედიცინო ცენტრი, ქუთაისი, საქართველო

თავის ტვინის მენინგიომების ადრეული დიაგნოსტიკა, მათი ავთვისებიანობის ხარისხის დადგენა პრეოპერაციულ პერიოდში თანამედროვე კლინიკური მედიცინის ერთ-ერთი აქტუალური საკითხია. კვლევის მიზანია მენინგიომების ნეიროვიზუალური კრიტერიუმების შესწავლა; დიფუზია-შეწონილი (DWI) და პერფუზია-შეწონილი (PWI) მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის (MRT) როლის, ადგილისა და ზღვრული შესაძლებლობების დაზუსტება კომპლექსურ კვლევით ალგორითმში.

შესწავლილია მენინგიომებით დაავადებული 29 პაციენტი, მათგან - 22 კეთილთვისებიანი, 7 ავთ-

ვისებიანი, რომელთაც ჩაუტარდათ კონვენციური, დიფუზია-შეწონილი და პერფუზია-შეწონილი მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა. კონვენციური კვლევისას გამოვლინდა სიმსივნისთვის დამახასიათებელი მრტ ნიშნები. აბსოლუტური დიფუზიის კოეფიციენტი (ADC) და ნორმალიზებული დიფუზიის კოეფიციენტი (NADC), შედარებით ცერებრული სისხლის მოცულობა (rCBV) და კონტრასტული გაძლიერების საშუალო დრო (rMTE) შესწავლილ იქნა როგორც სიმსივნის პარენქიმაში, ასევე პერიტუმორული შეშუპების ზონაშიც.

საშუალო და ნორმალიზებული დიფუზიის კოეფიციენტების (ADC, NADC) რაოდენობრივი მაჩვენებლები ( $0.64 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;  $0.93 \pm 0.18$ ) ავთვისებიან მენინგიომებში იყო მნიშვნელოვნად დაბალი კეთილთვისებიან მენინგიომებთან შედარებით ( $0.89 \pm 0.09 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ;  $p < .0001$ ;  $1.29 \pm 0.12$ ;  $p < .0001$ ). საშუალო rCBV რაოდენობრივი მაჩვენებლები კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი მენინგიომების სოლიდურ ნაწილში შეადგენდა შესაბამისად,

$7.18 \pm 4.12$  და  $6.01 \pm 3.89$ , ხოლო პერიტუმორული შეშუპების ზონაში კი -  $1.07 \pm 0.95$  და  $3.85 \pm 1.41$ . საშუალო rMTE რაოდენობრივი მაჩვენებლები კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების სოლიდურ ნაწილში  $1.14 \pm 0.23$  და  $1.24 \pm 0.27$  ტოლი აღმოჩნდა, ხოლო პერიფოკალური შეშუპების ზონაში კი -  $0.88 \pm 0.24$  და  $1.21 \pm 0.31$ . სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი მენინგიომების სოლიდურ ნაწილში არ შეინიშნებოდა ( $p > 0.05$ ), მაშინ როდესაც პერიფოკალური შეშუპების ზონაში აღნიშნული მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან ( $p < 0.05$ ).

ნეიროვიზუალური და მორფოლოგიური მონაცემების ურთიერთშეჯერების საფუძველზე შესაძლებელი ხდება მენინგიომების დიფერენციული დიაგნოსტიკა, რადიოლოგიური ნიშნების ანაპლაზიის ხარისხთან კორელირება, რაც საბოლოო ჯამში ზრდის მკურნალობის ეფექტურობას და აუმჯობესებს დაავადების პროგნოზს.

## DELAYED SPLEEN RUPTURE AFTER BLUNT ABDOMINAL TRAUMA (CASE REPORT)

<sup>1</sup>Bülent Eren, <sup>2</sup>Nursel Türkmen, <sup>3</sup>Ümit Naci Gündoğmuş

<sup>1</sup>Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department, Bursa, Turkey; <sup>2</sup>Uludağ University Medical Faculty, Forensic Medicine Department, Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department, Bursa, Turkey; <sup>3</sup>Istanbul University, Forensic Medicine Institute, Council of Forensic Medicine of Turkey, İstanbul, Turkey

In the general population delayed spleen rupture after blunt abdominal trauma was extremely rare reported in the medical literature [1-4]. Presented cases were especially in children [2]. Ultrasound and tomography were underlined as possible useful screening tests in stable adolescent patients with blunt abdominal trauma [3,4].

We aimed to present and discuss the phenomenon of delayed fatal spleen rupture case. The present case was 13-year-old boy referred from the provincial hospital to the Regional Children's Hospital, with poor general condition, convulsions, tachypnea, shallow breathing, severe paleness, abdominal tenderness, decrease in blood pressure, low blood hemoglobin levels, leukocytosis during the follow-up. According to the document of death and anamnesis provided by father, deceased was healthy boy, abdominal pain complaints began second day night, after boy underwent abdominal trauma during soccer game with classmates. On gross physical examination in the emer-

gency room of Regional Children's Hospital, abdominal tenderness was observed, peritoneal lavage was obliged, defibrinated hemorrhagic fluid was investigated, before operative management cardiac arrest developed, resuscitation was performed, after unresponsive procedures death was declared. Autopsy was mandated by local prosecutor after investigation. Victim was 145 cm in height, 40 kg in weight, 13-year-old male. On external autopsy examination there were detected; 0.5 cm abrasions on the lower lip, 4x3 cm bruise on the posterior of the right forearm, needle puncture marks on the anterior chest wall, cubital fossas and 1 cm minilaparotomy incision on abdominal wall. Autopsy macroscopic examination revealed coagulated blood in abdominal cavity and large perisplenic haematoma (Fig. 1). Dissection was performed, spleen with a big subcapsular and intrasplenic hematoma, weighing 240 gr and measuring 15x10x5cm was detected, 5 cm subcapsular laceration area was observed (Fig. 2). Histology of internal organs confirmed the gross findings, autolysis, large area of

hemorrhage with accumulation of fibrinoid material, and inflammatory cell infiltration comprised of neutrophils, macrophages, and eosinophils were observed in the ruptured spleen. Systematic toxicological screening methods revealed none of the substances investigated in blood, urine and organ samples. Death was reported as delayed spleen rupture due to blunt abdominal trauma. Delayed spleen rupture after blunt abdominal trauma was infrequently reported in general population, furthermore the existence and incidence of delayed splenic rupture in children was exceedingly rare investigated, but high mortality rates were detected [1-7]. Researchers from Finland in retrospective study determined incidence rate of 24% of delayed spleen rupture cases, among all adult spleen injuries due to blunt abdominal trauma for 10 year period [4], on the other hand Canadian researchers reported extremely low ratios in childhood period [2]. In the retrospective cohort study, Davies et al investigated that children with blunt abdominal trauma with delayed spleen rupture were similar to our case, males with a mean age of 14 years  $\pm$ 4 years [2]. According different studies clinical symptoms were reported to be



Fig. 1. Blood in the abdomen and large perisplenic haematoma on gross examination.

Delayed spleen rupture is rare entity with significant mortality rates. Early diagnosis during clinical observation is of great importance for application of treatment procedures. In terms of autopsy examination, proper investigation during forensic autopsy will contribute in understanding the pathophysiology of this phenomenon.

## REFERENCES

1. Kodikara S. Death due to hemorrhagic shock after delayed rupture of spleen: a rare phenomenon. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009; 30(4): 382-3.
2. Davies D.A., Fecteau A., Himidan S., Mikrogianakis A., Wales P.W. What's the incidence of delayed splenic bleeding in children after blunt trauma? An institutional experience and review of the literature. *J Trauma.* 2009; 67(3):573-7.
3. Cotte A., Guye E., Diraduryan N., Tardieu D., Varlet F. Management of blunt abdominal trauma in children. *Arch*

various, discrepancies in the clinical progress of patients were emphasized to occur [1-6], similar to the investigated case clinical presentation was argued in range of  $10 \pm 7$  days among infants [2]. The majority of deaths in adult patients with blunt abdominal trauma were claimed to be due to misdiagnosis and delayed intervention [6]. In the adult cases with traumatic delayed spleen rupture clinical signs were determined 3 days after underwent blunt trauma [5], besides Kodikara proposed that because entity was depended on clinical silent period, a careful medical physician attitude was required for proper initial diagnosis in early period [1]. Huebner and Reed stated that the delayed splenic rupture following blunt injury in children was rarely observed and underlined that conservative follow-up with ultrasound, tomography and scintigraphy imaging methods of children with blunt splenic trauma unaffected clinical course [7], on the other hand in different study it was documented that computerized tomography and ultrasonography were valuable especially in acute preoperative assessment of splenic injury [4]. Non-operative and operative approaches were both mentioned in the medical literature [2-7].



Fig. 2. Dissected spleen, intrasplenic haematoma.

4. Leppäniemi A., Haapiainen R., Standertskjöld-Nordenstam C.G., Taavitsainen M., Hästbacka J. Delayed presentation of blunt splenic injury. *Am J Surg.* 1988; 155(6):745-9.
5. Crawford R.S., Tabbara M., Sheridan R., Spaniolas K., Velmahos G.C. Early discharge after nonoperative management for splenic injuries: increased patient risk caused by late failure? *Surgery* 2007; 142(3):337-42.
6. Peitzman A.B., Harbrecht B.G., Rivera L., Heil B. Eastern Association for the Surgery of Trauma Multiinstitutional Trials Workgroup. Failure of observation of blunt splenic injury in adults: variability in practice and adverse consequences. *J Am Coll Surg.* 2005; 201(2): 179-87.
7. Huebner S., Reed M.H. Analysis of the value of imaging as part of the follow-up of splenic injury in children. *Pediatr Radiol.* 2001; 31(12): 852-5.

## SUMMARY

### DELAYED SPLEEN RUPTURE AFTER BLUNT ABDOMINAL TRAUMA (CASE REPORT)

<sup>1</sup>Bülent Eren, <sup>2</sup>Nursel Türkmen, <sup>3</sup>Ümit Naci Gündoğmuş

<sup>1</sup>Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department, Bursa, Turkey; <sup>2</sup>Uludağ University Medical Faculty, Forensic Medicine Department, Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department, Bursa, Turkey; <sup>3</sup>Istanbul University, Forensic Medicine Institute, Council of Forensic Medicine of Turkey, İstanbul, Turkey

The aim of the article was to present and discuss the phenomenon of delayed fatal spleen rupture case. A 13-year-old boy was referred to hospital because of his poor general condition, convulsions, tachypnea, shallow breathing, severe paleness, abdominal tenderness, decrease in blood pressure, low blood hemoglobin levels, leukocytosis. Abdominal pain complaints began second day night, after abdominal trauma during soccer game with classmates. Autopsy macroscopic examination revealed coagulated blood in abdominal cavity and large perisplenic haematoma. Spleen with a big subcapsular and intrasplenic hematoma was observed on dissection. It is concluded that early diagnosis is the most important measure to reduce mortality. In terms of autopsy examination, proper investigation during forensic autopsy will contribute in understanding the pathophysiology of this phenomenon.

**Keywords:** delayed fatal spleen rupture, blunt trauma.

## РЕЗЮМЕ

### ПОЗДНИЙ РАЗРЫВ СЕЛЕЗЁНКИ ПОСЛЕ ТУПОЙ ТРАВМЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

<sup>1</sup>Бюлент Эрен, <sup>2</sup>Нурсед Тюркмен, <sup>3</sup>Умит Наси Гюндогмуш

<sup>1</sup>Совет судебно-медицинской экспертизы Турции, департамент морга в Бурсе, Бурса, Турция; <sup>2</sup>Университет Улудаг, медицинский факультет, департамент судебно-медицинской экспертизы; <sup>3</sup>Совет судебно-медицинской экспертизы Турции, департамент морга в Бурсе, Бурса; <sup>3</sup>Стамбульский университет, Институт судебной медицины, Совет судебной медицины Турции, Стамбул, Турция

В статье описан случай позднего разрыва селезенки после тупой травмы брюшной полости. 13-летний

мальчик был госпитализирован по причине общей слабости, судорог, тахипноэ; отмечались пониженное артериальное давление, неглубокое дыхание, сильная бледность; живот при пальпации мягкий, низкий уровень гемоглобина, лейкоцитоз. Боли в животе обнаружили в следующую ночь после травмы в области живота, полученной во время игры в футбол. Аутопсия выявила свернувшуюся кровь в брюшной полости и огромную гематому. Во время рассечения селезенки обнаружены подкапсульная и интраспленическая гематома. Делается вывод о значимости своевременной диагностики и углубления знаний в области патофизиологии позднего разрыва селезенки в результате тупой травмы живота.

## რეზიუმე

ელენთის გვიანი გასკდომა მუცლის ღრუს ბლავგი ტრავმის შემდგომ (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

<sup>1</sup>ბიულენ ერენი, <sup>2</sup>ნურსედ თიურკმენი, <sup>3</sup>უმიტ ნასი გიუნდოგმუში

<sup>1</sup>თურქეთის სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის საბჭო, მორგის დეპარტამენტი ბურსაში, ბურსა, თურქეთი; <sup>2</sup>უნივერსიტეტი ულუდაგი, მედიცინის ფაკულტეტი, სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის დეპარტამენტი; თურქეთის სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის საბჭო, მორგის დეპარტამენტი ბურსაში, ბურსა; <sup>3</sup>სტამბულის უნივერსიტეტი, სასამართლო მედიცინის ინსტიტუტი, თურქეთის სასამართლო ექსპერტიზის საბჭო, სტამბული, თურქეთი

სტატიაში აღწერილია ელენთის გვიანი გასკდომის შემთხვევა მუცლის ღრუს ბლავგი ტრავმის შემდგომ. 13 წლის ბიჭი მოთავსდა კლინიკაში საერთო სისუსტის, კრუნხვებისა და ტაქიპნოეს გამო. აღინიშნებოდა ზერედე სუნთქვა, ძლიერი სიფერმკრთაღე, მუცელი პალპაციით რბილი, არტერიული წნევა დაქვეითებული, ჰემოგლობინის დონე დაბალი, ლეიკოციტოზი. ტკივილი მუცლის ღრუში გამოვლინდა ფეხბურთის თამაშის დროს მუცლის არეში მიღებული ტრავმის მეორე დამეს. აუტოფსიით მიღებული იქნა შედეგებული სისხლი მუცლის ღრუსა და დიდი ჰემატომა. ავტორების დასკვნით, სიკვდილის თავიდან აცილების მიზნით მნიშვნელოვანია დროული დიაგნოსტიკა და ცოდნის გაღრმავება მუცლის არეში მიღებული ბლავგი ტრავმის შედეგად განვითარებული ელენთის გვიანი გასკდომის პათოფიზიოლოგიის მიმართულებით.

## УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И КОЛЛАГЕНА IV ТИПА В СЛИЗИСТОЙ ДЕСНЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПАРОДОНТИТА В ПРЕ- И ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДАХ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

<sup>1</sup>Цагарели З.Г., <sup>2</sup>Шишнияшвили Т.Э., <sup>1</sup>Гогиашвили Л.Е., <sup>1</sup>Квачадзе Т.И., <sup>1,2</sup>Химшиашвили Н.Б.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили,  
Институт морфологии им. А.Н. Натишвили; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент детской и подростковой стоматологии и профилактики  
стоматологических заболеваний, Тбилиси, Грузия

Известно, что патологический процесс в десне инициируется рядом факторов, в том числе и микробным налетом, однако прогрессия заболевания во многом опосредуется клетками, заселяющими собственно слизистую пластинку десны, которая, со своей стороны, подвергается хроническому воздействию и деструкции. Процесс распространения и степень тяжести заболеваний пародонта контролируется группой ферментов внеклеточного матрикса, в частности, металлопротеиназами (MMPs), которые выполняют функцию специфического гидролиза коллагена базальных мембран и, тем самым, способствуют тканевой деструкции, определяющей развитие поражения от гингивита до пародонтита различной степени тяжести [1,6,14]. Повышение частоты заболеваний пародонта в период полового созревания связано с гормональной перестройкой организма подростков. По данным ВОЗ, распространенность признаков патологии пародонта у детей в возрасте до 17 лет составляет 48-50%, а с 15 лет – 56,8%. Признаки патологии пародонта могут быть первыми симптомами системных заболеваний (эндокринных, гематологических и др.), что повышает значимость их ранней идентификации и проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Заболевание тканей пародонта у детей, особенно в пре- и пубертатном возрасте, нередко характеризуется быстрым и тяжелым течением, истончением соединительнотканых структур десны, резорбцией альвеолярной кости и формированием пародонтального кармана. Описанная форма тяжело поддается лечению, что диктует необходимость поиска различных, не только клинических, параметров оценки развития заболевания. По международной статистике, 0,5-10% случаев заболевания приходится на возраст старше 20 лет [11]. Соответственно, большинство результатов исследования касаются динамики MMPs у данного контингента (пародонтит у взрослых), значительно опережая число научных исследований и наблюдений у детей.

В пубертатном возрасте пародонт у детей не является окончательно сформированным [4]. В этот период, состоящий из двух фаз: препубертатный и пубертатный, установлена наивысшая распространенность гингивита

в связи с влиянием на эпителии десны гормонов развивающейся половой сферы [2,7]. В препубертатный период, особенно в возрасте 9-11 лет, наблюдаются наиболее хаотичное выделение половых гормонов и аритмия становления гормональной деятельности. Развитие симптомов гипертрофического или десквамативного гингивита находится в зависимости от преобладания того или иного гормона [4].

Цель исследования – анализ распространенности и тяжести патологии пародонта среди школьников подросткового возраста и выявление взаимосвязи между степенью изменений тканей пародонта и гормональным статусом пре- и пубертатного периодов.

Исследования, посвященные соотношениям уровня MMPs, коллагена базальных мембран с клиническим течением и прогнозом заболеваний пародонта у детей и подростков единичны [1,5]. В странах Западной Европы многие авторы связывают частоту поражения тканей пародонтального комплекса у детей с темпом роста микробного налета на поверхности десны, т.н. субдесневой бляшки, который равен от 3 до 5 мкм в день при быстро прогрессирующей форме в отличие от 0,2 до 1,0 мкм при других формах пародонтита.

Слабая изученность вопроса изменений тканей пародонта у детей и подростков, с учетом изменения гормонального фона в пубертатном периоде, а также наличие небольшого спектра научных исследований и теоретических предпосылок в этой области обосновывают специальные задачи представленной работы, а именно:

1. Определить уровень экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMPs) в слизистой десны у контингента в пре- и пубертатной возрастных группах.
2. Определить содержание коллагена IV типа в базальной мембране эпителия слизистой.
3. Оценить клиническое и прогностическое значения колебаний уровня MMPs и коллагена IV типа в пре- и пубертатной возрастных группах.
4. Определить зависимость степени изменений маркеров экстрацеллюлярного матрикса слизистой десны от возраста школьников (от 9 до 17 лет учитывая формирование гормонального фона).

**Материал и методы.** Общее число наблюдений – 618 школьников г. Тбилиси в возрасте от 9 до 17 лет. Весь контингент распределялся по возрасту следующим образом: до 9 лет – 7,9%; 10 лет – 8,7%; 11 лет – 21,5%; 12 лет – 18,3%; 13 лет – 12,8%; 14 лет – 18,6%; 15-17 лет – 13%.

Все обследования проведены в общеобразовательных школах г. Тбилиси и в Университетской стоматологической клинике ТГМУ за период 2010-2011 гг. Из изученного контингента была выделена когортная группа из 50 лиц: 26 (52%) девочек, 24 (48%) мальчиков, наибольшее число наблюдений в возрасте 12-13 лет (n=18) и 15-17 лет (n=17). При оценке вегетативного гомеостаза у школьников пользовались рекомендациями Модиной Т.Н. и Мамаевой Е.В. [2].

Для оценки статуса полости рта определяли индексы: гигиены полости рта, РМА и СР ОНI-s [9]. Зубо-челюстные аномалии выявлялись визуальным осмотром.

*Морфологические и иммуногистохимические исследования. Гипотеза исследования.* MMPs играют роль детерминирующего фактора в деструкции тканей пародонта, включая резорбцию альвеолярной кости. Баланс между синтезом и деградацией коллагена контролируется внутриклеточными механизмами активности MMPs, в частности, про-MMP-1 (коллагена) и MMP-2 (коллагеназа IV типа), синтезируемых в остеобластах. MMPs опосредует активность остеокластов и координирует их функцию. В плане гормональной регуляции установлено, что эстрогены снижают активность синтеза MMPs-1-2-8 в остеобластах и, тем самым, выполняют роль ингибитора активности остеокластов. Известно, что высокий уровень MMPs, как провоспалительный фактор [12], запускает каскад реакций протеолиза в тканях.

Базальные мембраны (БМ) являются высокоспециализированными компонентами экстрацеллюлярного матрикса, регулируемыми, полярность эпителиоцитов и способствующими миграции, восстановлению и ремоделингу тканей. БМ также являются резервуаром протеинов и факторов роста [10]. Главными субстратами БМ являются ламинин, нидоген (энтактин), протеогликаны и коллаген IV типа, последний связывает БМ с клетками посредством рецепторов интегринов MMP-2 или коллагеназы IV типа и регулирует содержание последнего в базальных мембранах.

Определение MMP-1-2 типов в экстрацеллюлярном матриксе коллагена эпителиоцитов слизистой десны, позволит оценить колебания активности процессов распада, репарации и ремоделинга пародонтального комплекса на фоне становления гормонального статуса организма подростков.

Учитывая сказанное выше, когортная группа (n=50) была распределена по возрасту: 1) 9-13 лет (n=26); 2) 15-17 лет (n=24). В первой возрастной группе девочек – 12, мальчиков – 14; во второй группе девочек – 14, мальчиков – 10.

Материалом для морфологического и иммуногистохимического исследования служили образцы тканей пародонта, полученные при операции экстракции зуба по показаниям ортодонтии (с согласия ответственного лица). Помимо рутинного гистологического исследования образцов слизистой десны на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в тех же образцах определяли активность экспрессии MMP-1 и MMP-2 методом иммуногистохимии. Использовали парафиновые срезы, которые после демаскировки антигена, инкубировали с антителами Matrix Metalloproteinase -1 -2 human recombinant, expressed in NS0 cells, >95% (SDS - PAGZ), визуализацию осуществляли системой «DAB» (Novocastra), ядра докрашивали гематоксилином. Для выявления коллагена IV типа в базальной мембране слизистой десны образцы окрашивали «Direct Red 80» («Sigma»). Руководствовались рекомендациями J.M. Clark (Matrix metalloproteinase Protocols; Humans Press, 2001) [8]. Результаты иммуногистохимических реакций определяли полуколичественным методом в баллах: 2 балла соответствовали 20% и менее окрашенных полей зрения (x1,0), 4 балла – 20-50%, 6 баллов – более 50%. Просчитывали 10 полей зрения для каждого фермента, учитывая малый объем материала.

Статистическую обработку проводили по программе «Microsoft Excell» Stat version 6.0.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке статуса полости рта, индекс Грин-Вермиллионе лишь в 1,8% случаев соответствовал хорошему показателю, в 98,2% случаев колебался в пределах от 1,08 до 2,01 баллов (неудовлетворительный). У юношей этот показатель изначально был хуже и прогрессировал с возрастом. Согласно определению папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (%), здоровый пародонт имелся у девочек 9-10 лет в 43%, у мальчиков – в 57%. К 15-17 годам - 40,5% и 45,5% соответственно [4].

Патологические изменения имели генерализованный характер, включая десневую кровоточивость, наличие зубного налета и пародонтальных карманов; однако и в данном положении определялась четкая возрастная зависимость частоты и тяжести изменений пародонта: формы средней тяжести и тяжелые преобладали у юношей 15 – 17 лет и девочек 12-15 лет (от 4,2 до 6 секстантов).

*Имуногистохимические исследования.* Установлено, что MMP-1-2 при иммуногистохимической реакции выявляется в цитоплазме эпителиоцитов слизистой,

фибробластических элементах, а также в макрофагах воспалительного инфильтрата стромы; наиболее высокие уровни MMP-1 обнаруживались в группе юношей-подростков 15-17 лет, чем у девочек того же возраста. Эпителиоциты содержали большое

количество ферментов по сравнению со стромальными элементами, в то время как в возрастной группе 9-13 лет экспрессия MMP-1 в клеточных и стромальных элементах была примерно на одном уровне (рис. 1а, б).

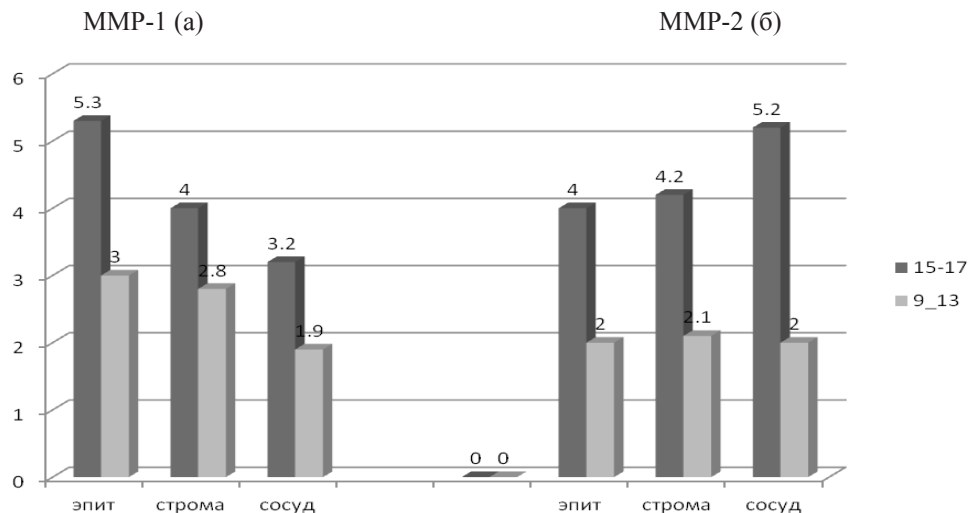


Рис. 1а, б. Гистограмма MMP-1(а) и MMP-2 (б) в структурах слизистой десны у юношей-подростков 15-17 лет и 9-13 лет

MMP-2 при иммуногистохимическом исследовании выявлена также в цитоплазме клеток стромы, базальной мембране капилляров и лишь в небольших количествах – в эпителии слизистой. Наибольший уровень экспрессии фермента обнаружен в стенке сосудов в группе юношей 15-17 лет с тяжелой формой гингивита и девочек 12-15 лет. Аналогичная форма поражения слизистой десны у лиц в возрасте 9-13 лет не сопровождалась высокой экспрессией MMP-2 ( $p \leq$ )

Следовательно, высокий уровень деградации экстрацеллюлярного матрикса и базальных мембран эпителия слизистой десны может быть подтверждением наличия гуморального контроля гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса, наряду с другими механизмами [5,6]. Результаты исследования показывают клиническую значимость активности иммуномаркеров матриксных металлопротеиназ и коллагена IV типа в оценке тяжести течения и прогноза патологии пародонтального комплекса в пре- и пубертатном возрасте.

Определение коллагена-IV на препаратах, окрашенных “Direct Red 80”, выявило, что у юношей в возрасте 15-17 лет при средней тяжести гингивита, отсутствии кровоточивости и пародонтальных карманов, экспрессия была существенно ниже, чем у мальчиков 9-13 лет и повторяла динамику MMP-2, что соответствует представлению о непосредственном участии MMP-2 (коллагеназа IV) в деградации базальных мембран сосудов и активации антигенного фактора, упрощая инвазию и распространение воспалительного процесса [3,7,13]; в тех же условиях у возрастной группы 9-13 лет аналогичные предпосылки отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА

Сопоставление экспрессии MMPs и коллагена IV типа в сравниваемых возрастных группах подростков показало, что усиление экспрессии MMP-1 и MMP-2 (коллагеназа IV) находится в зависимости от вегетативного и гормонального статуса исследуемых: ферменты экспрессируются на значительно более высоком уровне, деградация коллагена IV – синхронно с высокой активностью MMP-2 имеет место именно у лиц в период активного полового созревания или в группе 9-13 лет.

1. Гогиашвили Л.Е., Кипиани Г.Э., Цагарели З.Г., Химшиашвили Н.Б. Значение Металлопротеиназ матрикса и их тканевых ингибиторов в патологии десны у детей. GMN 2008; 7-8.
2. Модина Т.Н., Мамаева Е.В. Патология тканей пародонта и вегетативный гомеостаз школьников подросткового возраста. Ж. Стоматол. Детского возраста и профилактика 2006; 4: 3-7
3. Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Сатбаева Э.Б. Иммуногистохимия матриксных металлопротеиназ при различных морфологических вариантах рака легкого, развивающегося у жителей Семипалатинского региона. Архив патологии 2008; 70(1): 26-29.
4. Шишнияшвили Т.Э., Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Химшиашвили Н.Б. Патология тканей пародонта у школьников подросткового возраста. GMN 2012, №3(204): 22-26.
5. Alfant B.L. Matrix metalloproteinase levels and microflora associated with aggressive periodontitis in children. A Thens. University of Florida: 2009;69.

6. Bildt M.M., Bioemen M., Kuijpers-Jagtman, Von den Hoff J.W. Collagenolytic Fragments and Active Gelatinase Complexes in Periodontitis. *J. of Periodontology* 2008; 79(9): 1704-1711
7. Borsani E., Salgarello S., Mensi M., Boninsegna R., Stacchiotti A., Rezzani R., Sapelli P., Bianchi R., Rodella L.F. Histochemical and immunohistochemical evaluation of gingival collagen and metalloproteinases in peri-implantitis. *Acta Histochemica* 2005; 107 (3): 231-240.
8. Clark M.I. Matrix Metalloproteinase Protocols. Human Press: 2001; 545.
9. Green J.C., Vermillion J.R. The simplified oral hygiene index. *J.Am.Dent. Assos.* 1964; 68: 7-13.
10. Heikkila P. Effect of bisphosphonates and small cyclic peptides on Matrix Metalloproteinases and human cancer cells. *Acad. Dissert. Helsinki:* 2005; 9.
11. Oh H.S., Kim O.S., Kim Y.J., Chung H.J. MMP-1 promoter polymorphism in Korean with generalized aggressive periodontitis. *The Journal of the Korean Academy of Periodontology* 2009; 39: 269.
12. Sorsa T., Tjaderhane L., Konftinen Y., Lauhio A., Salo T. et al. Matrix Metalloproteinase: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006; 38: 306-321.
13. Xiang J., Li C., Dong W., Cao Z., Liu L. Expression of Matrix Metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-2 and extracellular metalloproteinase inducer in human periodontal ligament cells stimulated with interleukin-1 beta. *J. Periodontal Research* 2009; 44(6): 784-793.
14. Zeidich E., Koren R., Dard M., Weinberg E., Weinreb, Nemcovsky C.E. Enamel matrix derivative induces the expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 in human gingival fibroblasts via extracellular signal-regulated kinase. *J. Periodontal Research* 2010; 45(2): 200-206.

## SUMMARY

### THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND TYPE IV COLLAGEN IN THE GINGIVAL MUCOSA UNDER DIFFERENT CLINICAL FORMS OF PERIODONTITIS IN PRE-AND PUBERTAL PERIODS AND THEIR PROGNOSTIC VALUE

<sup>1</sup>Tsagareli Z., <sup>2</sup>Shishniashvili T., <sup>1</sup>Gogiashvili L., <sup>1</sup>Kvachadze T., <sup>1,2</sup>Khimshiashvili N.

<sup>1</sup>I. Javakhishvili Tbilisi State University, A.N. Natishvili Institute of Morphology, <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Child and Adolescent Dentistry and prevention of dental diseases, Tbilisi, Georgia

The purpose of the study - the analysis of the prevalence and gravity of periodontal diseases among school adolescents and detection the relationship between the degree of periodontal tissues changes and the hormonal status of the prepubertal and pubertal periods.

The total number of observations - 618 Tbilisi school-

children at the age of 9 to 17 years. Cohort group (n=50) was divided by age: 1) 9-13 years (n=26), 2) 14-17 years (n=24).

The material for morphological and immunohistochemical study were the samples of periodontal tissues, received during the tooth extraction according the orthodontic testimony.

The samples of the gingival mucosa was stained by hematoxylin and eosin, in the same samples the Matrix Metalloproteinases expression and activity were determined by immunohistochemistry using a primary antibody MMP-1 and MMP-2 ("Novocastra", UK). The results of immunohistochemical reactions were estimated in scores by semiquantitative method. For the detection of type IV collagen in basement membranes the samples were stained by the "Direct Red-80" ("Sigma").

It was found that the increase of Matrix Metalloproteinases expression and the type IV collagen degeneration in basement membrane depend on the age, particularly the expression of MMP-1 and MMP-2 in the period of 14-17 years (puberty) is upwards than in the group of 9-13 years.

Studies have also demonstrated the clinical significance of Matrix Metalloproteinases MMP-1, 2 activity indicating the dissociation of the extracellular substance and type IV collagen in the assessment of severity and prognosis of periodontal complex pathology in pre-and pubertal periods.

**Keywords:** periodontal diseases, school adolescents, hormonal status, Matrix Metalloproteinases MMP-1, 2, collagen IV, gingival mucosa, prepubertal, pubertal periods.

## РЕЗЮМЕ

### УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И КОЛЛАГЕНА IV ТИПА В СЛИЗИСТОЙ ДЕСНЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПАРОДОНТИТА В ПРЕ- И ПУБЕРТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

<sup>1</sup>Цагарели З.Г., <sup>2</sup>Шишниашвили Т.Э., <sup>1</sup>Гогиашвили Л.Е., <sup>1</sup>Квачадзе Т.И., <sup>1,2</sup>Химшиашвили Н.Б.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Натишвили; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской и подростковой стоматологии и профилактики стоматологических заболеваний, Тбилиси, Грузия

Цель исследования – анализ распространенности и тяжести патологии пародонта среди школьников подросткового возраста и выявление взаимосвязи степе-



ნი изменений тканей пародонта с гормональным статусом препубертатного и пубертатного периодов. Общее число наблюдений - 618 школьников г. Тбилиси в возрасте от 9 до 17 лет. Когортная группа (n=50) была распределена по возрасту: 1) 9-13 лет (n=26), 2) 15-17 лет (n=24). Материалом для исследования служили образцы тканей слизистой десны, полученные при экстракции зуба по показаниям ортодонтии. Образцы слизистой десны на препаратах окрашивали гематоксилином и эозином, в тех же образцах определяли степень экспрессии матриксных металлопротеиназ с использованием первичных антител MMP-1 и MMP-2 (Novocastra). Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественным методом в баллах. Для выявления коллагена IV типа в базальных мембранах, образцы окрашивали "Direct Red-80" (Sigma). Установлено, что усиление экспрессии матриксных металлопротеиназ и деградации коллагена IV типа в базальной мембране зависит от возраста школьников. А именно, у лиц пубертатного возраста (15-17 лет) экспрессия MMP-1 и MMP-2 была выше, чем в возрастной группе 9-13 лет. Исследования показали также клиническую значимость активности матриксных металлопротеиназ MMP-1,2, указывающих на распад экстрацеллюлярного вещества и коллагена IV типа в оценке тяжести течения и прогноза патологии пародонтального комплекса в пре- и пубертатном периодах.

#### რეზიუმე

მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების და IV ტიპის კოლაგენის შემცველობა ღრძილის ლორწოვანაში პრე- და პუბერტატულ პერიოდებში პაროდონტიტის სხვადასხვა კლინიკური ფორმის დროს და მათი პროგნოზული მნიშვნელობა

<sup>1</sup>ხ. ცაგარელი, <sup>2</sup>თ. შიშნიაშვილი, <sup>1</sup>ლ. გოგიაშვილი, <sup>1</sup>თ. კვაჭაძე, <sup>1,2</sup>ნ. სიმშიაშვილი

<sup>1</sup>ი. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და

მოზარდთა სტომატოლოგიისა და სტომატოლოგიურ დაავადებათა პროფილაქტიკის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანია პაროდონტის პათოლოგიის გავრცელებისა და სიმძიმის ანალიზი მოზარდებს შორის და მისი ურთიერთკავშირი პორმონული სტატუსის ასაკობრივ ცვლილებებთან პრე- და პუბერტატულ პერიოდებში.

საკვლევი კონტინგენტი – ქ. თბილისის 9-17 წლის ასაკის 618 მოსწავლე. კოჰორტული ჯგუფი – 50 მოსწავლე, რომელშიც გამოიყო: 1) 9-დან 13 წლამდე (n=26) და 2) 15-17 (n=24) ასაკის პირები. პაროდონტის მორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მასალას წარმოადგენდა ღრძილის ლორწოვანას ნიმუში, აღებული ორთოდონტული ჩვენებით კბილის ექსტრაქციის დროს. მასალას ჰისტოლოგიური კვლევისათვის ვლუბადით ჰემატოქსილინითა და ეოზინით. იმავე ნიმუშებში ვსაზღვრავდით მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების ექსპრესიის აქტივობას იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით, რისთვისაც გამოყენებული იყო პირველადი ანტისხეულები MMP-1,2 (Novocastra). ღრძილის ბაზალურ მემბრანაში IV ტიპის კოლაგენის ვიზუალიზაცია ხდებოდა "Direct Red-80"-ით (Sigma) შეღებილ პრეპარატებზე.

დადგინდა, რომ პრე- და პუბერტატულ პერიოდებში მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების ექსპრესიის გაძლიერება და IV ტიპის კოლაგენის დეგრადაცია ბაზალურ მემბრანაში ასაკდამოკიდებული პროცესია, რასაც ადასტურებს ამ სუბსტრატის ექსპრესიის გაძლიერება 15-17 წლის ასაკობრივი ჯგუფის მასალაში, 9-13 წლის ასაკობრივ ჯგუფთან შედარებით. ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების MMP-1,2 აქტივობა განაპირობებს ექსტრაცელულური ნივთიერების და IV ტიპის კოლაგენის დაშლას, რასაც გააჩნია კლინიკური და პროგნოზული ღირებულება პაროდონტის კომპლექსის პათოლოგიის დროს პრე- და პოსტპუბერტატულ პერიოდებში.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭКОЛОГИЧЕСКИМИ РИСК-ФАКТОРАМИ И ИНТЕНСИВНОСТЬЮ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Шишнихвиლი Т.Э., Маргвелашვილი В.В., Суладзе Н.Н., Кобахидзе К.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

В последние десятилетия в мире отмечается ухудшение общего здоровья как взрослых, так и детей, протекающее на фоне социально-экономического и политического кризиса, сопровождающегося техногенными авариями и экологическим дисбалансом, широкого внедрения в повседневную жизнь и в сферу массового потребления достижений научно-технической революции, не отвечающих потребностям человеческого организма, нередко, приводящим к серьезным мутациям и необратимым последствиям.

В настоящее время известно множество факторов, которые отрицательно влияют на здоровье человека, являются причиной развития различных заболеваний, в том числе и зубочелюстной системы. К числу указанных факторов риска можно отнести экологические факторы. Влияние загрязненного атмосферного воздуха на организм является многокомпонентным процессом, в результате которого происходит одновременное поступление в организм человека нескольких химически агрессивных веществ, вызывающих различные заболевания и изменение стоматологического статуса. Факторы внешней среды влияют на твердые ткани зубов опосредованно, в том числе и через изменяющиеся свойства и состав ротовой жидкости [7,10].

Эти факторы, по всей вероятности, являются причиной развития кариеса временных зубов у маленьких детей, что за последние годы часто диагностируется стоматологами-педиатрами в противовес мнению, что у детей до 3-х лет кариес зубов не возникает. На сегодняшний день известны данные о его высокой распространенности и интенсивности у малышей 3-4 лет [2,3,9].

Интенсивность кариеса, как правило, устанавливают посредством общепринятой методики (индекс КПУ), которая является средним арифметическим от суммы удаленных, кариозных, пломбированных зубов у конкретной популяции [4]. Известно, что серьезным недостатком данного индекса является невозможность оценки интенсивности кариеса в подгруппах, в которых данный показатель имеет наивысшее значение, так как анализ литературы и собственный опыт показывают, что на фоне «относительного благополучия» у некоторых лиц отмечаются значительно высокие значения интенсивности кариеса, многократно превышающие средний уровень и характеризующиеся весьма высокой степенью активности (по данным ВОЗ). В результате

средние значения КПУ не отражают в полной мере ситуацию в кариесподверженных группах и не дают объективной оценки, создавая тем самым, трудности для разработки эффективных кариеспрофилактических программ избирательно для различных категорий больных [5,6,8]. Разработанный в 2000 году шведскими учеными новый метод вычисления индекса наивысшей интенсивности кариеса – Significant Index of Caries (SIC) позволил выделить группы населения, имеющие значения КПУ, наиболее значительно повышающие среднее его значение по обследованному клиническому материалу [10].

Вычисление указанного индекса не представляет сложности. Показатели КПУ в исследованной популяции распределяются в возрастающем порядке от минимальных значений к максимальным. Данный ряд делится на три равные части и в той трети, в которой присутствует самая высокая интенсивность кариеса вычисляется среднее значение, которое и является индексом наивысшей интенсивности кариеса – НИК. Необходимость вычисления индекса НИК подтверждена его признанием и внедрением со стороны ВОЗ [1,6].

Целью нашего исследования явилось изучение распространенности и интенсивности кариеса временных зубов у группы детей раннего возраста на фоне различного уровня загрязнения атмосферного воздуха.

**Материал и методы.** Для выполнения поставленных задач нами проведено обследование 525 воспитанников детских садов г. Тбилиси в возрасте 3-4 года. Обследование проводилось по стандартной методике: сбор анамнеза, осмотр, зондирование, перкуссия и т.д. Для выявления развивающегося кариозного процесса на стадии пятна производилось методом прижизненной окраски.

Эпидемиологическое исследование проводили в нескольких детских учреждениях, которые были расположены в трех районах столицы (Мтацминда, Дидубе-Чугурети, Глдани-Надзаладеви) с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха химически агрессивными веществами. Данные об уровне атмосферного загрязнения заимствованы из центра развития и стратегических исследований Грузии [7].

С целью стандартизации оценки стоматологической заболеваемости состояние твердых тканей зубов детей определяли по индексу распространенности, интенсив-

ности и наивысшей интенсивности кариеса. Следует отметить, что общепринятому индексу интенсивности кариеса – КПВ временных зубов, мы добавили компонент «У» т.к. считаем, что в раннем детском возрасте потерю зубов нецелесообразно считать физиологическим процессом смены зубов. Данные обследования заносили в составленные нами специальные карты-анкеты и проводили статистическую обработку с вычислением среднеарифметической величины.

Таблица 1. Показатели распространенности, интенсивности и наивысшей интенсивности кариеса зубов в экологически благоприятных районах (Глдани-Надзаладеви)

Возраст, лет	Число детей	Распроср. кариеса зубов (%)	Средняя интенсивность кариеса – кпу	Наивысшая интенсивность кариеса - НИК
3	163	35	1,6	4,4
4	121	44,2	1,7	4,7
Всего	284	39,6	1,65	4,55

Таблица 2. Показатели распространенности, интенсивности и наивысшей интенсивности кариеса зубов в экологически неблагоприятных районах (центральные районы города)

Возраст, лет	Число детей	Распроср. кариеса зубов (%)	Средняя интенсивность кариеса – кпу	Наивысшая интенсивность кариеса - НИК
3	127	45,5	2,1	5,8
4	114	81,7	2,3	6,5
Всего	241	63,6	2,2	6,15

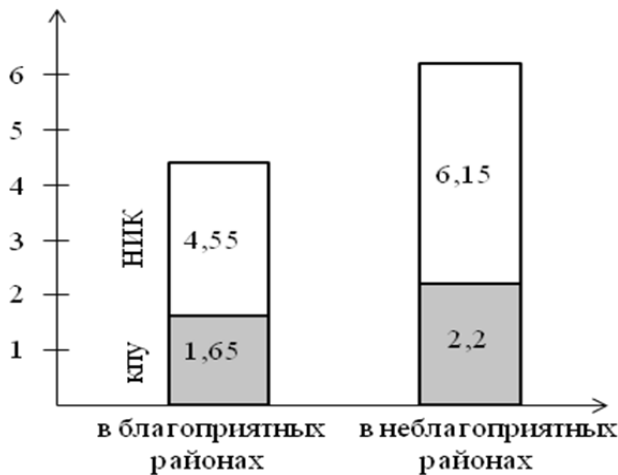


Рис. Показатели КПУ и НИК в экологически благоприятных и неблагоприятных районах

По данным таблиц, средняя распространенность кариеса временных зубов у обследованных детей в экологически благоприятных районах столицы сравнительно меньше, чем в экологически неблагоприятных и, в среднем, составляет 39,6% и 63,6%, соответственно. Нами установлен также факт увеличения числа кариозных поражений с возрастом.

Интересен анализ различий между значениями средней интенсивности кариеса и индексом наивысшей

**Результаты и их обсуждение.** Раздельная разработка исследований позволила вычислить и сопоставить средние значения интенсивности и наивысшей интенсивности кариеса зубов и установить влияние неблагоприятных условий внешней среды на стоматологический статус человека, в частности, действие экопатогенных факторов риска на твердые ткани зуба у детей раннего возраста. Полученные результаты сведены в таблицах 1 и 2 и на рис.

интенсивности кариеса в относительных величинах. Сравнительно минимальные различия наблюдались в группе детей, которые проживали в лучших условиях внешней среды - 1,7 раза, чем у детей проживающих экологически в неблагоприятных условиях: НИК превышал среднюю интенсивность кариеса зубов почти в 3 раза.

Выявлено, что чаще были поражены первые моляры, особенно их жевательные и проксимальные поверхности. Отмечена и тенденция появления начального кариеса на резцах верхней челюсти. Следует отметить, что заболеваемость кариесом оказалось несколько выше у девочек, чем у мальчиков.

Таким образом, результаты исследования показали значимость ранней диагностики начальных форм кариеса зубов у детей младшего возраста, поскольку этот процесс обратимый и своевременное применение средств профилактики в этот период является наиболее эффективным.

Анализ полученных в результате исследования данных позволяет заключить, что динамика высокой поражаемости кариесом зубов у маленьких детей особенно выражена в районах, где загрязнение атмосферного воздуха в несколько раз превышает максимально допустимый коэффициент; и, естественно, большинство детей, проживающих в таких районах, имеет низкий

уровень кариес-резистентности, что может служить объективной доказательной базой для разработки специальных кариес-профилактических программ для этой категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Железный Н.А., Базин А.К. и др. Применение и анализ Significant Index of Caries у школьников Новосибирска. Клиническая стоматология 2010; 2(54): 22-24.
2. Корчагина В.В. Лечение кариеса зубов у детей раннего возраста. Клиническая стоматология 2008; 3(47): 12-16.
3. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: Медицина; 2006; 450.
4. Леус П.А. Коммунальная стоматология. Минск: 2000; 284.
5. Стратегия и политика в области борьбы с загрязнением воздуха ЕСЕ/ЕВ. AIR/81. ООН. 2004: 59.
6. Тихонова С.М. Выявление групп населения с наивысшей интенсивностью кариозной болезни. Стоматологический журнал 2002; 4: 52-53.
7. Шишнияшвили Т.Э. с соавт. Влияние экопатогенных факторов на развитие стоматологических заболеваний. Georgian Medical News 2008; 4(157): 24-27.
8. Bratthall D. Introducing the Significant Caries Index together with a proposal for a new healthgoal for 12-year-olds. Int. Dent. J. 2000; 50: 378-384.
9. Mendes F.M., Ganzerla E., Nunes A.F. Use of high-powered magnification to detect occlusal caries in primary teeth. Am J. Dent. 2006; 19(1): 19-22.
10. Nishi M. et al. Caries experience of some countries and areas expressed by the Significant Caries Index. Community Dent Oral Epidemiol 2002; 30: 296-301.

## SUMMARY

### CORRELATION BETWEEN THE ECOLOGICAL RISK FACTORS AND SIGNIFICANT INDEX OF CARIES IN YOUNG CHILDREN

**Shishniashvili T., Margvelashvili V., Suladze N., Kobakhidze K.**

*Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia*

The influence of eco-pathogenic factors on mineralization of teeth hard tissues at early age was studied in 525 young children, 3 to 4 of ages. Tooth caries index was detected according to the indexes provided by WHO (World Health Organization): prevalence, intensity (dmf) and Significant Index of Caries (SIC).

The studies revealed that the average rate of dental caries for studied group living in regions with ecologically favorable conditions is relatively lower than in ones liv-

ing in regions with unfavorable conditions and equals to 39.6% and 63.6%, respectively.

Comparative analysis of average and significant indexes of dental caries showed that the difference is minimal in children population living in favorable conditions (1: 1.7) in comparison with the children living in ecologically contaminated regions, where the significant index exceeds the average one approximately three times as much.

According to the obtained results, it should be concluded that the dynamics of dental caries is mostly expressed in young children living in regions where air-pollution (with chemically aggressive substances) index several times exceeds the maximum allowable coefficient. Consequently, development and implementation of the special programs for caries-prevention in children population with low rate of caries-resistance, living in the above-mentioned conditions is of great importance.

**Keywords:** Significant Index of Caries, eco-pathogenic factors.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭКОЛОГИЧЕСКИМИ РИСК-ФАКТОРАМИ И НАИВЫСШЕЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Шишнияшвили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Суладзе Н.Н., Кобахидзе К.А.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Влияние факторов внешней среды на твердые ткани зубов у детей раннего возраста изучались среди 525 детей в возрасте 3-4 года. Повреждение зубов кариесом определяли по индексу распространенности, интенсивности и наивысшей интенсивности кариеса.

Выявлено, что средний показатель распространенности кариеса у обследованных детей в экологически благоприятных районах сравнительно низкий, в сравнении с неблагоприятными и составляет 39,6% и 63,6%, соответственно. Анализ различий между значениями средней интенсивности и наивысшей интенсивности кариеса зубов в относительных величинах выявил, что данные различия сравнительно минимальны в группе детей, которые проживают в более благоприятных условиях внешней среды (в 1,7 раз), чем у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, где наивысшая интенсивность превышает среднюю интенсивность кариеса зубов почти в три раза.

По заключению авторов, динамика высокой поражаемости кариесом зубов у маленьких детей особенно выражена в районах, где загрязнение атмосферного воздуха в несколько раз превышает максимально допустимый коэффициент и дети, проживающие в этих районах имеют низкий уровень кариесрезистентности, что диктует необходимость разработки специальных кариес-профилактических программ для данной категории пациентов.

### რეზიუმე

ეკოლოგიურ რისკ-ფაქტორთა და კბილის კარიესის უმაღლესი ინტენსივობის ურთიერთკავშირი ადრეული ასაკის ბავშვებში

თ. შინაიშვილი, ვ. მარგველაშვილი, ნ. სულაძე, ქ. კობახიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ი. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ეკოპათოგენურ ფაქტორთა გავლენა კბილის მაკარი ქსოვილების მინერალიზაციაზე ადრეულ ასაკში შესწავლილ იქნა 3-4 წლის 525 ბავშვზე. კბილების მდგომარეობა განისაზღვრებოდა მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული ინდექსების საშუალებით: გავრცელება ინტენსივობა და უმაღლესი ინტენსივობა.

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ კარიესის გავრცელება ბევრად ნაკლებია იმ ბავშვებში, რომლებიც ცხოვრობენ ეკოლოგიურად უფრო ხელსაყრელ პირობებში, ვიდრე ეკოლოგიურად არასასურველ პირობებში და, შესაბამისად, შეადგენს 39.6% და 63.6%.

კბილის კარიესის საშუალო და უმაღლესი ინტენსივობის მნიშვნელობათა შედარებითმა ანალიზმა ცხადყო, რომ უკეთეს გარემო პირობებში მცხოვრებ ბავშვებში ეს სხვაობა მინიმალურია (1:1,7), განსხვავებით ეკოლოგიურად დაბინძურებულ რაიონებში მცხოვრები ბავშვებისაგან, სადაც უმაღლესი ინტენსივობა საშუალო ინტენსივობას აღემატება თითქმის სამჯერ.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ მცირეწლოვან ბავშვებში კბილის კარიესით დაზიანების დინამიკა განსაკუთრებით გამოხატულია იქ, სადაც ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურება ქიმიურად აგრესული ნივთიერებებით რამოდენიმეჯერ აღარბებს მაქსიმალურად დაშვებულ კონცენტრაციას. აღნიშნულ პირობებში მცხოვრებ ბავშვთა კონტინგენტისათვის, რომელთაც აღენიშნებათ კარიეს-რეზისტენტობის დაბალი მაჩვენებელი, აუცილებელია შეიქმნას და დაინერგოს სპეციალური კარიეს-პროფილაქტიკური პროგრამები.

## CYTOMEGALOVIRUS BEARING IN CHILDREN WITH SENSORINEURAL HEARING LOSSES

<sup>1</sup>Devdariani T., <sup>2</sup>Chibalashvili N., <sup>2</sup>Tushishvili M., <sup>1</sup>Gogberashvili K., <sup>2</sup>Kevanishvili Z.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>National Centre of Audiology, Tbilisi, Georgia

Cytomegalovirus, CMV, is stated among prevalent aetiological agents of congenital infectious diseases [10,11]. Just CMV appears to be one of the most frequent reasons of mental retardation and of various disabilities in children, of a hearing loss in particular.

CMV infection covers 0.2-2.4% of newborns [5,6,8,9]. In 85% from them the disease follows an asymptomatic course, although in 10-17% a sensorineural, predominantly escalating hearing loss appears later [1,5,8,14]. Serious disorders occur in 10-15% of prenatally CMV infected infants. Among them, the retardation both in physical and

mental development, low birth weight, microcephalia, hepatosplenomegalia, anaemia, thrombocytopenia, and icterus have to be mentioned. In most of diseased children various neurological abnormalities arise additionally in adulthood [2,7].

CMV is one of the representatives of the human herpes virus family - human herpes virus 5, HHV 5. After invading into the blood, CMV replicates either in monocytes and lymphocytes while selectively reduces cellular immune forces [5,11]. CMVs are able to *hide into lymphocytes*. As a result, for specific antibodies as well as for interferon

CMVs become unapproachable and safe therefore from their blocking actions. For that reason, CMV silent carriage includes as a rule a long time period, the whole life even sometimes.

Manifestation as well as progression of CMV depend mainly on mother's immune state [4,5]. When a mother gets ill during the first period of pregnancy, due to immature immunity mechanisms the CMV transmission risk to foetus is rather high, about 40% [6,7,14]. Under these circumstances the pathology is observed in 65% of newborns. When earlier infected woman becomes pregnant, due to more or less established immune blocking mechanisms the probability of CMV invasion into foetus is downed to 0.5-1.5%.

CMVs are presented in about 10% of prenatally infected newborns [10]. Retardation in growth, hepatosplenomegalia, haematological disorders, e.g. thrombocytopenia, dermal abnormalities, e.g. petechia and purpura, are typical signs of. Central and/or peripheral neurological disorders are prevailed in all cases: microcephaly, brain atrophy, ventriculomegalia, chorioretinitis, hearing loss. Intracerebral calcification that can be verified by computer tomography is indicative of the involvement in pathological processes of brain periventricular regions. Later, just calcification of neural tissues can lead to hearing and speech confusions and to progression therefore of neurological and congenital disorders. From the mental retardation reasons, congenital CMV infection either by the rate and severity lags behind the Down's disease only [2,7].

Asymptomatic CMV infection happens most frequently in those infants whose mothers already acquired immunity against [4]. At a birth, the infected newborns seem healthy, although later they can retard in growth. Later on, neurological disorders are also extended among. Just for these children are typical an appearance of a sensorineural hearing loss with a trend of process progressing. Either unilateral or bilateral hearing loss happens in 15% of CMV infected children. It has to note that hearing screening in CMV newborns can fail revealing an auditory dysfunction – first signs of a hearing loss may follow the birth by months or years even.

The mechanisms of CMV-related hearing losses are not completely clear [1]. In evident forms of the pathology, when microcephaly, seizure syndrome, chorioenteritis, muscle hypotony, other congenital CMV signs are manifested in a newborn period already, motor-cognitive retardations are expected to follow the listed disorders just later. Sensorineural hearing loss is also frequently associated with. In individuals bearing congenital asymptomatic CMV, hearing-loss degree seems to depend upon CMV concentration in urine [3]. In most papers regarding this link (e.g. [12,13]) it is indicated that the factors predicting a hearing loss under CMV infection are not elucidated up to now. Regular hearing monitoring is therefore recommended

either under plain as well as asymptomatic CMV diseases during first years of life at least.

Hearing fulfils a principal role in speech establishment and, generally, in development of a child. The age at the moment of a hearing loss is particularly critical for dramatic consequences followed. Early initiation of hearing rehabilitation procedures is also essential for positive outcomes of items resorted. For development of speech function in hearing-loss children, regular excitation of auditory cortex by acoustic and speech stimuli up to 6 months of age is much more effective for hearing development as compared with situations when hearing deficiency has not defined before 7-18 months of age and stimulation of cortex has been not performed therefore by appropriate rehabilitation procedures, e.g. by hearing aids and speech therapy service [11,12]. Hearing screening in newborns while when confirming hearing losses an immediate start of respective medical and rehabilitation measures have thus principal significance for normal development of a child.

In the present paper CMV bearing rate has been estimated in children acquired sensorineural hearing loss within prenatal or early postnatal period of life. CMV invasion scores in hearing-loss children were matched with those in normally hearing children of same ages.

The main (test) group included 15 children, 8 girls and 7 boys, of 3-6 years of age, brought to National Centre of Audiology by parents or relatives for consultation regarding hearing. At the beginning, middle-ear state has been estimated in each child utilizing for this purpose a standard tympanometry technique. In every case impedance measuring testing proved a normal middle-ear function. Later, hearing function has been screened via the procedure based on estimation of evoked otoacoustic emissions. Each test was completed with a *fail* indication on the screen of the screening equipment, proving a hearing disorder. On the next stage, hearing function was objectively studied via computer registration of auditory brainstem responses, ABRs. Under the course of objective audiometry, the child lay in acoustically-attenuated and electrically-isolated chamber. ABR thresholds to monaural tone-pips were determined at principal speech spectrum band: 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies. Stimulation rate was 11/s. In individual cases identification of ABRs in averaged curves was complicated. In order to avoid difficulties and to reach proper interpretation of recordings, either before or under the testing with application of tone-pips, ABRs were registered to monaural and/or binaural clicks (Fig. 1): as compared with tonal stimuli, ABRs to clicks are better identified, rarely cause ambiguities in interpretation, and promote thus designation of recordings to tonal stimuli. For ABR derivations, active, reference, and grounded electrodes were fixed on vertex and earlobes of stimulated and non-stimulated ears, respectively. Scalp-derived bioelectric activity was

amplified within 50-2000-Hz frequency band. Averaging (summation) of poststimulus EEG intervals was carried out by specialized computer system (Eclipse). Averaging (summation) number was 2000, sampling (quantization) interval - 25 ms, epoch (analyzing time) - 12 ms. Under suspicious recordings, the cross-summation of

separate averaged curves was performed in computer. As a result, averaging number in individual cases reached 4000, 6000, 8000. In most of investigated children, in particular in those younger than 5 years of age, computer audiometry was performed under medicamentous sleep induced by injection of diazepam into muscles.

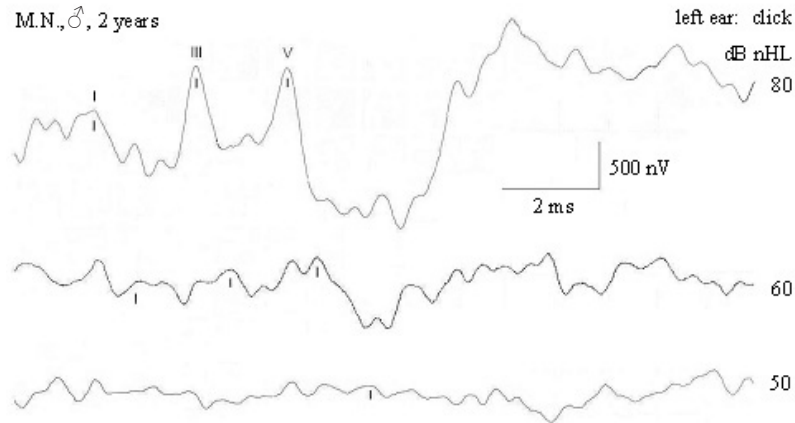


Fig 1. ABRs registered in CMV bearing child at different intensities (80, 60, and 50 dB nHL) of clicks. At high intensities all three main ABR components are differentiated, Waves I, III, and V (indicated by verticals), at threshold intensity only Wave V. With decrease in click intensity, ABR amplitudes are reduced and peak-latencies are prolonged.

Significant impairment of hearing function was found by ABR audiometry in all 15 children of the main group (Fig. 2). In absolute majority of inspected individuals the thresholds at 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies were in the range of 60-90 dB. All children of the group possessed thus severe, III grade, or profound, IV grade, hearing loss. In most of tested individuals the hearing thresholds aggravated from low frequency, 0.5 kHz, to high frequencies, 1 and 2 kHz. The audiometric curves took therefore a descending slope that being characteristic just for a sensorineural hearing loss. The sloping angles of curves of left and right ears seemed similar. For each of the following step of the tested frequency band it approximated 5 dB on the mean (Fig. 2). In most of individuals the right- vs. left-ear threshold indices also accorded each other. Individual interaural differences, if being appeared, were usually within the range of 5, 10, 15 dB. At all three tested frequencies, the differences for the whole group dropped down to 1-3 dB (Fig. 2) while were proved to be statistically strictly

insignificant. Taking into account interaural similarities, the mean threshold indices were calculated for both ears together. At 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies the mean hearing thresholds and respective standard deviations for both ears amounted to  $71.2 \pm 16.1$ ,  $75.6 \pm 10.4$ , and  $80.6 \pm 10.5$  dB, respectively. According to summed results for both ears as to those for right and left ears separately (Fig. 2), standard deviation had higher value at lower frequency, 0.5 kHz, than at higher frequencies, 1 and 2 kHz. At latter frequencies, in turn, standard deviation indices appeared equal. Variability coefficient of hearing thresholds in percentage (V%) was calculated basing upon standard deviation (SD) and mean arithmetic ( $\bar{x}$ ) values:  $V\% = 100SD : \bar{x}$ . For both ears the variability coefficient at 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies amounted to 22.7%, 13.8%, and 13.1%, respectively. It was validated thus that the variability of hearing thresholds in CMV-infected hearing-loss children is higher at 0.5-, than at 1- and 2-kHz frequencies, at two latter frequencies being in turn equal.

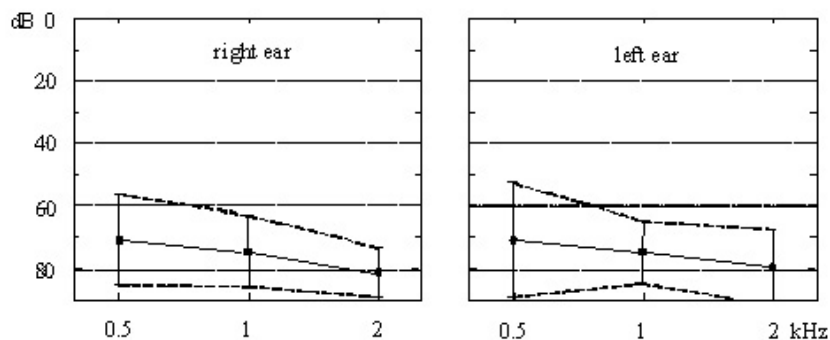


Fig. 2. Mean hearing thresholds (circles in solid lines) with standard deviations (vertical lines) of right and left ears in CMV bearing children at 0.5-, 1-, and 2-kHz frequencies determined by ABR registrations. Standard deviation curves are interconnected to display general distribution of hearing thresholds

Together with dramatic hearing-speech disorders, visual dysfunctions were additionally observed in children of the test group. Coupled with impairments in both sensory modalities, psychological inspection of tested individuals proved also some retardation in cognitive processes, in mental development, in general.

The control group comprised 30 healthy children, 15 girls and 15 boys, selected with a free choice principle. As in the test group, in the control group also the age of inspected children were distributed within the range of 3-6 years. According to the careful interrogations of accompanied relatives as well as to direct observations, none of the control group members appeared to have any deficiency in hearing-speech function. Hearing screening test of all individuals of the control group was accomplished with a *pass* indication on the screen of the device, i.e. by the positive result. Normal hearing function in each child of the control group possessed thus an objective confirmation.

In children of both test and control groups the CMV-specific IgG antibodies were determined in blood applying an enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. The excessive amount of IgG antibodies was found in 14 out of 15 hearing-loss children of the test group, 93.3%, and in 14 out of 30 normally-hearing children of the control group, 46.7%. It was realized thus that IgG representativeness and, respectively, CMV bearing happen twice as much in sensorineural hearing-loss than in normally-hearing children. The intergroup statistical difference ( $p=0.007$ , Fisher test) substantially exceeded the threshold significance level applied ( $p\leq 0.05$ ). Consequently, CMV bearing rate in hearing-loss children with a high statistical probability surpassed that in normally-hearing ones.

The CMV infection is thus a significant risk for a sensorineural hearing loss in children. In the case of detection of hearing losses by the screening and/or by the computer audiometry in early ages already, CMV bearing via measuring of LgG antibody titre is recommended to estimate in parallel. Early detection of aetiology of hearing losses offers an opportunity to perform immediate and specific prevention-treatment-rehabilitation measures. The negative dynamic of the pathology can therefore be avoided and, moreover, successful output of the applied measures can be reached.

## REFERENCES

1. Barbi M., Binda S., Ambrosetti U., Corbetta C., Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(1): 39-42.
2. Barbi M., Binda S., Caroppo S., Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol* 2006; 35(2): 206-209.
3. Boppana S.B., Fowler K.B., Pass D.F., Rivera L.B., Bradford R.D., Lakeman F.D., Britt A.J. Congenital cytomegalovirus infection: Association between virus burden in

- infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005; 146: 817-823.
4. Boppana S.B., Rivera L.B., Fowler K.B., Mach M., Britt W.J. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *New Engl J Med* 2001; 344(18): 1366-1371.
5. Bradford R.D., Cloud G., Kimberlin D.W., Jacobs R., Demmler G., Sanchez P., Britt W., Soong S.J., Whitley R.J. Detection of cytomegalovirus (HCMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital HCMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis* 2005; 191(2): 227-233.
6. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L.E., Botet F., Anceschi M.M., Greenough A., Gibbs R.S., Carbonell-Estrany X. WAPM guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med* 2009; 37(5): 433-445.
7. Dollard S.D., Grosse S.C., Ross D.S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(5): 355-363.
8. Grosse S.D., Ross D.S., Dollard S.C. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: A quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008; 41(2): 57-62.
9. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17(4): 253-276.
10. Milewska-Bobula B., Lipka B. Congenital cytomegalovirus - advances in diagnosis and therapy. *Pitzgel Epidemiol* 2009; 63(1): 79-83.
11. Mocarski E.S., Courcelle C.T. Cytomegaloviruses and their replication. In (eds. Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Roizman B., Straus S.E.): *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 2629-2673.
12. Nance W.E., Lim B.G., Dodson K.M. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for prelingual hearing loss. *J Clin Virol* 2006; 35(2): 221-225.
13. Pass R.F. Cytomegalovirus. In (eds. Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Roizman B., Straus S.E.): *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 2675-2705.
14. Sokol J., Hyde M. Hearing screening. *Pediatr Rev* 2002; 23(5): 155-162.

## SUMMARY

### CYTOMEGALOVIRUS BEARING IN CHILDREN WITH SENSORINEURAL HEARING LOSSES

<sup>1</sup>Devdariani T., <sup>2</sup>Chibalashvili N., <sup>2</sup>Tushishvili M., <sup>1</sup>Gogberashvili K., <sup>2</sup>Kevanishvili Z.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>2</sup>National Centre of Audiology, Tbilisi, Georgia

The rate of bearing of cytomegalovirus, CMV, has been estimated in children suffering from inborn or newborn



types of a sensorineural hearing loss of hard-to-severe degrees. The test group comprised 15 hearing-loss children of 3-6 years of age. The control group included accidentally selected 30 healthy children of the same age without any hearing complains. In both groups the CMV-specific IgG antibodies were determined in blood via the enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. The excessive amount of IgG antibodies was found in 14 out of 15 children with sensorineural hearing losses being estimated objectively, via computer registration of auditory brainstem responses, ABRs, and in 14 out of 30 children with normal hearing, being also inspected objectively, via specialized screening procedure. The intergroup difference in CMV bearing rates, 93.3% and 46.7%, respectively, has been confirmed to be statistically significant ( $p=0.007$ ). CMV bearing happens thus twice as much in sensorineural hearing-loss than in normally-hearing children. Early detection of a hearing loss and early assessment of CMV bearing seem essential for an immediate start and, consequently, for a better chance of positive outcomes of specific treatment-rehabilitation means.

**Key words:** CMV infection; hearing impaired children; CMV-specific antibodies; CMV bearing.

## РЕЗЮМЕ

### НОСИТЕЛЬСТВО ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА СРЕДИ ДЕТЕЙ С СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

<sup>1</sup>Девдариани Т.А., <sup>2</sup>Чибалашвили Н.Ю., <sup>2</sup>Тушишвили М.А., <sup>1</sup>Гогберашвили К.Я., <sup>2</sup>Кеванишвили З.Ш.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Национальный центр аудиологии, Тбилиси, Грузия

Носительство цитомегаловируса (ЦМВ) исследовалось у детей в возрасте 3-6 лет, страдающих пренатальной или ранней постнатальной формами сенсоневральной тугоухости тяжелой или тяжелой степени. Контрольную группу составили здоровые дети того же возрастного спектра с нормальным слухом, отобранные по принципу случайного подбора. В обеих группах детей ЦМВ-специфические IgG антитела определялись в крови иммуноферментным методом ELISA. Высокие показатели IgG антител выявлены у 14 из 15 детей с сенсоневральной тугоухостью и у 14 из 30 детей с нормальным слухом – соответственно в 93,3% и 46,7% случаев. Межгрупповое различие было значимым при высоком уровне статистической вероятности ( $p=0,007$ ). Таким образом, констатиру-

вано, что ЦМВ-носительство, доказанное высоким титром IgG антител, в два раза чаще встречается при сенсоневральной тугоухости, чем при нормальном слухе. Раннее выявление сенсоневральной тугоухости и раннее определение ЦМВ-носительства представляются весьма значимыми для своевременного начала и, соответственно, лучшего шанса на положительный исход превентивных и лечебно-реабилитационных специфических процедур.

## რეზიუმე

ციტომეგალოვირუსის მატარებლობა სენსონევრალური ტიპის სმენადაქვეითებულ ბავშვებში

<sup>1</sup>თ. დევდარიანი, <sup>2</sup>ნ. ჩიბალაშვილი, <sup>2</sup>მ. თუშიშვილი, <sup>1</sup>ქ. გოგბერაშვილი, <sup>2</sup>ზ. კევანიშვილი

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>აუდიოლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ციტომეგალოვირუსის (ცმვ) მატარებლობა შეისწავლეს პრენატალური ან ადრეული პოსტნატალური ფორმის სმენადაქვეითებულ ბავშვებში. კვლევის ძირითადი კონტინგენტი წარმოადგენილი იყო 3-6 წლის ასაკის მძიმე და უმძიმესი ხარისხის სენსონევრალური ტიპის სმენის დაქვეითების მქონე ბავშვები. საკონტროლო ჯგუფი, შემთხვევითობის პრინციპით შერჩეულ იქნა, იმავე ასაკის ნორმალური სმენის ჯანმრთელი ბავშვებისაგან. ბავშვების ორივე ჯგუფში ცმვ-სპეციფიკური IgG ანტისხეულის ტიტრი განისაზღვრებოდა სისხლში ELISA-ს იმუნოსორბენტული მეთოდით. IgG ანტისხეულის მომეტებული მაჩვენებელი აღენიშნა სმენადაქვეითებულთა ჯგუფის 14 ბავშვს 15-დან და ნორმალურსმენიანთა ჯგუფის 14 ბავშვს 30-დან, ანუ, შესაბამისად, 93,3% და 46,7%. ჯგუფთაშორის განსხვავება მაღალი ალბათობით იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ( $p=0,007$ ). ამგვარად, გაირკვა, რომ IgG ანტისხეულის წარმოდგენილობით დადასტურებული ცმვ-ის მატარებლობა ორჯერ უფრო ხშირია სენსონევრალური ტიპის სმენადაქვეითებულ, ვიდრე ნორმალური სმენის მქონე ბავშვებში. ავტორთა დასკვნით, სმენის დაქვეითების დროული გამოვლენა და ცმვ-ის მატარებლობის ასევე დროული დადგენა საპრევენციო-სამკურნალო-სარეაბილიტაციო სპეციფიკური ღონისძიებების ადრეული ჩატარებისათვის და, ამდენად, მათი წარმატებული შედეგების მიღწევისათვის არის მნიშვნელოვანი.

## INFLUENCE OF FERROTHERAPY ON PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF CHILDREN OF YEARLY AGE WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

Matiashvili K., Manjavidze N., Ghonghadze T.

*Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics, Georgia*

The statement that development is a consecutive, dynamic, continuous process, which begins from the moment of conception, lasts till death and comprises maturing of organs and systems, acquiring skills and formation [3,6,8,10,12] of skill of adaptation with new environment, does not cause disputes among researchers. According to universally acknowledged biopsychosocial model of development, numerous biological and environmental factors influence development of children [3,11,12]. One of them is iron deficiency in the organism.

As it is known, iron deficiency anemia is mainly revealed in 43% of children of the age 6-24 months [2,11]. In this very period the formation of important functions of brain occurs and iron deficiency at this age influences greatly children's motor, as well as intellect development. It is proved that latent sideropenia, even without anemia, favors developmental lagging. The functioning of monoamine oxidase, myelination of nerve fibers is violated, the number and sensitivity of so called D2 (dopamine) receptors in axons decreases, which causes reduction of electron activity of brain particles and in hemispheres [4,5].

Some authors [4,10] connect sideropenia with reduction of cognitive function, short memory, concentration of attention, reduction of intellectual or physical working capacity. Even without anemia during iron deficiency the intellectual ratio is reduced by approximately 10-15 points [5]. In case of sideropenia, children beyond the age of one, are lagging in psychomotor development by 2-4 weeks and more from healthy children of the same age. Based on research conducted in the USA [4,5,7] it was established that school children with low academic indicators (problems in learning-memorizing school materials, correct solution of mathematical tasks etc.) had at an early age sideropenia of manifested form and conducted ferrotherapy significantly improves neuropsychological development indicators of children (cognitive function, speech, memory, learning skills etc.).

Bayley Infant Neurodevelopment Screener is one of the most recognized screening test in the world, which is used for evaluation of psychomotor development of children of early age. The method stipulates evaluation of peculiarities of development of formation of behavior, cognition, speech and reception of the children of age 3-24 months on the basis of four main clusters (neurological-N, receptive-R, expressive-E, cognitive-C).

Neurological intactness of central nervous system is evaluated by means of neurological cluster. Muscular tonus,

control, skewness of movement and others are defined. Reception function defines perception and sensation; here we discuss visual, auditory and tactile processes. Together with addition of age reception functions become more complex and highly organized verbal processes are originated. As to expressive function it consists of three main parts: 1. Light motor (snatching, manipulation of things with fingers etc.); 2. Oral motor (vocalization, verbalization); 3. Strong motor (sitting, creeping with hands and knees-movement skill). The fourth cluster is cognitive. This paragraph discusses high level functions, such as memory, studying, thinking, discussion, aspiration, attention, problem solving skills

At an early age determination of neurodevelopment is specific, because not all functions are equally developed at this time, but together with adding of age the potential for development changes fast. According to BINS six age groups are singled out: 3-4; 5-6 ;7-10; 11-15; 16-20 and 21-24 months. All ages have their own potential, which is represented in clusters (see photo). Studying of a child's neuropsychological development is conducted by means of the above-mentioned clusters. The method of research was developed by the scientist of psychology department of Vaikato University-Nensy Bayley. The method of research was approbated and implemented in the USA and European countries.

The objective of the research conducted by us was studying of motor and psychosocial development by BINS method, among children who at an early age had the diagnosis of iron deficiency anemia and had been appropriately treated by iron drugs. We observed how close were the total indicators received as a result of research with the standard presented by Bayley and compared with the results of research of Georgian, practically healthy children of the same age [1].

**Material and methods.** Open, controlled prospective research was conducted. 47 children have been examined who had iron deficiency anemia at an early age and they had been treated by iron drugs. According to Bayley method we divided children into two age groups-16-20 and 21-24 months.

Criteria of the study objects:

- 1) Georgian children of both sexes from 16-24 months;
- 2) Children born without ante-intranatal risk;
- 3) Children who during the second period of breast-feeding (6-12 months) had iron deficiency anemia of average severity;
- 4) Non-existence of acute somatic pathology;

Criteria of exclusion from the survey:

- 1) Age;
- 2) Children who had acute iron deficiency anemia;
- 3) Existence of neurological pathology.

The mentioned research was conducted in G. Zhvania Tbilisi State Medical University Pediatric Clinic, Tbilisi N2 family medical center and medical center "Cito".

Iron deficiency anemia in Tbilisi N2 family medical center was diagnosed on the basis of common blood test and serum for determination of iron (HB<70-90 g/l; serum iron <9 mkmol.l). The children were treated comprehensively, domiciliary. The advantage was given to iron dry drugs (syrup, drops), which irritate gastrointestinal tract less. The children took mainly oral iron drugs-ferrum-lek, maltofer, aktiferin. Ferrotherapy was conducted according to the age-among children up to 3 years 3-5 mg/kg per day; 24-hour dose was divided into 2-3 intakes.

The research was conducted after five months from taking the iron drug. Prior to study of psychomotor development the children repeatedly had common blood test and serum iron test; for some patients, besides routine research, we defined ferritin (non-hemmic iron; the most informative test in iron deficiency anemia diagnosis)- whose indicator fluctuated within the standard (from 1 year to 12 years 10-100 ng/ml). We studied the mentioned parameters after one week from the completion of treatment. We compared the obtained results with the data received as a result of research of Georgian; healthy children brought up in a harmonious family (a complete family) conducted in 2006-2010.

According to BINS we studied mental, motor and behavioral parameters. Based on the main clusters (Basic

Neurological Functions/Intactness-main neurological functions, intactness; Receptive Functions-receptive function; Expressive functions-expressive function; cognitive process-cognitive process) we could evaluate intactness of central nervous system, defining muscle tone, study of behavior formation, cognition, speech, reception and cognitive study. Individual Record Form was created for each age group.

Prior to implementation of research (the research was free) we received a preliminary informed consent of the parents of children who participated in the research. The patients were not divided according to sex, because data studied by us did not give any difference according to this sign.

We processed the results by means of computer statistic program SPSS-10 for Microsoft Windows.

**Results and their discussion.** Examination of the children was conducted according to the age; we evaluated average aggregate indicators of each cluster, as well as of four clusters. We compared the results with age standard submitted by BINS.

In children of 16-20 months according to BINS the principal clusters are expressive and cognitive functions. The maximum point of expressive cluster is 6, of cognitive-3. In this age group there is only one neurological and one receptive function, which are evaluated by one point. The total aggregate indicator of this age group is 11 points. As a result of the conducted research after receiving of iron drugs in the age group of children of 16-20 months the total aggregate indicator was 9 points, instead of 11 ( $p<0,01$ ). As a result of the examination of Georgian, practically healthy children we received 10, 32 points ( $p<0,01$ ) (table 1).

Table 1. Neuropsychological development of children of the age 16-20 months according to BINS (aggregate indicator of each cluster), who had iron deficiency anemia

Cluster	Neurological	Receptive	Expressive	Cognitive
Norm	1	1	6	3
Study result	0,9 ( $p<0,01$ )	0,9 ( $p<0,01$ )	4,9 ( $p<0,05$ )	2,3 ( $p<0,05$ )

For the age of 21-24 months according to BINS the principal significance have receptive, expressive and cognitive clusters; there is one neurological cluster. The receptive cluster is evaluated by 2 points, expressive and cognitive clusters respectively, by 9 and 1 point; neurological cluster is evaluated by 1 point. The maximum number of points for this

age group is 13. In children who were under our observation after receiving of iron drug, in 21-24 months age group, the aggregate indicator totaled 11,3 points instead of 13 points ( $p<0,01$ ). As a result of examination of practically healthy children according to the data received the average aggregate indicator was 11,8 points, instead of 13 ( $p<0,05$ ) (table 2).

Table 2. Neuropsychological development of children of the age 21-24 months according to BINS (aggregate indicators of each cluster), who had iron deficiency anemia

Cluster	Neurological	Receptive	Expressive	Cognitive
Norm	1	2	9	1
Study result	0,9 ( $p<0,01$ )	1,8 ( $p<0,01$ )	7,7 ( $p<0,05$ )	0,9 ( $p<0,01$ )

Thus, the conducted examinations indicate that in children, who had iron deficiency at an early age and had taken

treatment with relevant drugs in a timely manner, the aggregate indicators of four clusters (especially expressive

and cognitive clusters, which are important for the age of 16-20 and 21-24 months) do not differ significantly from standard indicators submitted by BINS. At the same time, we must mention, that the received results were similar to data received as a result of examination of practically healthy Georgian children.

Proceeding from the mentioned, we deem important time diagnosis of iron deficiency and beginning of respective treatment, in order to avoid problems in psychomotor development. Furthermore, timely treatment will favor the processes of development of child's social and school preparedness.

## REFERENCES

1. მათიაშვილი ქ. მანჯავიძე ნ. ღონღაძე თ. აღრეული ასაკის ქართველ ჯანმრთელ ბავშვთა ფიზიკური და ნეიროფსიქოლოგიური განვითარება. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა. თბილისი: 2012; 2: 108-112.
2. კვეზერელი-კობაძე ა, კვეზერელი-კობაძე მ, მთვარელიძე ზ. რკინადეფიციტური ანემიები ბავშვთა ასაკში. თბილისი: 2010; 25-45.
3. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Nelson Textbook of Pediatrics. 16<sup>th</sup> Edition. 1998: 23-65.
4. Buchanan G.R. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. J.of Pediatr. 2003; 135(4): 413-415.
5. Courage M.L., Howe M.L. From Infant to Child: the dynamics of cognitive change in the second year of life. Psychological bulletin 2004; 128(2): 250-277.
6. Hay W.W., Hayward A.R., Levin M.J., Sondheimer J.M. Current pediatric diagnosis and treatment. 14<sup>th</sup> Edition. 2005: 77-125.
7. Martins S., Logan S., Gilbert R.E. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anemia (Review). The Cochrane Collaboration: Published by JohnWiley & Sons, Ltd; Copyright © 2009.
8. Masten A., Coatsworth J. The Development of Competence in Favorable and Unfavorable environments. Am Psychol 2005; 205-207.
9. Nelson Essentials of Pediatrics. 4<sup>th</sup> edition. Chapter1. Developmental and Behavioral Pediatrics. 2008:112-131.
10. Sinha S. Child rearing practices relevant for the growth of dependency and competence in children. In: Valsiner J. ed. Comparative, cultural and constructivist perspectives. Vol. 3. Norwood, NJ, USA: Albex, 2004; 37-108.
11. Shore R. Rethinking the Brain: new insights into early development. New York: Families and Work Institute; 1997.
12. Wachs T.D. The nature and nurture of child development. HTML document. Department of Psychological Sciences at Purdue University in West Lafayette. Indiana, USA: 2006.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF FERROTHERAPY ON PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF CHILDREN OF EARLY AGE WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

**Matiashevili K., Manjavidze N., Ghonghadze T.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics, Georgia*

According to universally acknowledged biopsychosocial model of development, numerous biological and environmental factors influence development of children. One of them is iron deficiency in the organism. The study assessed physical, motor and psychosocial development of children who at an early age had the diagnosis of iron deficiency anemia and had been treated by iron drugs. Their neurological, receptive, expressive and cognitive functions were assessed using BINS (Bayley's Infant's Neurodevelopmental Screen). The sample was divided into 2 age groups: 16-20 and 21-24 months.

The study shows that in children, who had iron deficiency at an early age and had taken treatment with relevant drugs in a timely manner, the aggregate indicators of four clusters do not differ significantly from standard indicators submitted by BINS. We deem important time diagnosis of iron deficiency and beginning of respective treatment, in order to avoid problems in psychomotor development; Timely treatment will favor the processes of development of child's social and school preparedness.

**Keywords:** early age children; neuropsychological development; iron deficiency; cognitive function.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ФЕРОТЕРАПИИ НА ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Матиашвили К.Г., Манджавидзе Н.Ш., Гонгадзе Т.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии, Грузия*

Наблюдались 47 детей, у которых с раннего возраста отмечалась железодефицитная анемия и проведено адекватное лечение соответствующими препаратами. Исследованы две возрастные группы: 16-20 и 21-24 месяца. Неврологические, рецептивные, экспрессивные и когнитивные функции детей оценивались по шкале Бейли (BINS – Bayley Infant Neurodevelopmental Screener), которая предназначена для обследования детей с младенческого возраста с целью определения умственного и моторного развития.

Выявлено, что в обеих возрастных группах, после своевременно проведенного лечения, итоговые показатели всех четырех кластеров не отличались от нормальных показателей по шкале BINS. В результате лечения феропрепаратами, состояние больных улучшилось, показатели всех четырех кластеров увеличились. Следует предполагать, что снижение неврологических, рецептивных, экспрессивных и когнитивных кластеров связано с

задержкой развития функций головного мозга в результате сидеропении, связанной с возрастом. Следует отметить, что исследование детей с железодефицитной анемией вышеуказанным методом в Грузии проведено впервые. Результаты проведенного исследования дают нам право рекомендовать использование данного метода для предотвращения задержек психомоторного развития детей в обязательном порядке.

### რეზიუმე

ფეროთერაპიის გავლენა ადრეული ასაკის რკინადაფეციტური ანემიით დაავადებულ ბავშვთა ფსიქომოტორულ განვითარებაზე

ქ. მათიაშვილი, ნ. მანჯავიძე, თ. ღონღაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრიის დეპარტამენტი, საქართველო

ბავშვის განვითარებაზე მოქმედებს უამრავი ბიოლოგიური და გარემო ფაქტორი. ერთერთ მათგანს წარმოადგენს ორგანიზმში რკინის დეფიციტი. ჩატარებული კვლევის დროს შევისწავლეთ 47 პაციენტი, რომელთაც ადრეულ ასაკში აღენიშნებოდათ რკინადაფეციტური ანემია და ჩაუტარდათ სათანადო მკურნალობა რკინის პრეპარატებით. გამოკვლეულ იქნა ორი ასაკობრივი ჯგუფი: 16-20 და 21-24 თვე. ბავშვთა ფსიქომოტორული განვითარება შევისწავლეთ BINS-ის მიხედვით (Bayley Infant Neurodevelopment Screener). შესწავლილ იქნა ნევროლოგიური, ექსპრესიული, რეცეფციული

და კოგნიტური კლასტერები. კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ დროულად ჩატარებული მკურნალობის შემთხვევაში ასაკობრივ ჯგუფებში ოთხივე კლასტერის ჯამური მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა BINS-ის მიერ მოწოდებული ნორმალური მაჩვენებლები-საგან. საყურადღებოა, რომ რკინადაფეციტური ანემიით დაავადებული ქართველი ბავშვების გამოკვლევა აღნიშნული მეთოდით პირველად ჩატარდა. მიზანშეწონილად მიგვაჩნია აღნიშნული მეთოდის გამოყენება ბავშვთა ფსიქომოტორულ განვითარებაში შეფერხებების თავიდან აცილების მიზნით.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С, У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В БАКУ

Мамедов М.К., Алиева Ш.Н.

Национальный центр онкологии; НИИ акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан

Беременные женщины являются представителями одной из групп здорового населения, находящихся в репродуктивном возрасте [5]. Частота распространенности среди них субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), отражает степень распространения этих инфекций в различных слоях взрослого населения соответствующего региона [2].

Следует отметить, что данные о распространенности указанных инфекций среди беременных женщин, с точки зрения акушерской практики, имеют не только эпидемиологическое, но и практическое значение поскольку указанные инфекции у беременных могут стать причиной не только отягощения течения беременности и осложнения родоразрешения, но и инфицирования как новорожденных во время родов и в период их

грудного вскармливания, так и персонала родовспомогательных учреждений [1].

Сведения о распространении этих инфекций среди беременных женщин, проживающих в г. Баку, в основном, не оглашаются.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определить наличие серологических маркеров инфицирования вирусами гепатита В и С у беременных женщин и установить клинико-патогенетические варианты течения субклинических инфекций, вызванных этими вирусами.

**Материал и методы.** С помощью иммуноферментного метода, воспроизведенного на основе коммерческих наборов, осуществляли серологическое исследование сывороток крови, полученных у 1782 беременных, находящихся на учете в учреждениях системы родовспоможения в Баку с 2007 г. до середины 2011 г.

Серологическое исследование включало определение поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к ВГС (anti-HCV) в сыворотке крови.

Сыворотки, в которых были обнаружены anti-HCV, были подвергнуты молекулярно-генетическому исследованию с помощью метода полимеразной цепной реакции с целью определения в них РНК ВГС, а при ее обнаружении - еще раз проводилось исследование для определения генотипов ВГС.

В случае выявления HBsAg или/и anti-HCV, адекватными биохимическими методами определялись активность сывороточной аланин-аминотрансферазы (АлАТ), аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) и концентрация билирубина (БР). Полученные результаты математически обрабатывались с использованием известных формул вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты серологического исследования указанных выше сывороток крови приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты серологического исследования 1782 сывороток крови беременных, проживающих в Баку

Серологические маркеры инфицирования	Частота выявления маркеров	
	абс.	%
HBsAg	46	2,6±0,4
anti-HBs	306	17,2±0,9
anti-HBc	147	8,2±0,6
anti-HCV	66	3,7±0,4
HBsAg + anti-HCV	9	0,5±0,2

Так как ни у одной из исследуемых нами женщин каких-либо клинических признаков дисфункции печени не выявлено, следует заключить, что во всех выявленных случаях обе инфекции протекали в субклинических формах.

Рассматривая приведенные в таблице данные, в первую очередь, следует отметить, что показатели частоты выявления основного серологического маркера инфицирования ВГВ - HBsAg и серологического маркера инфицирования ВГС - anti-HCV у проживающих в Баку беременных женщин полностью согласуются с результатами ранее проведенных сероэпидемиологических наблюдений, в которых эти же серологические маркеры были определены у безвозмездных доноров крови в возрасте 18-60 лет, проживающих в Баку [3].

Вышеизложенное подтверждает обоснованность ранее сделанного вывода о том, что Баку должен быть отнесен к числу городов с умеренным хроническим носительством ВГВ и средней степенью эндемичности в отношении инфекции ВГС [4].

Учитывая, что наличие этих инфекций у беременных женщин может выступать в качестве фактора, влияющего на течение и исход беременности, целью данного исследования явилось определить у инфицированных ВГВ и ВГС беременных женщин преобладающие клинико-патогенетические варианты течения соответствующих инфекций.

Однако, не располагая результатами детального клинико-инструментального и морфологического обследования указанных женщин, мы попытались путем ретроспективного сопоставления результатов определить в содержащих HBsAg и anti-HCV сыворотках активность АлАТ и уровень БР, а также соотношение частоты регистрации 4 основных патогенетических вариантов течения этих инфекций [6].

К инаппарантному варианту отнесли те случаи инфицирования, при которых в сыворотке отсутствовали изменения активности АлАТ, АсАТ и уровня БР. Гиперферментемический вариант идентифицировали по повышению активности АлАТ или/и АсАТ, однако, без повышения уровня БР. Билирубинемическим вариантом течения считали случаи, в которых, наряду

с повышением активности АлАТ и АсАТ, выявлялось и повышение уровня БР, не превышающее 50 мМ/л, при котором симптом желтухи обычно визуально не проявляется. К гипербилирубинемическому варианту отнесли те случаи, при которых выявлялось значительное повышение БР, превышающее 50 мМ/л.

Три последних варианта отличались от инаппарантного

Таблица 2. Частота выявления различных патогенетических вариантов течения ВГВ, ВГС и смешанной (ВГВ+ВГС) инфекций у беременных женщин

Патогенетические варианты течения	ВГВ-инфекция (n=46)	ВГС-инфекция (n=66)	Смешанная инфекция (n=9)
инаппарантный	60,9%	73,6%	44,4%
гиперферментемический	30,4%	21,1%	33,3%
билирубинемический	6,5%	5,3%	22,2%
гипербилирубинемический	2,2%	0	0

Из приведенной выше таблицы 2 следует, что наиболее часто у беременных женщин обе инфекции протекают в инаппарантном варианте, который является патогенетической основой большинства субклинических форм этих инфекций. Этот факт указывает на то, что женщины с таким вариантом течения указанных инфекций, оставаясь невыявленными, при госпитализации в родовспомогательные учреждения могут выступать в качестве источников распространения этих вирусов, возможно, в эпидемиологическом отношении более опасных, чем женщины с клинически манифестными вирусными гепатитами.

Это обстоятельство ставит перед необходимостью обеспечения высокого качества не только биохимического, но и серологического обследования беременных на инфицированность ВГВ и ВГС, что должно проводиться с помощью чувствительных лабораторных методов, чтобы исключить постоянно возникающую опасность поступления в роддом инфицированных беременных женщин.

Таким образом, учитывая результаты проведенного исследования следует полагать, что частота обнаружения серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у проживающих в Баку беременных женщин существенно не отличается от аналогичных показателей и характеристик у здоровых взрослых жителей Баку [3,4]. При этом, обе гепатотропные инфекции у беременных женщин в большинстве случаев протекают инаппарантно и не сопровождаются повышением в крови концентрации билирубина и активности “печеночных” ферментов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Ш.Н., Мамедов М.К. Аспекты изучения трансфузионных вирусных гепатитов у беременных. Здоровье 2007; 10: 128-132.

тем, что развитие этих вариантов сопровождалось выраженной дисфункцией печени различной степени, обнаруженной биохимическими методами исследования крови.

Показатели частоты выявления перечисленных выше патогенетических вариантов течения ВГВ- и ВГС-инфекций у беременных женщин представлены в таблице 2.

2. Белозеров Е.С., Иоанниди Е.А. Курс эпидемиологии. Элиста: АПП Джангар; 2005: 136.
3. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные показатели интенсивности циркуляции вирусов, возбудителей гепатотропных инфекций, среди населения г. Баку. Биомедицина 2011; 3: 3-12.
4. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Таги-заде Р.К., Михайлов М.И. Показатели распространенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди здорового взрослого населения Азербайджана. Мир вирусных гепатитов (Москва) 2007; 5: 10-12.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных женщин. М.: Триада; 1999: 268-320.
6. Lemon S., Zuckerman A., Thomas H. Viral hepatitis. Eds. 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ. 2005; 876.

#### SUMMARY

#### EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PATHOGENETICAL PECULIARITIES OF SUBCLINICAL INFECTIONS CAUSED WITH HEPATITIS B AND C VIRUSES AMONG PREGNANT WOMEN LIVING IN BAKU

Mamedov M., Aliyeva Sh.

National Center of Oncology; Scientific Research Institution of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

The aim of the work was to conduct serological tests of blood serums of 1782 pregnant women living in Baku for spread of hepatitis B and C viral infections. Results obtained demonstrated that frequency of serologic markers detection among pregnant women had no substantial difference from analogous parameters in healthy donors living in Baku.

Biochemical tests of blood serums contained HBsAg or/and anti-HCV. Both hepatotropic viral infections in pregnant women were not accompanied with biochemical signs of liver dysfunction in the blood.

**Keywords:** blood serums, hepatitis B and C infections, in pregnant.

## РЕЗЮМЕ

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА В И С, У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В БАКУ

Мамедов М.К., Алиева Ш.Н.

*Национальный центр онкологии; НИИ акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан*

Проведено серологическое исследование сывороток крови 1782 беременных женщин, проживающих в Баку с целью определения распространенности среди них инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С. Выявлено, что среди беременных женщин показатели частоты наличия HBsAg и anti-HCV несущественно отличаются от аналогичных показателей у доноров, проживающих в Баку.

Биохимическое исследование сывороток, в которых выявлены HBsAg или/и anti-HCV, показало, что обе гепатотропные вирусные инфекции у большинства беременных женщин протекают в инаппарантной

форме, которая не сопровождается появлением в крови биохимических признаков дисфункции печени.

რეზიუმე

В და C ჰეპატიტის ვირუსებით გამოწვეული სუბკლინიკური ინფექციების ეპიდემიოლოგიური დახასიათება და პათოგენეზური თავისებურებანი ბაქოში მცხოვრებ ორსულ ქალებში

მ. მამედოვი, შ. ალიევა

ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი; მეანობისა და გინეკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

ბაქოში მცხოვრებ 1792 ორსულ ქალს ჩაუტარდა სისხლის შრატის სეროლოგიური გამოკვლევა, ამ კონტინგენტში В და С ჰეპატიტის ვირუსებით გამოწვეული ინფექციების გავრცელებულობის განსაზღვრის მიზნით. გამოვლინდა, რომ გამოკვლეულ ორსულ ქალთა შორის HBsAg და anti-HCV სისშირის მაჩვენებლები არაარსებითად განსხვავდებიან ბაქოში მცხოვრებ სისხლის დონორთა ანალოგიური მაჩვენებლებისაგან.

შრატის ბიოქიმიური გამოკვლევით, რომლის შედეგადაც გამოვლინდა HBsAg ან/და anti-HCV, განისაზღვრა, რომ ორივე სახის ჰეპატოტროპული ვირუსული ინფექცია ორსულ ქალთა უმრავლესობაში მიმდინარეობდა ინაპარანტული ფორმის სახით, რომელსაც თან არ ახლდა სისხლში ღვიძლის დისფუნქციის ბიოქიმიური ნიშნები.

---

## РОЛЬ ИЛ-6 И АЛЬДОСТЕРОНА В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Джндоян З.Т., Мартиросян Н.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2, №3, Ереван, Армения*

Периодическая болезнь (ПБ) или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever OMIM 249100) – наследственное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется периодически возни-

кающими асептическими полисерозитами с высокой лихорадочной реакцией и изнуряющим болевым синдромом [1,2,16]. Патогенез ПБ по сей день, сложен, многогранен и ассоциируется с характерными для аутовоспаления сдвигами в различных системах



организма, в том числе в иммунно-эндокринной системе [1,2,10].

Известно, что преобладание провоспалительных факторов (альдостерон, ИЛ-6) над противовоспалительными факторами (соответственно кортизол и противовоспалительные интерлейкины) способствуют возникновению болезней аутоиммунной, аутовоспалительной природы, к числу которых относится и ПБ [3,9]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – один из основных провоспалительных цитокинов, участвующий в иммунной регуляции, гемопоэзе, воспалении и онкогенезе [12].

Учитывая очевидность воспалительной природы ПБ и определенный процент осложнений ПБ амилоидозом, а также взаимообусловленный провоспалительный эффект альдостерона и ИЛ-6 и их роль в амилоидогенезе [3,9,10] становится очевидным интерес к изучению концентрации альдостерона и ИЛ-6 у больных ПБ с установлением патогенетической значимости выявленных изменений при ПБ и ее осложнения амилоидозом.

Целью настоящего исследования явилось выявление функциональной активности ИЛ-6 и минералокортикоидной функции коры надпочечников в динамике развития периодической болезни, амилоидоза при ней и установление патогенетической значимости выявленных изменений.

Задачами исследования являются:

- 1) определение уровня альдостерона в крови в динамике развития ПБ (без амилоидоза и в стадии амилоидоза, до и после колхицинолечения в дозе 1,0-2,0 мг),
- 2) определение концентрации ИЛ-6 в крови при ПБ (без амилоидоза и в стадии амилоидоза, до и после колхицинолечения в дозе 1,0-2,0 мг).

**Материал и методы.** Сывороточный уровень ИЛ-6 был исследован у 82 больных ПБ. У 47 больных их них исследовали концентрацию альдостерона в крови. В исследование были включены также 30 здоровых лиц

той же возрастной группы, составивших контрольную группу. Больные распределялись по следующим группам: 1) больные, не получавшие лечения, без амилоидоза (n=50); 2) больные, принимающие колхицин, без амилоидоза (n=20); 3) больные, принимающие колхицин, с амилоидозом (n=12); 4) контрольная группа (n=30).

Для диагностики ПБ использованы данные анамнеза, объективного и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе определение мутаций МEFV гена). У 9 больных, не получавших лечения, и 2 больных без амилоидоза, принимающих колхицин, мутации не определены. У этих больных диагноз ПБ был поставлен клинически. Обследовались больные ПБ со смешанной, абдоминальной или торакальной формами с суставным синдромом. Больные обследовались во внеприступном периоде. Возраст больных в среднем составлял 32,4±11,8 лет, давность заболевания – 18,1±13,6 лет.

Концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием набора “ANOGEN” (Канада) в лаборатории, оборудованной в соответствии с европейскими стандартами. Концентрацию альдостерона в сыворотке крови также определяли иммуноферментным методом.

**Результаты и их обсуждение.** Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови больных, не получивших лечения колхицином, оказалась выше (31,8±4,8), чем у больных, принимающих колхицин, как без амилоидоза (16,3±3,5, p<0,001), так и с амилоидозом (22,3±4,8, p<0,01). Сывороточный уровень ИЛ-6 был выше по сравнению с контрольной группой (3,8±1,1) как в группе больных, не получивших лечения (p<0,001), так и в группе больных, принимающих колхицин, без амилоидоза (p<0,001) и с амилоидозом (p<0,001). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови достоверно не отличалась среди больных, принимающих колхицин, без амилоидоза и с амилоидозом (таблица 1).

Таблица 1. Концентрация ИЛ-6 в крови (pg/ml) у больных ПБ

Группы обследованных	ИЛ-6 M±SD, pg/ml
Больные, не получавшие лечения, без амилоидоза (n=50)	31,8±4,8
Больные, принимающие колхицин, без амилоидоза (n=20)	16,3±3,5
Больные, принимающие колхицин, с амилоидозом (n=12)	22,3±4,8
Контрольная группа (n=30)	3,8±1,1

Анализ результатов исследования уровня сывороточного альдостерона при ПБ показал, что у больных ПБ без амилоидоза, не получавших лечения, отмечается повышение содержания альдостерона в крови до 215,9±19,5, по сравнению с контрольной группой 87,9±1,6, p<0,001. У больных ПБ без амилоидоза, принимающих кол-

хицин, концентрация альдостерона несколько ниже 162,7±1,6, p<0,001 по сравнению с больными без амилоидоза, не получавших лечения. У больных с амилоидозом, принимающих колхицин, отмечено снижение данных показателей 31,6±1,8, p<0,001 соответственно прогрессированию стадии амилоидоза.

Анализ результатов наших исследований дает право заключить, что у больных ПБ без амилоидоза наблюдается гиперактивность минералокортикоидной (МК)

функции коры надпочечников (КН) и, наоборот, угнетение данной функции у больных ПБ с амилоидозом (таблица 2).

Таблица 2. Концентрация альдостерона в крови (pg/ml) у больных ПБ

Группы обследованных	Альдостерон* M±SD, (pg/ml)
Больные, не получавшие лечения, без амилоидоза (n=30)	215,9±19,5
Больные, принимающие колхицин, без амилоидоза (n=10)	162,7±1,6
Больные, принимающие колхицин, с амилоидозом (n=7)	31,6±1,8
Контрольная группа (n=30)	87,9±1,6

примечание: \* -  $p < 0,001$

Исследования показали, что у больных ПБ без амилоидоза отмечается повышение содержания альдостерона в крови (таблица 2), а также повышение ИЛ-6 у больных, не получавших лечения, и относительное повышение ИЛ-6 у больных, принимающих колхицин, как без амилоидоза, так и с амилоидозом (таблица 1).

В литературе имеются противоречивые данные об уровне ИЛ-6 при ПБ. Так, S. Okten и соавт. [15] показали, что ИЛ-6 не выявляет субклинической активности воспалительного процесса при ПБ, так как его уровень повышается только во время приступа, но не в межприступном периоде.

Однако в дальнейших исследованиях показано, что повышение уровня ИЛ-6 при ПБ как во время приступа, так и во внеприступном периоде свидетельствует о непрерывной активности цитокина и доказывает воспалительный характер заболевания [12]. G.P. Manukyan и соавт. [14] доказали, что, несмотря на отсутствие клинических признаков во внеприступном периоде ПБ, повышенный уровень ИЛ-6 свидетельствует о сохраняющемся субклиническом воспалении. Y. Vaukal и соавт. [4] предлагают определение ИЛ-6 в сыворотке крови больных ПБ с целью диагностики заболевания и выявления эффективности колхицинолечения. Полученные нами результаты подтверждают данную точку зрения.

Известно, что важную роль в развитии амилоидоза при ПБ играет гиперсекреция макрофагами ИЛ-6 и ИЛ-1, которые являются медиаторами синтеза сывороточного предшественника белка амилоидных фибрилл SAA гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами [8,9,12]. Высокий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных, не получавших лечения колхицином, подтверждает тот факт, что риск развития амилоидоза у этих больных высокий.

В последние десятилетия ученые разных стран особое внимание уделяют изучению альдостерона не только из-за общепризнанной его роли в регуляции водно-солевого обмена, но и вследствие новых данных о его ключевой роли в развитии сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [6,7].

Доказано, что высокий уровень альдостерона и ИЛ-6 усиливает воспалительный процесс и может привести к гипертрофии сердца и фиброзу почек, периваскулярному воспалению, оксидантному стрессу, эндотелиальной дисфункции, развитию атеросклероза и тромбоза [6,7]. Доказана ключевая роль как альдостерона, так и ИЛ-6 в развитии оксидантного стресса с повреждением генетического аппарата больных ПБ [7]. Оксидантный стресс может активизировать ядерный транскрипционный фактор, повредить функцию минералокортикоидных рецепторов и рецепторов ИЛ-6 и подавлять связывание последних с рецептором [6,7].

Исследованиями некоторых ученых показано, что альдостерон способствует развитию оксидативного стресса и воспаления, стимулируя секрецию воспалительных интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-18 [5,13,17], которые играют определенную роль в патогенезе воспаления при ПБ. С другой стороны было показано, что ИЛ-6 и ИЛ-1, в свою очередь, могут стимулировать как базальную, так и стимулированную адренкортикотропным гормоном секрецию альдостерона [11]. Наличие такой взаимосвязи между альдостероном и интерлейкинами может играть важную роль в патогенезе воспаления при ПБ, способствуя развитию воспалительного процесса в динамике ПБ.

Новейшими работами Herrada A.A. и соавторов (2010) показано, что альдостерон стимулирует активность CD8<sup>+</sup> Т-клеток и способствует развитию Th17-поляризованных иммунных ответов и некоторых воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Доказано также, что альдостерон способствует экспрессии гена и секреции острофазового сывороточного амилоида А (SAA) гладкомышечными клетками аорты [10].

Итак, при ПБ имеется повышение МК функции КН с гиперальдостеронемией и гиперсекрецией ИЛ-6, а с присоединением амилоидоза, наоборот, подавление данной функции и повышение ИЛ-6. Лечение колхицином приводит к подавлению провоспалительного действия многих провоспалительных фенотипических факторов (в том числе альдостерона и ИЛ-6) и экспрессии дефектного гена (MEFV) ПБ.

В заключение следует отметить, что одним из фенотипических факторов развития воспаления при ПБ является гиперальдостеронемия и гиперинтерлейкинемия (как мощные провоспалительные факторы), которые приводят к нарушению адаптационно-защитного баланса организма и развитию амилоидоза при этом заболевании.

#### Выводы.

1. При ПБ наблюдаются “синдром избытка альдостерона” и гиперсекреция ИЛ-6, свидетельствующие о гиперактивности воспалительного процесса при ПБ.
2. В динамике развития ПБ при наличии амилоидоза отмечается угнетение МК функции и стабильный повышенный уровень ИЛ-6, что по мере прогрессирования амилоидоза постепенно может привести к срыву адаптационно-регуляторного гомеостаза организма.
3. Колхицинолечение подавляет провоспалительный эффект альдостерона и ИЛ-6 и благотворно влияет на течение ПБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А.А. Разработка эффекторных методов диагностики и лечения ПБ. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Ереван: 2004; 36.
2. Кузьмина Н., Федоров Е. и др. Аутовоспалительные заболевания у детей. Педиатрическая ревматология 2009; 1: 105-110.
3. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А. Роль некоторых факторов воспаления в патогенезе ПБ. Мед. наука Армении 2008; 3: 28-43.
4. Baykal Y., Saglam K., Yilmaz M.I. et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. Clin. Rheumatol. 2003; 22(2): p. 99-101.
5. Doi T., Sakoda T., Akagami T. et al. Aldosterone induces interleukin-18 through endothelin-1, angiotensin II, Rho/Rho-kinase, and PPARs in cardiomyocytes. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008; 295(3): 1279-1287.
6. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2006; 98(1):121-8.
7. Fiebeler A, Muller DN, Shagdarsuren E, Luft FC. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007; 16(2):134-42.
8. Goldbach R.M., Kastner L. Autoinflammation. 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.
9. Haddad J.J. The role of inflammatory cytokines and NF-KB/MAPK signaling pathways in the evolution of familial Mediterranean fever: Current clinical perspectives and potential therapeutic approaches. J. Cellular Immunology 2009; 260(1): 6-13.
10. Herrada A.A., Contreras F.J., Marini N.P. et al. Aldosterone promotes autoimmune damage by enhancing Th17-mediated immunity. J. Immunol. 2010; 184(1): p.

191-202.

11. Judd A.M., Call G.B., Barney M. et al. Possible function of IL-6 and TNF as intraadrenal factors in the regulation of adrenal steroid secretion. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2000; 917: 628-637.
12. Karahan Z.C., Ozturk A., Akar E., Akar N. Interleukin-6 (IL-6) – 174 G/C polymorphism in familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis, J. Nephrol. 2005;18(5): 582-584.
13. Luther J.M., Gainer J.V., Murphey L.J. et al. Angiotensin-II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. Hypertension, 2006; 48(6): 1050-1057.
14. Manukyan G., Ghazaryan K., Ktsoyan Z. et al. Cytokine network alterations in sera of Armenian patients with familial Mediterranean fever. Clin. Exp. Rheumatol., 2008; 26(2): 189.
15. Oktem S, Yavuzsen TU, Sengül B, Akhunlar H, Akar S, Tunca M. Levels of interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) in familial Mediterranean fever (FMF) patients and their first degree relatives. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22(4 Suppl 34):34-36.
16. Sarkisian T., Ayrapetyan H.. Familial Mediterranean fever in Armenian population. Georgian Med. News 2008; 156: 105-111.
17. Sturgis L.C., Cannon J.G., Schreihöfer D.A., Brands M.W. The role of aldosterone in mediating the dependence of angiotensin hypertension on IL-6. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol. 2009; 297(6): 1742-1748.

#### SUMMARY

#### THE ROLE OF ALDOSTERONE AND IL-6 IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATION IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Jndoyan Z., Martirosyan N.

Yerevan State Medical University, Department of Internal Medicine N2, N3, Yerevan, Armenia

The aim of the article was to study the role of aldosterone and IL-6 - in the pathogenesis of familial Mediterranean fever (FMF). The hypersecretion of IL-6 and “the syndrome of aldosterone excess” in patients with FMF was revealed. The hyperactivity of the inflammatory process in FMF is one of the phenotypic factors of defective gene expression in FMF.

In the course of the development of familial Mediterranean fever in presence of amyloidosis, the inhibition of mineralocorticoid function, and constantly elevated IL-6 levels, which gradually progresses bringing to an exhaustion of that function and to the dissociation of the adaptive-regulatory homeostasis.

The given introduction enlarges view points of patho-

genesis of FMF and confirms the multifactorial nature of FMF, in the development of which besides the genetic factors, has a great role of phenotypic factors, as well. From the phenotypic factors is hyperaldosteronemia, hyperinterleukinemia-6, which reacts with defective gene and promotes its expression, and brings to the development of FMF attacks.

**Keywords:** aldosterone, familial Mediterranean fever.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ИЛ-6 И АЛЬДОСТЕРОНА В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Джндоян З.Т., Мартиросян Н.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2, №3, Ереван, Армения*

Учитывая результаты исследований последних лет, особое внимание уделено изучению роли альдостерона и интерлейкин-6 (ИЛ-6) как маркеров воспаления в патогенезе периодической болезни (ПБ).

Установлено, что при ПБ наблюдается “синдром избытка альдостерона” и гиперсекреция ИЛ-6, которые свидетельствуют о гиперактивности воспалительного процесса при ПБ и являются одними из фенотипических факторов экспрессии дефектного гена при ПБ. В динамике развития ПБ, при наличии амилоидоза, отмечается угнетение минералокортикоидной функции и стабильно повышенный уровень ИЛ-6, что, по мере прогрессирования амилоидоза, постепенно может привести к срыву адаптационно-регуляторного гомеостаза организма.

Результаты наших исследований подтверждают многофакторный характер ПБ, в развитии которого, кроме генетических факторов, большую роль играют также фенотипические факторы. Одними из фенотипических факторов развития воспаления при ПБ являются гиперальдостеронемия и гиперинтерлейкемия, как мощные провоспалительные факторы, способствующие проявлению дефектного гена и развитию приступов ПБ.

## რეზიუმე

ილ-6 და ალდოსტერონის როლი პერიოდული დაავადების პათოგენეზში

ზ. ჯნდოიანი, ნ. მარტიროსიანი

ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თერაპიის კათედრა №2 და №3, ერევანი, სომხეთი

უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევების შედეგების გათვალისწინებით, განსაკუთრებული ყურადღებაა გამახვილებული ინტერლეიკინ-6 (ილ-6) და ალდოსტერონზე, როგორც პერიოდული დაავადების (პდ) პათოგენეზის ანთების მარკერებზე.

დადგენილია, რომ პდ დროს ადგილი აქვს “ალდოსტერონის სიჭარბის სინდრომს” და ილ-6 ჰიპერსეკრეციას, რაც მეტყველებს ანთებითი პროცესის ჰიპერეაქტიულ ხასიათზე ამ დაავადების მიმდინარეობისას და ისინი წარმოადგენენ პდ-ის დეფექტური გენის ექსპრესიის ერთერთ ფენოტიპურ ფაქტორებს. პდ განვითარების დინამიკაში ამილოიდოზის არსებობისას აღინიშნება მინერალკორტიკოიდული ფუნქციის დათრგუნვა და ილ-6-ის სტაბილურად მომატებული დონე, რამაც, ამილოიდოზის პროგრესირების კვალდაკვალ, თანდათანობით შეიძლება გამოიწვიოს ორგანიზმის ჰომეოსტაზის ადაპტაციურ-მარეგულირებელი უნარის მოშლა.

ავტორთა გამოკვლევების შედეგები ადასტურებენ პდ-ის მრავალფაქტორულ ხასიათს, რომელთა შორის, გენეტიკური ფაქტორების გარდა, მნიშვნელოვანია ასევე ფენოტიპურ ფაქტორთა მონაწილეობაც. პდ-ის პათოგენეზში ანთებითი პროცესის განვითარების ფენოტიპურ ფაქტორთა შორის აღსანიშნავია ჰიპერალდოსტერონემია და ჰიპერინტერლეიკინემია, რომელნიც წარმოადგენენ მძლავრ ანთებისაწინააღმდეგო ფაქტორებს და ხელს უწყობენ დეფექტური გენის გამოვლინებასა და პდ-ის შეტევების განვითარებას.

## BILATERAL LONG STYLOID PROCESS DETECTED AT AUTOPSY (CASE REPORT)

<sup>1</sup>Bülent Eren, <sup>1,2</sup>Nursel Türkmen, <sup>3</sup>Zerrin Erkol

<sup>1</sup>Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department; <sup>2</sup>Uludağ University Medical Faculty, Forensic Medicine Department, Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department;

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Forensic Medicine Department, Turkey

On the inferior face of the temporal bone structure styloid process, with mean length of about 30 mm, associated with large number of ligaments and muscle structures is situated. Cases with excess elongation of styloid process were described in scientific studies [1-11]. Autonomic effects due to compression of some neck structures by long process styloideus known as Eagle's syndrome were reported in medical literature [1-4,8,10]. Autonomic symptoms and signs of long styloid process were also related to sudden cardiac death suggested to be caused by vagal inhibition [9].

Reported case was a 61-year-old man found dead in his home by relatives. The crime scene investigation exposed suicide by hanging; there were no signs of external force. There was nylon rope around his neck, tied together with a knot in the front of the neck under the chin. The family members stated that he had been medically evaluated in public hospital during past ten years, and it was explained that the patient had psychotic disorder. The body was

170 cm in height and 70 kg in weight. On external examination forensic autopsy revealed the signs of death resulting from asphyxiation, hypostasis and rigor were observed, the face was congested, the lips were cyanotic, ecchymosis of right hand dorsum and subconjunctival petechiae were detected. On internal autopsy examination petechiae of the pleural serous surface, pulmonary edema and congestion of all internal organs were identified, echimose on the right upper thyroid horn and left side of the hyoid bone corpus were observed. Dissection of the neck structures revealed 90 mm in length on the right side, 70 mm in length on the left side, bilateral elongated styloid process (Fig. 1,2). Distal parts of the prolonged styloid process were situated between external and internal carotid artery. The toxicological examination did not demonstrate any of the substances screened for in systematic toxicological analysis. Histopathologic examination of the internal organs revealed only congestion and edema. Death was reported as asphyxiation due to hangin.

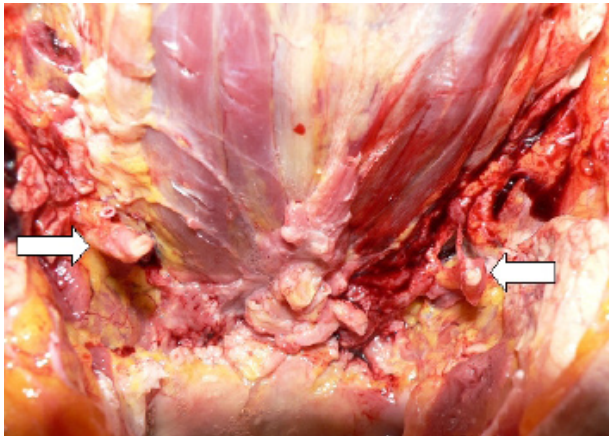


Fig. 1. Bilateral long styloid process

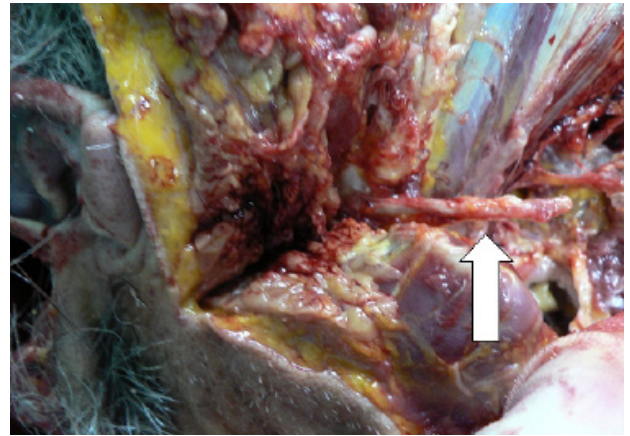


Fig. 2. Elongated right styloid process

Embryologically formed from tympanohyal and stylohyal parts, on the inferior face of the temporal bone is situated styloid process, cylindrical shaped bone structure, located in front of stylomastoid foramen with mean length of about 30 mm, associated with large number of ligaments and muscle structures. Cases with excess elongation of styloid process after ossification of stylohyoid ligament were described in the various scientific studies [1-11]. In 4% of the general population prolonged styloid process was reported, whereas only 4% of these cases were symptomatic [3]. Radiological study on styloid process variations performed on hospi-

talized patients revealed mean 29.9 mm in length right styloid process and mean 29.5 mm in length left stiloid process [6]. In the data obtained from cadaver dissection study, mean length of the processes styloidius was measured as 1.52-4.77cm±2 cm [7]. In the presented case bilateral styloid process length were found nearly three times long then the styloid process lengths determined in general population. In clinical studies, autonomic effects due to compression of some neck nerve and vascular structures by long process styloideus situated between external and internal carotid artery, reaching tonsillar fossa were stated also to be presented with

neck and face pain symptoms which were known as Eagle's syndrome in the medical literature [1-4,8,10]. According clinical and symptomatic properties, patients are classified in two different subgroups, classic type and stylo-carotid artery syndrome type. In the first subgroup patients were presented with orofacial pain, pharyngeal discomfort, foreign body sensation, dysphagia, pain increasing on swallowing and spreading to the mastoid region, on the other side in stylo-carotid artery syndrome patients reported recurrent throat pain and syncope attacks [1-4,8,10]. Pathogenesis of elongation and mineralization of the stylohyoid chain is still unresolved entity, theoretical assumptions as congenital elongation of the styloid process due to calcification of stylohyoid ligament, and osseous tissue formation at the adherence of the stylohyoid ligament described as 'calcification tendonitis' were suggested mechanisms [8,11], on the other hand Gökçe et al [11] stressed the importance of mechanism of ectopic calcification and underlined the necessity of new experimental studies. In some cases prolonged styloid process presents with various symptoms, in some patients despite radiological detected prolonged styloid process, symptoms might be missing as in investigated case [8]. However in some symptomatic patients interference with different infectious and neurological diseases of the orofacial region were also determined [1,3], furthermore Smith and Cherry [10] reported posttraumatic presentation of Eagle's syndrome. Autonomic effects due to compression of the neural and vascular neck structures by prolonged styloid process were investigated. In the medicolegal literature extremely interesting case of sudden death due to vagus mediated cardiac inhibition, which on autopsy examination revealed the elongation of the styloid processes in the form of fibrous membranes, compressing both carotid sinuses was described by Ruwanpura et al [9]. The treatment of Eagle's syndrome was reported as surgical excision of elongated styloid process by intraoral or external approach [2,4,8,11,10].

In the subjects with elongated styloid processes, a proper evaluation of the crime scene and postmortem examination with systematical dissection are of great importance for determination of the possible carotid sinus compression in medico-legal autopsies.

## REFERENCES

1. Aral I.L., Karaca I., Güngör N. Eagle's syndrome masquerading as pain of dental origin. Case report. Aust Dent J. 1997;42:18-9.
2. Balbuena L.Jr., Hayes D., Ramirez S.G., Johnson R. Eagle's syndrome (elongated styloid process) South Med J. 1997;90:331-4.
3. Casale M., Rinaldi V., Quattrocchi C., Bressi F., Vincenzi B., Santini D., Tonini G., Salvinelli F. Atypical chronic head

and neck pain: don't forget Eagle's syndrome. Eur. Rev. Med Pharmacol Sci. 2008;12:131-3.

4. Eagle W.W. Symptomatic elongated styloid process. Report of two cases of styloid process-carotid artery syndrome with operation. Arch. Otolaryngol. 1949; 49: 480-503.
5. Gokce C., Sisman Y., Sipahioglu M. Styloid Process Elongation or Eagle's Syndrome: Is There Any Role for Ectopic Calcification? Eur. J. Dent. 2008; 2:224-8.
6. Kaufman S.M., Elzay R.P., Arishi E.F. Styloid process variation. Arch. Otolaryngol. 1970; 91: 460-463.
7. Moffat D.A., Ramsden R.T., Shaw H.J. The styloid process syndrome: Aetiological factors and surgical management. J. Laryngol. Otol. 1977; 91: 279-294.
8. Orhan K.S., Güldiken Y., Ural H.I., Cakmak A. Elongated styloid process (Eagle's syndrome): literature review and a case report Agri. 2005;17:23-5.
9. Ruwanpura P.R., Abeygunasekera A.M., Tikiri G.K. Sudden unexpected death probably due to Eagle's syndrome: a case report. Med. Sci. Law. 2008;48:350-3.
10. Smith G.R., Cherry J.E. Traumatic Eagle's syndrome: report of a case and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 1988 ;46:606-9.
11. Strauss M., Zohar Y., Laurian N. Elongated styloid process syndrome: intraoral versus external approach for styloid surgery. Laryngoscope 1985; 97:979.

## SUMMARY

### BILATERAL LONG STYLOID PROCESS DETECTED AT AUTOPSY (CASE REPORT)

<sup>1</sup>Bülent Eren, <sup>1,2</sup>Nursel Türkmen, <sup>3</sup>Zerrin Erkol

<sup>1</sup>Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department; <sup>2</sup>Uludağ University Medical Faculty, Forensic Medicine Department, Council of Forensic Medicine of Turkey, Bursa Morgue Department; <sup>3</sup>Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Forensic Medicine Department, Turkey

The aim of the article was to reveal the significance of prolonged styloid process detected at forensic autopsy.

A-61-year-old man was found dead in his home. The crime scene investigation exposed suicide by hanging. On internal autopsy examination pulmonary edema and congestion of all internal organs were identified. Dissection of the neck structures revealed 90 mm in length on the right side, 70 mm in length on the left side, bilateral long styloid process. Distal parts of the prolonged styloid process were situated between external and internal carotid artery. Our aim was to discuss the significance of prolonged styloid process detected at forensic autopsy.

**Keywords:** styloid process, forensic, autopsy.

РЕЗЮМЕ

ВЫЯВЛЕННЫЙ ПРИ АУТОПСИИ ДВУСТОРОННИЙ ШИЛОВИДНЫЙ ОТРОСТОК  
(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

<sup>1</sup>Бюлент Эрен, <sup>1,2</sup>Нурсед Тюркмен, <sup>3</sup>Зерин Эркол

<sup>1</sup>Совет судебно-медицинской экспертизы Турции, департамент морга в Бурсе, Бурса, Турция; <sup>2</sup>Университет Улудаг, медицинский факультет, департамент судебно-медицинской экспертизы, Совет судебно-медицинской экспертизы Турции, департамент морга в Бурсе, Бурса; <sup>3</sup>Университет Абант Иззет Баясал, медицинский факультет, департамент судебно-медицинской экспертизы, Турция

Представлен случай суицида 61-летнего мужчины. Целью исследования явилось установление значимости удлиненного шиловидного отростка в судебной экспертизе. 61-летний мужчина был найден мертвым в своей квартире. Судебная экспертиза установила, что мужчина повесился. Аутопсия выявила отек легких и гиперемии всех внутренних органов. Вскрытие структур шеи выявило двусторонний шиловидный отросток длиной 90 мм с правой и 70 мм - с левой

стороны. Периферические части удлиненного шиловидного отростка находились между внутренней и наружной частями сонной артерии. При судебно-медицинской экспертизе для оценки роли удлиненного шиловидного отростка, места совершения преступления и анализа причин конкретно происшедшего случая, а также выявления возможной компрессии сонной артерии необходимо проведение системного препарирования обнаруженного трупа.

რეზიუმე

აუტოფსის შედეგად გამოვლენილი ორმხრივი სადგისისებრი მორჩი (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

<sup>1</sup>ბიულენ ერენი, <sup>1,2</sup>ნურსედ თიურკმენი, <sup>3</sup>ზერინ ერკოლი

<sup>1</sup>თურქეთის სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის საბჭო, მორგის დეპარტამენტი ბურსაში, ბურსა, თურქეთი; <sup>2</sup>უნივერსიტეტი ულუდაგი, მედიცინის ფაკულტეტი, სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის დეპარტამენტი; თურქეთის სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის საბჭო, მორგის დეპარტამენტი ბურსაში, ბურსა; <sup>3</sup>უნივერსიტეტი აბანტ იზეთ ბაიასაღ, მედიცინის ფაკულტეტი, სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის დეპარტამენტი, თურქეთი

აღწერილია 61 წლის მამაკაცის მიერ სუიციდის შემთხვევა. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაგრძელებული სადგისისებრი მორჩის მნიშვნელობის განსაზღვრა სასამართლო ექსპერტიზის წარმოებისას. 61 წლის მამაკაცი აღმოჩნდა გარდაცვალებული საკუთარ ბინაში. სასამართლო ექსპერტიზამ დაადგინა, რომ მამაკაცმა თავი ჩამოიხრჩო. აუტოფსისის შედეგად გამოვლინდა ფილტვების შეშუპება და ყველა შინაგანი ორგანოს ჰიპერემია. კისრის სტრუქტურის გაკვეთისას გამოვლინდა ორმხრივი სადგისისებრი მორჩი: მარჯვნივ 90 მმ, ხოლო მარცხნივ

– 70 მმ ზომის. დაგრძელებული სადგისისებრი მორჩის პერიფერიული ნაწილი აღმოჩენილი იქნა საძილე არტერიის შიდა და გარე შრეთა შორის. სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის ჩატარებისას დაგრძელებული სადგისისებრი მორჩის როლის შეფასებისათვის, დანაშაულის ჩადენის ადგილმდებარეობის სწორი განსაზღვრისათვის და გამოვლენილი კონკრეტული შემთხვევის ანალიზის, ასევე საძილე არტერიის შესაძლო კომპრესიის სწორი შეფასებისათვის მეტად მნიშვნელოვანია აღმოჩენილი გვამის სისტემური პრეპარირება.

## TOBACCO SMOKING ATTRIBUTABLE MORTALITY AND YEARS OF POTENTIAL LIFE LOST IN GEORGIA

Gvinianidze K., Tsereteli D.

*National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia*

Tobacco consumption is leading cause of death worldwide. By WHO tobacco causes about 5 mln deaths every year globally. In many countries estimation of tobacco related deaths and other burden is conducted periodically.

In the USA such kind of estimations are done by methodology actively used in many other countries. By calculations using this method during 2000-2004 is found that in USA about 443.595 cases of death yearly are related with active and passive smoking [16-18]. By estimations done in China for year 2005 about 8,6% (number of SAM 673.00) of total deaths are related with smoking [3]. By the study done in big cities of Brazil for year 2003 SAM is about 13,6% of total mortality [10]. The same calculations were conducted in many European cities and countries. Estimation done in London [1] shows that 18% of total death is caused by smoking, in Switzerland 15%<sup>7</sup> and 19% in Czech republic [14].

In structure of SAM of those countries proportion of cancers varies in frame of 30-40%, cardiovascular causes 21-55% and respiratory diseases 9-31%. Proportion of other causes of death is very low (2-3%), with exception of USA and China where proportion of other causes is 11,5% and 28,5%.

Leading diseases in structure of SAM are lung cancer, ischemic disease of heart and chronic obstructive pulmonary disease.

First estimation of SAM in Georgia is conducted for year 1992, conducted by Peto, Lopez et al in frame of the study SAM Worldwide [11]. By results of this study about 3600 person died in Georgia because of tobacco smoking.

The most recent calculation of smoking attributable mortality (SAM) in Georgia was conducted by Peto, Lopez et al for year 2000 [12]. This estimation is conducted using method of "Indirect Estimation", that is based of the coefficient derived from the number of deaths due to lung cancer. By results of this estimation SAM in Georgia for year 2000 was 2132 causes that was 5,4% of total number of deaths.

After this study in Georgia number of changes was done in system of registration of deaths as well as studying scales of tobacco consumption. Namely reforms conducted in system of deaths' registration covered changes in methodology as well as organizations responsible for registration.

Together with this first national wide survey to study smoking prevalence was conducted after this period. This gave us opportunity to calculate SAM using updated methods and data.

**Metherial and methods.** Smoking-attributable deaths were estimated using the method adopted to estimate UK [2] and US [19] deaths caused by smoking, originally devised by Levin [6].

The attributable proportion, a, for each disease is estimated from the following formula:

$$a = \frac{[pcur(rcur-1)+pex(rex-1)]}{[1+pcur(rcur-1)+pex(rex-1)]}$$
where pcur=proportion who are current smokers (aged 35 and older);  
pex=proportion who are ex-smokers (aged 35 and older);  
rcur=relative risk for current compared with never smokers;  
rex=relative risk for ex compared with never smokers.

The estimates are based on Georgian sex-specific proportions by age of current and ex-smokers. For objectives of this study current smoker is defined as person who currently smokes any tobacco product on daily basis or time by time. He or she is categorized as former smoker if the indicated that smoked any tobacco product in the past. A never smoker is someone who reports never having smoked in his or her lifetime.

### *Data used for calculations*

#### *Prevalence Data*

For prevalence data we used three sources: for mortality among adults - data of 2010 STEPS survey in Georgia [8] and results of study done in 2001 (Prevalence of Smoking in 8 Countries of the Former Soviet Union) [4] and for calculation of deaths related with pregnancy conditions – data of Reproductive Health Survey of Georgia (2005) [16]. For mortality data statistical year book for 2000-2010 [7] was used.

Current smoking in population of age group 18-64 is 30,3% (55,5% of men and 4,8% of women). 91,2% of current smokers smoke daily and accordingly prevalence of daily smoking is 27,7% (51.1% of men and 4% of women). Main product consumed is manufactured cigarettes.

12% of population are former smokers (20,2% of men and 3,7% of women) and in this rate 9,6% takes former daily smokers. Great majority of Georgian population (57,6%) never smoked any tobacco products.



Table 1. Smoking statuses by age groups

Age Group	Both Sexes			Men			Women		
	Current (%)	Former (%)	Never (%)	Current (%)	Former (%)	Never (%)	Current (%)	Former (%)	Never (%)
18-24	26.5	9.2	64.3	45.2	14.9	39.9	5	2.6	92.4
25-34	36.1	10.7	53.2	62.7	13.9	23.4	3.7	6.7	89.6
35-54	31.7	12.1	56.2	61.2	22.6	16.2	5.7	2.9	91.4
55-64	20.9	18.7	60.4	40.1	36	23.9	3.2	2.8	94
All ages	30.3	12	57.6	55.5	20.2	24.2	4.8	3.7	91.5

Table 2. Smoking Attributed Mortality in 2008

Causes of Death	SAM		
	Male	Female	Total
<b>Malignant Neoplasms</b>	<b>1275</b>	<b>86</b>	<b>1360</b>
Lip, Oral Cavity, Pharynx, larynx	44	2	46
Esophagus	28	3	31
Stomach	117	3	120
Pancreas	32	5	36
Trachea, Lung, Bronchus	527	37	564
Unspecified site	454	34	488
Kidney and Renal Pelvis	21	0	21
Urinary Bladder	52	1	53
Acute Myeloid Leukemia	1	0	1
<b>Cardiovascular Diseases</b>	<b>2419</b>	<b>263</b>	<b>2682</b>
Ischemic Heart Disease	944	78	1022
35-54	254	17	270
55-64	183	8	191
65-74	293	27	321
75+	214	26	240
Cerebrovascular Disease	1317	154	1471
35-54	361	30	391
55-64	192	14	206
65-74	472	90	562
75+	292	20	311
Other heart diseases	26	2	28
Atherosclerosis	116	23	138
Aortic Aneurysm	16	7	22
Myocardial Degeneration	1	0	1
<b>Respiratory Diseases</b>	<b>90</b>	<b>25</b>	<b>116</b>
Pneumonia, Influenza	50	6	56
35-64	19	2	21
65+	31	4	35
Chronic Airway Obstruction	41	19	60
<b>Digestive Diseases</b>	<b>73</b>	<b>11</b>	<b>84</b>
Ulcer of stomach+duodenum	73	11	84
<b>Pediatric Diseases</b>	<b>45</b>	<b>43</b>	<b>88</b>
Short gestation, low birth weight	11	9	21
Respiratory Distress Syndrome	29	27	56
Respiratory conditions of newborn	6	6	12
<b>Total</b>	<b>3902</b>	<b>428</b>	<b>4330</b>

*Relative risks.* Relative risks for potentially fatal diseases due to smoking are those that were used to estimate UK 1995 deaths. They were derived from years 1984-1988 of the Cancer Prevention Study II (CPS II), a follow-up study starting in 1982 of more than 1.2 million people across the United States [15].

*Mortality Data.* During period from 2000 to 2010 in Georgian system of health statistics and registration of deaths number of changes was done [9]. Considering those changes and their influence on mortality data for calculation of smoking related mortality we used data of year 2008, period when registration was done by usual system and institutions, probable risk-factors for overestimations and registration by incorrect cause was lower than in other periods.

**Results and their discussion.** By the calculations according to mortality data of year 2008 number of active smoking attributable deaths were 4331 (table 2).

In structure of the SAM by causes of deaths 61,9% takes cardio-vascular diseases, 31,4% malignant neoplasms, 2,7% Respiratory diseases and rest part by digestive diseases and cases of infant death related with smoking during pregnancy (table 3).

Smoking is related with 10,1% of all deaths. The same data among men is 16,7% and among women 2,2%.

Smoking was responsible for 22,4% of deaths among all deaths caused by tobacco related diseases in age group 35 and older.

By different causes of death smoking attributed is 30% of all deaths caused by cancers, 10% of cardiovascular diseases, 9% of respiratory and 7% of digestive diseases.

In structure of SAM by sex proportion of men is 10 time high than women, namely about 90% in men vs 9% among women.

Namely greatest portion of SAM is in ages 65-74 (17.5-19.1%), second largest group is in ages 75-79, third age groups 50-64 and fourth ages 80-84.

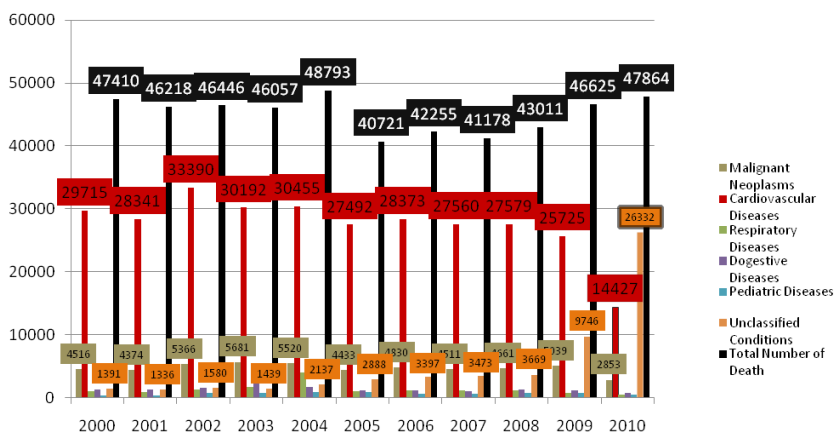


Fig. 1. Causes of deaths by period in Georgia

Table 3. Structure of SAM by causes and period

Causes of Death/Year	Year 2008			
	Male	Female	All	% of total SAM
All cancer	1275	86	1360	31,4
Cardiovascular	2419	263	2682	61,9
Respiratory	90	25	115	2,7
All other	119	54	173	4,0
All causes	3902	428	4330	100,00

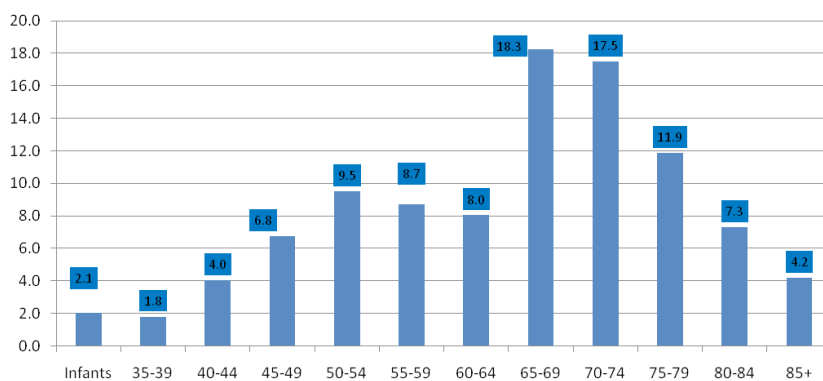


Fig. 2. SAM by age groups. Georgia

Comparing SAM as percent of all deaths by age groups greatest portion of smoking attributable deaths are found among age group 50-54 (21.9%), then in ages

45-49, 55-59 and 60-64 (18.1-19%), third greatest group is ages 40-44, 65-69, 70-74 and lowest was ages 85 and older.

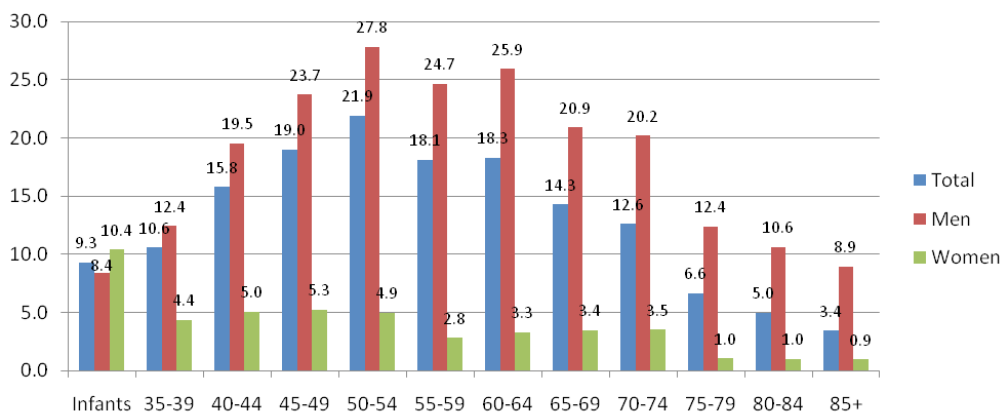


Fig. 3. Deaths due to smoking as a percent of all deaths by sex and age

Four leading diseases of SAM in Georgia is cerebrovascular disease (34% of SAM), ischemic disease of heart (23,6%), lung cancer (13%) and cancers of unspecified localization (11,3%) At all those four diseases takes about 82% of total SAM in 2008.

About 72500 Potential Years of Life is Lost (PYLL) in Georgia during year 2008 due to active smoking. Great majority of this burden is related with cardio vascular diseases and cancers. Totally average PYLL per death caused by smoking both was 16,7.

Table 4. Smoking attributable Potential Years of Life lost

Cause of Death	PYLL			PYLL Per Death		
	male	female	total	male	female	total
Malignant Neoplasms	19631	1497	21128	15,4	17,5	15,5
Cardiovascular Diseases	38557	4268	42825	15,9	16,2	16,0
Respiratory Diseases	1330	352	1681	14,7	13,8	14,5
Dogestive Diseases	1155	16	620	15,7	1,4	7,4
Pediatric Diseases	3037	3180	6216	67,0	74,6	70,7
Total	63710	9312	72471	16,3	21,8	16,7

### Conclusion

By the estimation conducted in frame of the project among total number of deaths in Georgia 10-11% were caused by active smoking. Use of new methodology and updated data gave us opportunity to derive more accurate data of SAM in Georgia and because of this despite to existing limitations this data is two times higher than SAM estimated for year 2000.

### REFERENCES

1. Callum Ch., White P. Tobacco in London, The preventable burden. A joint report by SmokeFree London and The London Health Observatory. March 2004.
2. Callum Ch. The UK smoking epidemic: deaths in 1995. London, Health Education Authority: 1998.
3. Dongfeng Gu, Kelly T.N., Xigui Wu, Jing Chen, Samet J.M., Jian-feng Huang, Manlu Zhu, Ji-Chun Chen, Chung-Shuan Chen, Xiufang Duan, Klag M.J., Jiang He. Mortality Attributable to Smoking in China. *N Engl J Med* 2009; 360:150-159.
4. Gilmore A., Pomerleau J., McKee M., Rose R., Haerper Ch.W., Rotman D., Tumanov S. Prevalence of Smoking in 8 Countries of the Former Soviet Union: Results From the Living Conditions, Lifestyles and Health Study.
5. Junker Ch. Smoking-attributable mortality in Switzerland Estimation for the years 1995 to 2007. Section of Population Health, FSO News, Espace de l'Europe, CH-2010 Neuchâtel, www.swiss-statistics.ch, Federal Department of Home Affairs FDHA, 14 Health Neuchâtel, March 2009.
6. Levin M.L. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1953; 9: 531-541.
7. Mortality of years 2001-2010 in Georgia. National Statistics Office of Georgia. www.geostat.ge.
8. National study of risk-factors of non communicable diseases in Georgia STEPS Georgia 2010, NCDC&PH.
9. NCDC&PH, Healthcare Statistics. Yearbooks for 2000-2010, Tbilisi, Georgia.

10. Paulo CRP Corrêa, Sandhi M Barreto, Valéria MA Passos. Smoking-attributable mortality and years of potential life lost in 16 Brazilian capitals, 2003: a prevalence-based study. *BMC Public Health* 2009; 9: 206.
11. Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thun M., Heath C.Jr., Doll R. Mortality from smoking worldwide. ICRF/MRC/BHF Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, Harkness Building, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK, Tobacco or Health, World Health Organization, Geneva, Switzerland, Epidemiology Unit, American Cancer Society, Atlanta, Georgia, USA. 1994.
12. Peto R., Lopez A.D. Future worldwide health effects of current smoking patterns. In: Koop C.D., Pearson C., Schwarz M.R. eds. *Critical issues in global health*. New York, NY: Jossey-Bass; 2001.
13. Serbanescu F., Imnadze P., Bokhua Z., Nutsubidzem, Jackson D.B., Morris L. Reproductive Health Survey, Georgia, 2005. Final report. Atlanta, Georgia, USA: Georgian National Center for Disease Control and Centers for Disease Control and Prevention. 2007.
14. Sovinová H., Csémy L., Procházka B., Kottnauerová S. Smoking attributable hospital treatment, treatment costs and smoking attributable mortality in the Czech Republic in 2002. *National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic Cent Eur J Public Health* 2007; 15 (2): 79-83.
15. Stellman S.D., Garfinkel L. Smoking in 1.2 million men and women. *Journal of National Cancer Institute* 1986; 76:1058-1063.
16. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
17. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health. 2006.

18. US Department of Health and Human Services (1989) Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon-General, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 89-8411.

19. US Department of Health and Human Services (1989) Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon-General, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC). 1998: 89-8411.

#### SUMMARY

### TOBACCO SMOKING ATTRIBUTABLE MORTALITY AND YEARS OF POTENTIAL LIFE LOST IN GEORGIA

Gvinianidze K., Tsereteli D.

*National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia*

Smoking-attributable deaths and years of potential life lost were estimated using the formula adopted to estimate UK and US deaths caused by smoking. These estimates are based on sex-specific proportions by age of current and ex-smokers and rates of relative risk.

For prevalence data we used data of 2010 STEPS survey in Georgia and Georgia Reproductive Health Survey 2005. Relative risks for potentially fatal diseases due to smoking are those that were used to estimate UK 1995 deaths. They were derived from years 1984-1988 of the Cancer Prevention Study II (CPS II).

Smoking attributable mortality was estimated for year 2008, period when registration of deaths was done by adopted methods and institutions.

By the calculations according to mortality data of year 2008 number of active smoking attributable deaths were 4331. Smoking is related with 10,1% of all deaths.

By causes of death smoking attributed is 30% of all deaths caused by cancers, 10% of cardiovascular diseases, 9% of respiratory and 7% of digestive diseases.

About 72500 potential years of life is lost in Georgia during year 2008 due to active smoking. Great majority of this burden is related with cardio vascular diseases and cancers.

**Keywords:** Smoking-attributable deaths, cardio vascular diseases, cancer.

#### РЕЗЮМЕ

### СВЯЗАННАЯ С КУРЕНИЕМ ТАБАКА СМЕРТНОСТЬ И ПОТЕРИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ В ГРУЗИИ

Гвинианидзе К.Г., Церетели Д.Г.

*Национальный центр по контролю заболеваний и общественного здоровья, Тбилиси, Грузия*

Для вычисления атрибутивной фракции смертности, связанной с активным курением была адаптирована формула, которая используется в США и Великобритании. Посредством этой формулы атрибутивный риск летальности, связанный с курением, вычисляется с помощью показателей возрастного распространения курения и относительного риска.

Показатели распространения курения заимствованы из результатов первого национального исследования риск факторов неинфекционных заболеваний (2010 г.) и исследования репродуктивного здоровья женщин (2005 г.). Величина относительного риска для каждого заболевания, связанного с курением, была вычислена в пределах второго исследования – превенция рака II (CPS II).

В результате исследования определены показатели смертности по причине курения по материалам 2008 года, так как в указанном году учет смертности проводился адаптированной методологией, не используя пилотирование новой методологии или реформы статистического учета; показатель смертности имел ярко выраженную структуру по нозологиям.

В результате проведенного исследования установлено, что смертность по причине курения насчитывает 4331 случай, т.е. 10,1% от общего количества смертей. Курение является причиной 30% случаев смерти от рака, 10% - от сердечно-сосудистых заболеваний, 9% - от заболеваний органов дыхания и 7% - от заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В 2008 году за счет активного курения было потеряно 72500 потенциальных лет жизни, что в основном, связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком. На один случай смерти, связанный с курением, приходится потенциально потерянных 16,7 лет жизни.

### რეზიუმე

თამბაქოს მოწვეით გამოწვეული სიკვდილიანობა და დაკარგული სიცოცხლის პოტენციური წლები საქართველოში

კ. ღვინიაიძე, დ. წერეთელი

დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

თამბაქოს აქტიურ მოხმარებასთან დაკავშირებული სიკვდილობის ატრიბუტული ფრაქციის გამოსათვლელად ადაპტირებულ იქნა აშშ-სა და დიდ ბრიტანეთში გამოყენებული ფორმულა. აღნიშნული ფორმულით ატრიბუტული რისკი თამბაქოსთან დაკავშირებული თითოეული მიზეზის (ლეტალური დაავადების) მიხედვით გამოითვლება მწვევლობის გავრცელების ასაკობრივი მაჩვენებლის და ფარდობითი რისკის სიდიდეების მეშვეობით.

მწვევლობის გავრცელების მაჩვენებლები აღებული იქნა 2010 წლის არაგადამდებ დაავადებათა პირველი ეროვნული კვლევის და 2005 წლის ქალთა რეპროდუქციული ჯანმრთელობის კვლე-

ვის შედეგებიდან. ფარდობითი რისკის სიდიდეები თითოეული დაავადებისათვის მწვევლობის სტატუსის მიხედვით დადგინდა 1984-1988 წლებში კიბოს პრევენციის კვლევა II-ის ფარგლებში.

მოწვეით გამოწვეული სიკვდილიანობა (მგს) ჩვენ მიერ გამოთვლილ იქნა 2008 წლის მასალების მიხედვით, როცა სიკვდილობის აღრიცხვიანობა წარმოებდა ადაპტირებული მეთოდოლოგიით და არ მიმდინარეობდა სტატისტიკური აღრიცხვიანობის ახალი მეთოდოლოგიის - პილოტირება ან რეფორმა, მეშვეობით. სხვა წლების მონაცემებთან შედარებით მაჩვენებლების სტრუქტურა გამოკვეთილი იყო ნოზოლოგიების მიხედვით.

კვლევის შედეგად დადგინდა რომ მგს შეადგენს 4331 შემთხვევა. მთლიანობაში მოწვევა არის დაკავშირებული სიკვდილის ყველა შემთხვევის 10,1%.

მოწვევა წარმოადგენს მიზეზს იწვევს სიმსივნეებით გარდაცვალებათა 30%, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით გამოწვეულ სიკვდილობის 10%, სასუნთქი ორგანოებით სიკვდილობის 9% და კუჭნაწლავის დაავადებების 7%.

2008 წელს აქტიური მწვევლობის მიზეზით დაიკარგა სიცოცხლის 72500 პოტენციური წელი. ამ ტვირთის უმეტესი ნაწილი დაკავშირებულია კარდიოვასკულურ დაავადებებთან და სიმსივნეებთან. მოწვეით გამოწვეული გარდაცვალების ერთ შემთხვევაზე დაკარგული სიცოცხლის პოტენციური წელი 16,7 უდრის.

---

## STUDY OF IMPLEMENTATION LEVEL OF TOBACCO RESTRICTION POLICY IN CAFES AND RESTAURANTS OF GEORGIA

<sup>1</sup>Gvinianidze K., <sup>2</sup>Bakhturidze G., <sup>2</sup>Magradze G.

<sup>1</sup>National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi;

<sup>2</sup>Framework Convention on Tobacco Control Implementation and Monitoring Center in Georgia, Tbilisi, Georgia

Before year 2008 smoking was partially restricted in cafes and restaurants of Georgia. In 2009 Georgian Parliament adopted amendment in law "Concerning Tobacco Control" and strengthened partial restriction in cafes and restaurants, namely required that 50% of territory of those facilities must be smoke free.

At this moment those rules are not supported by system of penalties for its violation, because administrative code remains the same with old system of penalties<sup>3</sup>. Namely this means that only the responsible for enforcement of the ban/restriction is Police, at that object for fine can be only individual who smokes and also to receive right for execu-

tion of the fine decision of court is needed. Management of universities, public transport and cafes/restaurants don't have real responsibility to ensure smoke free environment in their organizations.

To observe status of implementation of tobacco control legislation in field of prohibition/restriction of smoking in public places only two studies were done in 2006-2007 by the Institute of Public Health (done in frame of the Project "Strengthening potential for establishment of smoke free environment in healthcare facilities of Georgia", Years 2006-2007, funded by the IDRC RITC Canada)<sup>4</sup> and in 2009-2010 by the same institute together with the National Center for Disease Control and Public Health (done in frame of the project "Enforcement of 100% smoke-free policy in healthcare institutions and secondary schools", Year 2009-2010, funded by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease through the World Lung Foundation)<sup>5</sup>. Target of first study was healthcare facilities of Tbilisi and Kakheti and target of second study was also secondary schools of Georgia. By comparison results of those two studies it was found that after total legislative ban on smoking number of smoke free healthcare institutions tripled. Accordingly complete ban on smoking by legislation was effective not only in terms of protecting people from secondhand smoking and motivation of smokers to quit, but also complete ban is easier to manage than partial restriction. Another important conclusion is that projects conducted during this period to support compliance with the total ban were effective despite to the fact that legislative ban was not supported by system of penalties for violation of the smoke free rules. At the same time to achieve ban of smoking in all healthcare institutions such a enforcement mechanisms are needed.

No such kind of study is done in other public/workplaces of Georgia to evaluate smoke free status and process of implementation of smoking ban/restriction.

**Material and Methods. Sampling**

Observation in cafes and restaurants were done in big regional centers of Georgia, namely in Tbilisi (Capital), Rustavi, Gori, Akhaltsikhe, Telavi, Kutaisi, Batumi and Zugdidi.

In Georgia at all 784 cafes/restaurants are registered by the National Office of Statistics<sup>6</sup>. Among them great majority are located in Tbilisi and big regional centers. Sampling of cafes and bars were done by "random walking" on 4 streets

and their surroundings of Tbilisi, 2 in Telavi, 3 in Kutaisi, 4 in Batumi, 3 in Rustavi, 2 in Gori, 3 in Akhaltsikhe and 3 in Zugdidi where largest number of cafes/restaurants are placed. At all 176 café/restaurant were observed. For qualitative part of the study 1-2 persons from staff of the café or restaurant or its owner available during the observation was interviewed.

Field work was done during 2011-2012. It must be mentioned that during this period was not observed any important change in legislation and/or enforcement of smoking ban/restrictions in those facilities.

*Study instruments*

For observation of the cafes and bars according to experience and recommendations of other countries modified the guide developed in frame of the project "Strengthening potential for establishment of smoke free environment in healthcare facilities of Georgia" (Years 2006-2007, funded by the IDRC Canada)<sup>4,7,8,9,10</sup>. Important additions in the guide were questions about trading and advertisement of tobacco products within the places. Part for qualitative study for administrations and personnel of the questionnaire contained 7 questions regarding knowledge and attitude to the existing legislative requirements and barriers in implementation of the law.

The guide was pretested. After the pretests qualitative parts of the guides were changed, namely closed questions were transformed into open-ended.

*Analysis*

Data obtained from quantitative parts of guide were entered in simple database prepared in Excel. During analysis of this data main indicator was formed according to the requirements of legislation, namely did the institutions follows legislative rules or not. Another type of indicators was conditions of the institutions and management level in relation with smoking status.

For analysis of Qualitative parts of the study intuitive method was used.

**Results and their discusson. Observation**

Among observed facilities 68,2% were cafes (or bistros) and 31,8% big restaurants. 47,5% of all cafes and 66,1% of restaurants were placed in Tbilisi and rest part in regional centers. At all 53,4% of observed facilities are located in Tbilisi.

Table 1. Observed facilities by type and regions

	Tbilisi	Kutaisi	Batumi	Telavi	Gori	Zugdidi	Akhaltzikhe	Rustavi	Total
Cafee	57 (47,5)	10 (8,3)	12 (10,0)	8 (6,7)	7(5,8)	12 (10)	8 (6,7)	6 (5,0)	120 (68,2)
Restaurant	37 (66,1)	2 (3,6)	4 (7,1)	4 (7,1)	1 (1,8)	2 (3,6)	3 (5,4)	3 (5,4)	56 (31,8)
All	94 (53,4)	12 (6,8)	16 (9,1)	12 (6,8)	8 (4,5)	14 (8,0)	11 (6,3)	9 (5,1)	176 (100,0)

Average size of cafes is 70m<sup>2</sup> and restaurants about 336 m<sup>2</sup>. Biggest cafes are traditional Georgian bistros with size of about 600

m<sup>2</sup> and in case of restaurants size of biggest one was about 1000 m<sup>2</sup>. Great majority of facilities have ventilation systems.

Average condition of the facilities were 4.1. Majority of cafes and restaurants (47,5 and 48,2%) have condition evaluated as 5. Best ones are placed in central as well as

peripheral areas of Tbilisi. In regions best conditions were found in Telavi (in average 4,3), Rustavi and Kutaisi (3,8) and last position took Batumi (3).

Table 2. Conditions of observed facilities by type

Type	Average	1		2		3		4		5	
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Cafe	4	0,8	1	9,2	11	22,5	27	20,0	24	47,5	57
Restaurant	4,1	0	0	8,9	5	17,9	10	25,0	14	48,2	27
All	4,1	0,6	1	9,1	16	21,0	37	21,6	38	47,7	84

Only in 3,4% of cafes and restaurants is placed smoking restriction sign and 85% of them are smoke free buildings. Usually signs are placed in entrances and Halls.

one café among 114 where tobacco products are available required warning of Ministry of Health was found.

In 64,8% of facilities is available tobacco products. In 73,7% of them tobacco products can be found in menus. Usually tobacco products are not seen, but in case they can be visualized they are placed on special part together with alcoholic beverages. In all cases of tobacco trading products are imported cigarettes with filter and rarely local filtered brands too. In 7,9 % of cases cigars are available. Nowhere among trading points of cafes and restaurant was observed trading of tobacco without packages. Only in

Only in 7,4% of facilities were placed tobacco advertisement (placate). Difference between cafes and restaurants is very low by this parameter. No promotional activities were fixed during observation.

Only in 18 (10,2%) cafes/restaurants among observed facilities were found compliance with the law. All of them are cafes and all have total ban and not partial restriction because this is easy to manage than partial restriction.

Table 3. Smoking status of observed facilities by type

Type	Smoking		Free	
	%	n	%	n
Cafe	85	102	15	18
Restaurant	100	56	0	0
All	89,8	158	10,2	18

Among smoke free cafes only two are located in Tbilisi (11,1% of all smoke frees), 6 in Kutaisi (33,3%), 5 in Zugdidi (27,8%), 3 in Gori (16,7%), 1 in Akhaltsikhe

(5,6%) and 1 in Rustavi (5,6%). In Batumi and Telavi, we did not found any smoke free cafe.

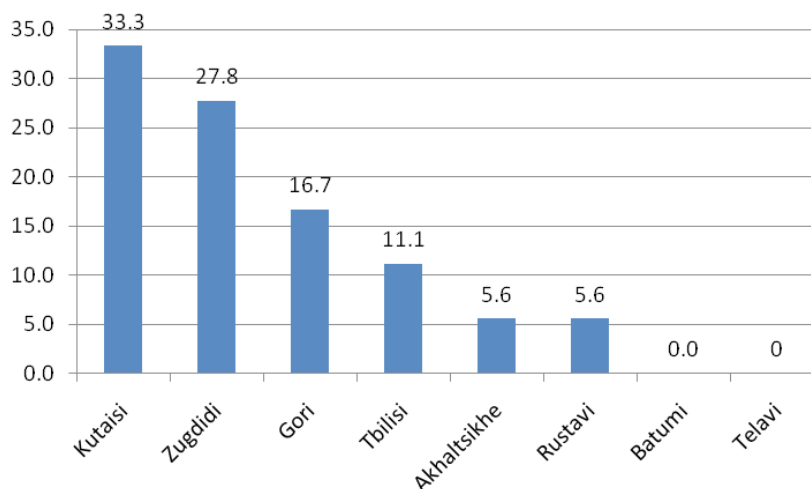


Fig. 1. Distribution of smoke free cafes by Regions

Average condition of smoke free facilities was evaluated as 3,6 (by 13% less than average rate for all facilities). Also in difference with whole picture great majority of smoke free cafes have conditions evaluated as 3 (33,3%) and 4 (38,9%). Smoke free status of facilities correlates with size of facilities, namely average size of smoke free cafes is 42 m<sup>2</sup> (by 40% less than average size of all cafes).

In 89,8% of facilities smoking without any restriction were found in buildings and outside. In all restaurants and 85% of cafes were found violations. Usually violators are clients. At the same time ashtrays can be found on the tables and in majority of cases client don't needs to ask servant to bring ashtray.

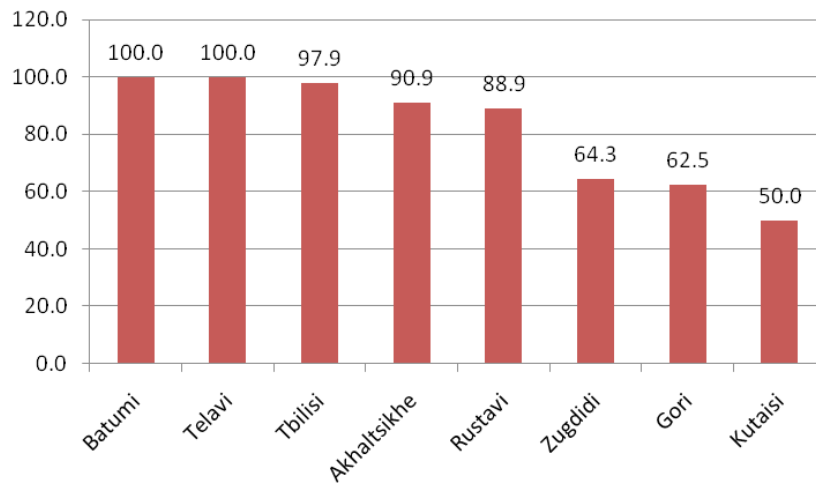


Fig. 2. Distribution of cafes/restaurants that violate the legislation by Regions

In 99% of violator facilities smoking was observed in halls and in less than 10% of cases in other places too.

Smoker facilities in average have better conditions (4,3) than smoke free ones.

#### Qualitative study

By results of qualitative study about half of managing staff of the cafes and restaurant have general information on smoking restriction in their organizations. Only in about 20% of cases owners/staff exactly knows requirement of legislation. Those are mainly big, high class facilities.

About 30% of respondents from smoking cafes/restaurants told that they tried to establish smoking restriction rules in their facilities. Among them great majority were cafes. Main activities were placing of no smoking signs on the tables and information of staff. Reason of these activities was informational campaigns through TV about enforcement dates of smoking restriction in public places and about monitoring activities (in 2009). At that soon after this campaign by TV was explained that penalties for violation of those rules will be in force later.

By experience of smoking cafes/restaurants main problem during implementation of the restriction will be clients. "Problems with client, specially with drunk ones is what we avoid always and no one want to do it because of smoking".

No one among interviewed owners/staff fixed any fact of enforcement activities from side of governmental structures.

Majority of representatives of smoking cafes and restaurants don't agree or have not clear position regarding existing smoking restriction. Main argument for this was that "it is not reasonable to ban smoking on table and smoke on neighboring one" and because of this it is very complicated to execute.

Part of owners/staff of the cafes/restaurants and particularly owners of restaurants are against any ban or restriction. Particularly strong disagreement to the ban was expressed by owners of restaurants or cafes in the regions where those businesses don't have big and sustainable profit.

At the same time majority (about 70%) of owners/staff declare that "...in case if this will be law we'll try to implement total ban". Together with this they mentioned another very important type of problem - "If I'll respect the law alone and others not, than smoker clients will go to them". It must be mentioned that practically all staff of this places don't like smoking in their facilities, because "...it is bad for our health".

On the question what are you going to do in future regarding smoking restriction, management clearly explains that "We'll act according to owner's directives and general attitude of government to this issue".

Management/staff of smoke free cafes don't support existing partial restriction, because this is "impossible to implement" and "can cause conflict between smoker and non smoker clients". They clearly support total ban. All of those facilities simply banned smoking at the begin-



ning of their work and for now this is “tradition” of their organizations.

It must be mentioned that according to owners/staff of the smoke free facilities, despite to the fact that existing legislation don't support smoke free status of their facilities, they are sufficiently profitable, well developed and successful organizations in terms of business.

Results of qualitative study and observation clearly show that fear about losing clients in case of total ban in absolute majority of cases is assumptions of owners/staff of smoking cafes/restaurants and not on facts and practice, because they doesn't have any practical experience to completely introduce total ban in facilities and on the other hand despite to existing legislation that is not supportive, smoke free cafes are successful organizations in terms of business too.

### Conclusion

Level of implementation of existing partial restriction on smoking in Cafés/Restaurants of Georgia is very low. Main factors for this is that partial restriction itself is not practical way in terms of implementation and also level of implementation depends only on free will of owners that is formed mainly considering business and personal interest. Requirement of tobacco control legislation is not taken into consideration, because information and enforcement activities from side of state structures are very low.

Despite to the assumption to loose part of clients total ban on smoking in cafes and restaurants is understood as “coming legislation” and main requirement to this possible development is to provide “ban for all” and information of general public.

### REFERENCES

1. Law of Georgia on “Tobacco Control in Georgia”, 6 June 2003, 2319–IIb <http://www.parliament.ge/index.php>
2. Law of Georgia on “Changes and Additions in Law on Tobacco Control in Georgia”, 12/25/2009 N2472–6, <http://www.parliament.ge/index.php>
3. Administrative Code of Georgia, 1984-12-15, <http://www.parliament.ge/index.php>
4. Schick S, Gvinianidze K, Tsereteli D, Novotny T, Hammond K. Pilot study of compliance with healthcare facility smoking laws in Georgia. *Georgian Med News*. 2008; (154):47-52.
5. Gvinianidze K. Evaluation of compliance with smoke free legislation before and after total ban of smoking in healthcare institution of Georgia. *WCTOH12-3631*; 2012.
6. List of registered cafes, restaurants and trading points in Tbilisi and Kakheti region. Update of year 2010-2011. National Statistics Office of Georgia. [www.geostat.ge](http://www.geostat.ge)
7. Cenko C, Pisaniello D, Esterman A, A study of Environmental Tobacco Smoke in South Australian Pubs, Clubs

and Cafes. *International Journal of Environmental Health Research* 2003; 13:4.

8. Samet JM, Jaakkola JJK. The epidemiologic approach to investigating outdoor air pollution. In: Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL, editors. *Air Pollution and Health*. San Diego: Academic Press 1999:431-60.

9. World Health Organization (WHO) *Air Quality Guidelines 2nd Ed*, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark: 2000.

10. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health. 2006.

### SUMMARY

#### STUDY OF IMPLEMENTATION LEVEL OF TOBACCO RESTRICTION POLICY IN CAFES AND RESTAURANTS OF GEORGIA

<sup>1</sup>Gvinianidze K., <sup>2</sup>Bakhturidze G., <sup>2</sup>Magradze G.

<sup>1</sup>*National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi*; <sup>2</sup>*Framework Convention on Tobacco Control Implementation and Monitoring Center in Georgia, Tbilisi, Georgia*

Before year 2008 smoking was partially restricted in cafes and restaurants of Georgia. In 2009 Georgian Parliament adopted amendment in law “Concerning Tobacco Control” and strengthened partial restriction in cafes and restaurants, namely required that 50% of territory of those facilities must be smoke free.

To observe status of implementation of tobacco control legislation in field of prohibition/restriction of smoking in cafes and restaurants conducted observation of those facilities and in-depth interviews of their owners/staff.

Observation in cafes and restaurants were done in big regional centers of Georgia, namely in Tbilisi (Capital), Telavi, Kutaisi, Batumi, Rustavi, Gori, Akhaltsikhe and Zugdidi. At all 176 cafes/restaurants were observed (22,4% of all registered cafes/restaurants in Georgia). For qualitative part of the study 1-2 persons from staff of the cafe or restaurant or its owner available during the observation was interviewed.

Field work was done during 2011-2012. It must be mentioned that during this period was not observed any important change in legislation and/or enforcement of smoking ban/restrictions in those facilities.

Study instrument were guide for observer that contained two parts – observational and open-ended questions for owners and staff

Observation of cafes/restaurants in Georgia shows that 89,8% of them violate existing restriction on smoking. All restaurants and 85% of cafes violate the law.

Only 18 (10,2%) cafes are in compliance with the legislation and all of them have total ban. Despite to the fact that more than 50% of observed cafes/restaurants were located in Tbilisi, absolute majority (88,1%) of smoke free facilities are in regions (mainly in Kutaisi, Zugdidi and Gori). Qualitative study of owners/staff of the facilities found factors that probably are influential in determination of smoking status of cafes/restaurants. Namely, decisions on those kinds of issues are made by owners according to business interest and private attitude. Because of absence of enforcement activities requirement of tobacco control legislation is not taken into consideration.

Existing partial restriction doesn't have support from great majority of cafes/restaurants, because it is difficult to implement. At the same time part of owners/staff don't support any type of ban or restriction, because of their fear to loose smoker clients. At that qualitative study and observation shows that this opinion is assumption and not on practice or evidence based argument.

Despite to this assumption, total ban on smoking in cafes and restaurants is understood as "coming legislation" and main requirement to this possible development is to provide "ban for all" and information of general public.

**Keywords:** cafes/restaurants in Georgia, smoke.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛНЕНИЯ ЗАКОНА ОБ ОГРАНИЧЕНИИ КУРЕНИЯ ТАБАКА В КАФЕ И РЕСТОРАНАХ ГРУЗИИ

<sup>1</sup>Гвинианидзе К.Г., <sup>2</sup>Бахтуридзе Г.Д., <sup>2</sup>Маградзе Г.М.

*<sup>1</sup>Национальный центр контроля заболеваний и общественного здоровья Грузии, Тбилиси; <sup>2</sup>Центр имплементации и мониторинга Рамочной конвенции по контролю над табаком в Грузии, Тбилиси, Грузия*

К 2008 году в кафе и ресторанах Грузии курение было частично запрещено. В 2009 году Парламент Грузии принял поправку к закону о «Контроле над табаком» и ужесточил частичное ограничение курения в кафе и ресторанах, в частности, 50% территории объектов были объявлены свободными от курения.

Для исследования статуса имплементации закона о контроле над табаком в области ограничения курения в кафе и ресторанах было проведено наблюдение, а также углубленное интервьюирование владельцев и персонала.

Наблюдения проводились в 176 кафе/ресторанах (22,4% всех кафе и ресторанов) крупных региональных центров Грузии, в частности в Тбилиси, Телави, Кутаиси, Батуми, Рустави, Гори, Ахалцихе и Зугдиди. Для качественной стороны исследования интервью брали у 1-2 людей из персонала или у владельца кафе/ресторана.

Полевые работы проводились в течение 2011-2012 гг. В период исследования никаких значимых изменений в законодательстве и/или принуждений к исполнению закона о запрещении/ограничении курения на этих объектах не происходили. Инструментом исследования были состоящая из двух частей: инструкция наблюдательная и открытый вопросник, для персонала и владельцев.

Проведенные наблюдения в кафе и ресторанах Грузии показали, что 89,8% из них игнорируют существующие ограничения курения. Все рестораны и 85% кафе не соблюдают закон.

Только в 18 (10,2%) кафе соблюдали закон, в которых действует полный запрет. Несмотря на то, что более 50% проверенных кафе/ресторанов находятся в Тбилиси, абсолютное большинство (88,1%) свободных от курения мест обнаружено в регионах (в основном, Кутаиси, Зугдиди и Гори).

Качественное исследование объектов выявило факторы, которые, возможно, играют существенную роль в определении статуса курения кафе/ресторана. В частности, такие решения принимают владельцы в соответствии с их бизнес интересами и личным отношением к курению. Ввиду отсутствия действий по принуждению, требования относительно контроля над табаком не выполняются.

## რეზიუმე

საქართველოს კაფე ბარებსა და რესტორნებში მოწვევის შეზღუდვის პოლიტიკის დანერგვის დონის შესწავლა

<sup>1</sup>კ. ღვინიანიძე, <sup>2</sup>გ. ბახტურიძე, <sup>2</sup>გ. მაგრადე

*<sup>1</sup>დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, თბილისი; <sup>2</sup>თამბაქოს კონტროლის ჩარჩო კონვენციის იმპლემენტაციის და მონიტორინგის ცენტრი საქართველოში, თბილისი, საქართველო*

საქართველოში, 2008 წლამდე მოწვევა ნაწილობრივ იყო შეზღუდული კაფე-ბარებში. 2009 წელს პარლამენტმა მიიღო ცვლილებები თამბაქოს კონტროლის შესახებ კანონში და გააძლიერა აღნიშნული შეზღუდვა, კერძოდ კი მათი ტერიტორიის 50% უნდა იყოს თამბაქოს მოხმარებისაგან თავისუფალი.

კაფე-ბარებსა და რესტორნებში მოწვევის შეზღუდვის ამ კანონმდებლობის დანერგვის სტატუსზე დაკვირვებისთვის ჩატარდა მათი ობსერვაცია და ჩაღრმავებული ინტერვიუები მფლობელებთან და პერსონალთან.

ობსერვაცია წარმოებულ იქნა საქართველოს დიდ რეგიონულ ცენტრებში, კერძოდ თბილისში, თელავში, გორში, რუსთავეში, ახალციხეში, ბათუმში, ქუთაისსა და ზუგდიდში. სულ მოცულ იქნა 176 კაფე და რესტორანი (საქართველოში რეგისტრირებული კაფეების და რესტორნების 22,5%). კვლევის ხარისხობრივი ნაწილისთვის ამ დაწესებულებათა ადგილზე მყოფ 1-2 მფლობელთან/პერსონალთან ტარდებოდა ინტერვიუ.

საველე სამუშაოები ჩატარდა 2011-2012 წლებში. უნდა აღინიშნოს, რომ ამ პერიოდში კაფე ბარებში მოწვევის აკრძალვასთან მიმართებაში არ მომხდარა რაიმე სახის მნიშვნელოვანი ცვლილება კანონმდებლობაში ან აღსრულების სფეროში. კვლევის ინსტრუმენტი იყო გაიდი დამკვირვებლისათვის, რომელიც მოიცავდა 2 ნაწილს – სადამკვირვებლო და ღია კითხვებს პერსონალის გამოსაკითხად.

საქართველოში კაფე ბარების და რესტორნების ობსერვაციით დადგინდა, რომ მათი 89,8% არღვევს დღეს არსებულ ნაწილობრივ შეზღუდვას თამბაქოს მოხმარებაზე. რესტორნების და კაფე-ბარების 85% არღვევს კანონის ამ მოთხოვნას.

176 დაწესებულებიდან მხოლოდ 18 კაფე (დაწესებულებათა 10,2%) არის შესაბამისობაში კანონთან და ყველა მათგანში სრულად არის აკრძალული მოწვევა. იმის მიუხედავად, რომ შესწავლილი დაწესებულებების 50%-ზე მეტი თბილისში მდებარეობს აბსოლუტური უმრავლესობა (88,1%) თამბაქოსაგან თავისუფალი დაწესებულებების რეგიონებში აღმოჩნდა (უპირატესად ქუთაისში, ზუგდიდში და გორში).

მფლობელების/პერსონალის ხარისხობრივმა კვლევამ გამოავლინა რიგი ფაქტორებისა, რომლებიც საგარაუდოდ მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ კაფე/რესტორნების მწვეველობის სტატუსზე. კერძოდ, ამ სახის საკითხებზე გადაწყვეტილება ჩვეულებრივ მიიღება მფლობელების/მენეჯმენტის მიერ ბიზნეს ინტერესებისა და პირადი შეხედულებების გათვალისწინებით, ხოლო თამბაქოს კონტროლის კანონმდებლობის მოთხოვნა არ მიიღება მხედველობაში კანონის აღმასრულებელი აქტივობების არარსებობის გამო.

დღეს არსებულ ნაწილობრივ შეზღუდვას დაწესებულებათა უმრავლესობა მხარს არ უჭერს, იმის გამო, რომ იგი შესასრულებლად მეტად რთულია. ამასთან ერთად, მფლობელების/პერსონალის ნაწილი მხარს არ უჭერს არანაირ შეზღუდვას და აკრძალვას, რაც აიხსნება კლიენტურის დაკარგვის შიშით. ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ეს მოსაზრება არის ვარაუდი და არა პრაქტიკაზე ან ფაქტებზე დამყარებული არგუმენტი.

---

## MEDICAL DISCOURSE IN PATHOLOGICAL ANATOMY

<sup>1</sup>Moskalenko R., <sup>2</sup>Tatsenko N., <sup>1</sup>Romanyuk A., <sup>3</sup>Perelomova O., <sup>1</sup>Moskalenko Yu.

<sup>1</sup>Department of pathomorphology of Sumy State University; <sup>2</sup>Department of German philology of Sumy State University; <sup>3</sup>Department of philosophy of Sumy State University, Sumy, Ukraine

Discourse (*Fr. discours*) in a general sense is the speech, the process of linguistic activity [1,2]. In the special, socio-humanitarian sense it is a socially conditioned organization of the speech system, as well as certain principles according to which the reality is classified and represented.

Medical discourse is communicative activities in the field of “doctor-patient communication” which is an integral part

of the system of institutional discourses and has universal and specific discourse features. The study of medical discourse provides an opportunity to present a verbal image of a modern physician, to identify effective ways of speech impact on a patient.

In point of fact, despite numerous researches of a doctor’s verbal behavior, in modern communication studies there

are almost no works dedicated to the rules of professional communication of a physician-pathologist, which makes the study of pathology discourse particularly relevant.

The purpose of this paper is to study speech tactics and strategies of the pathology discourse, the ways of their implementation, considering ethical aspects of a doctor-pathologist's verbal behavior.

The focus of medical discourse tactics on achieving a pragmatic goal of communication is built into a verbal strategy. At the operational level of speech activity the tactics are implemented in an active verbal form. In accordance with a language purpose of some particular tactic a doctor performs the selection and combination of linguistic resources, creating a purposeful expression of functional nature.

In recent studies the analysis of strategies of certain types of discourse is of particular interest [2]. Within medical discourse the strategies and tactics of a physician-pathologist (by virtue of his/her dominant position in communication with other participants) are understood as a set of pre-planned actions implemented in communication and aimed at achieving a communicative purpose – to give qualified information to a patient's relatives.

One can distinguish main and supporting speech strategies of medical discourse in pathological anatomy. The main strategies are anticipating (medical history), diagnosing (for physicians) and an explaining one (for patients and for doctors). Functions of the main strategies are to affect a recipient (patients and their relatives). Supporting strategies include pragmatic, conversational and a rhetorical one. Functions of supporting pragmatic strategies are to organize the interaction of interlocutors; conversational strategies – to control the dialogue organization; rhetorical strategies – to make an effective impact on an interlocutor.

In the practice of a pathologist there are no treating and recommending strategies, while others of their types are somewhat limited. A recommending strategy is transformed into explaining one (both for relatives and for physicians).

Content features of pragmatic strategies should be particularly noted as such that distinguish them from the conversational and rhetorical ones: they do not explain and do not provide a patient's medical information to relatives. These differences can be used in the distinguishing of major, closely interrelated strategies: "the contact strategy" (to establish contact with a patient's relatives – phatic replicas of greeting and addressing) and "the strategy of explanation" (used in the practice of a pathologist for a detailed explanation of the reasons of a patient's death).

The analysis shows that in most cases the greeting formulas are implemented in order to share the emotional state with illocutionary prescription of the wishes of kindness,

concern for the interlocutor, the establishment of friendly relations, and are represented by the phrases: *Welcome / Sit down, please // Good morning / Would you come in //* etc. To create the optimal effect in the "contact strategy" a doctor also uses means of nonverbal speech etiquette (eye contact, facial expressions and gestures).

A reception of a patient's relatives must come to a close not only professionally, but also psychologically. Parting and greeting make a communicative frame of a medical reception. Farewell is the final situation of communication, the final phase of the "contact strategy". The neutral formulas of farewell phrases are: *Goodbye // Have a nice day // Wishing you all the best //* etc.

"The strategy of explanation" is manifested in the form of direct impact, which may be provided through imperative suggestion. One of the ways of imperative suggestion, used in the pathological anatomy discourse is a suggestive resolution – an established diagnosis, which can be represented by the phrases: *The immediate cause of death was acute anemia caused by diffuse gastrointestinal bleeding // Cerebral edema was due to intracerebral hemorrhage.*

"The strategy of explanation" involves the questions on the part of a patient's relatives in the course of communication: *What led to the death of the patient? // Was it possible to avoid the death?* Let us pay attention to tautological repetition in the answers to the questions which is typical in the pathological anatomy discourse: *The immediate cause of the patient's death was intoxication, though the primary disease appeared to be perforated gastric ulcer, which led to diffuse peritonitis, which led to intoxication.* Its purpose is – 1) the impact on the psychological scope of a patient's relatives; 2) demonstration of the institutional inequality status of participants of the pathological anatomy discourse; 3) demonstration of the knowledge credibility. The perlocutionary effect of this strategy is the awareness of the importance and seriousness of the transmitted information.

Specialized terms and clichéd expressions used by a physician-pathologist have a serious impact. It seems to us, the use of special terms is intended to demonstrate the competence of a specialist to an addressee: *In the biopsy of the cervix a heavy stage of dysplasia was found, which is obligate precancerous, so you need to undergo surgery // Myomalacia after transmural myocardial infarction led to the emergence of hemopericardium and cardiac arrest (asystole), so the doctors were powerless to help.* A pathologist has to use special terms and professionalisms in speech not only to convince an addressee in his/her adequate training, but also to reveal the most important causes of a patient's illness or death.

Strategies of viva voce medical discourse, including a pathologist's practice, seldom occur "in their pure form". The

boundaries of strategic lines are not always clearly marked. Depending on the participants of communication – doctors, middle and junior staff or relatives of the deceased, the strategies have their own set of tactics. Among the entire set of verbal tactics of different strategies of medical discourse scientists distinguish specialized tactics, i.e, tactics used to implement a specific strategy, and non-specialized tactics, common to all strategies [3].

In the diagnostic strategy for communicating with colleagues pathologists use special tactics of *acquaintance* and *accusation*; for relatives the tactic of *maintaining emotional balance* is used. Specialized tactics of the strategy of explanation to a patient's relatives are the tactic of *regulation of psychological state* and the tactic of *consolation*.

Non-specialized tactics are tactics which are common for at least two strategies of pathological anatomy discourse. Thus, the *presentation* is a common tactic to diagnosing and explaining strategies. Other tactics identified in the study – *persuasion*, *self-presentation*, *the formation of thinking*, *silence*, *assessment* – are common to all strategies of medical pathological anatomy discourse.

In addition to speech strategies and tactics the concepts of *understanding* and *misunderstanding* are also highlighted in the medical discourse. There are occasions of misunderstanding on the part of patients' relatives due to lack of competence in the domains of:

- 1) medical terminology;
- 2) the physiological processes leading to dying of the human body;
- 3) pathological changes in the human body;
- 4) legal aspects (the competence of medical assistance, the organization of burial).

On the part of physicians the cases of misunderstanding are also frequent, which lie in disagreement with the pathological diagnosis because of its discrepancy with the clinical one. In some cases, the differences of clinical and pathological diagnoses may be brought for discussion at clinical-pathological conferences where each party gives its well-grounded opinion.

### Conclusion

The main strategies of medical discourse in pathological anatomy are anticipating strategy, diagnosing strategy and explaining one. The supporting strategies are pragmatic, conversational and rhetorical one. The pragmatic strategy is implemented through contact establishing tactics, the conversational one – with the help of control tactics, the rhetorical one – with the help of attention correction tactics. These strategies and tactics are used in the distinguishing of major, closely interrelated strategies: “the contact strategy” (to establish contact with a patient's relatives – phatic replicas of greeting and addressing) and “the strategy of

explanation” (used in the practice of a pathologist for a detailed explanation of the reasons of the patient's death).

Strategies of speech behavior of a pathologist dominate over the strategies of speech behavior of other participants in communication.

A special semantic space of the pathological anatomy discourse was created due to the specifics of structural organization of the Institute of Medicine and is formed in the minds of communication participants as a result of behavior stereotypes at different levels.

### REFERENCES

1. Григорьева В.С. Дискурс как элемент коммуникативного процесса: прагмалингвистический и когнитивный аспекты: монография. В.С.Григорьева. Тамбов: Изд-во ТамбГТУ; 2007: 288.
2. Сидорова Н.Ю. Побудительные и оценочно-модальные речевые действия в медицинском дискурсе. Вестник ВолГУ. Сер. 2. Языкознание. Вып. 7. Волгоград: 2008; 171–174.
3. Сидорова Н.Ю. Стратегии и тактики медицинского дискурса (на материале немецкого языка). Коммуникативные аспекты современной лингвистики и методики преподавания иностранных языков: Материалы межрегиональной научной конференции. Сост. Шамне Н.Л. и др. Волгоград: Волгоградское научное издательство; 2007: 216–222.

### SUMMARY

#### MEDICAL DISCOURSE IN PATHOLOGICAL ANATOMY

<sup>1</sup>Moskalenko R., <sup>2</sup>Tatsenko N., <sup>1</sup>Romanyuk A., <sup>3</sup>Perelomova O., <sup>1</sup>Moskalenko Yu.

<sup>1</sup>Sumy State University, Department of pathomorphology; <sup>2</sup>Department of German philology; <sup>3</sup>Department of philosophy, Sumy, Ukraine

The paper is devoted to the peculiarities of medical discourse in pathological anatomy as coherent speech and as a linguistic correlate of medical practice taking into account the analysis of its strategies and tactics. The purpose of the paper is to provide a multifaceted analysis of the speech strategies and tactics of pathological anatomy discourse and ways of their implementation. The main strategies of medical discourse in pathological anatomy are an anticipating strategy, a diagnosing strategy and an explaining one. The supporting strategies are pragmatic, conversational and a rhetorical one. The pragmatic strategy is implemented through contact establishing tactics, the conversational one – with the help of control tactics, the

rhetorical one – with the help of attention correction tactics. The above mentioned tactics and strategies are used in the distinguishing of major, closely interrelated strategies: “the contact strategy” (to establish contact with a patient’s relatives - phatic replicas of greeting and addressing) and “the strategy of explanation” (used in the practice of a pathologist for a detailed explanation of the reasons of a patient’s death). The ethic aspect of speech conduct of a doctor-pathologist is analyzed.

**Keywords:** medical discourse, pathological anatomy, strategies, tactics.

## РЕЗЮМЕ

### МЕДИЦИНСКИЙ ДИСКУРС В ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

<sup>1</sup>Москаленко Р.А., <sup>2</sup>Таценко Н.В., <sup>1</sup>Романюк А.Н., <sup>3</sup>Переломова Е.С., <sup>1</sup>Москаленко Ю.В.

<sup>1</sup>Сумский государственный университет, кафедра патоморфологии; <sup>2</sup>кафедра Немецкой филологии; <sup>3</sup>кафедра философии, Сумы, Украина

Статья посвящена исследованию особенностей медицинского патологоанатомического дискурса, как связной речи и как языкового коррелята медицинской практики, с учетом анализа его стратегий и тактик. Цель работы – дать многоаспектный анализ речевых стратегий и тактик патологоанатомического дискурса и способов их реализации. К основным стратегиям патологоанатомического варианта медицинского дискурса относятся предваряющая, диагностирующая и объясняющая. Вспомогательными стратегиями являются прагматическая, диалоговая и риторическая. Прагматическая стратегия реализуется при помощи контактоустанавливающих тактик, диалоговая – при помощи контролируемых тактик, риторическая – при помощи тактики коррекции внимания. Вышеуказанные тактики и стратегии используются при выделении основных, тесно связанных между собой стратегий: “контакт стратегия” (налаживание контакта с родственниками пациента – фактические реплики приветствия и обращения) и “стратегия объяснения” (используется в

практике патолога для подробного объяснения причин смерти пациента).

В статье рассматривается этический аспект речевого поведения врача-патологоанатома.

## რეზიუმე

სამედიცინო დისკურსის საკითხები პათოლოგიურ ანატომიაში

რ. მოსკალენკო, ნ. ტაცენკო, ა. რომანიუკ,  
ე. პერელომოვა, ი. მოსკალენკო

<sup>1</sup>სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, პათომორფოლოგიის კათედრა; <sup>2</sup>გერმანული ფილოლოგიის კათედრა; <sup>3</sup>ფილოსოფიის კათედრა, უკრაინა

ნაშრომი ეძღვნება სამედიცინო, სახელდობრ, პათოლოგანატომიური დისკურსის დამახასიათებელ ნიშანთვისებებს, როგორც კომუნიკაცია და სამედიცინო პრაქტიკის განმარტება, ანალიზი, სტრატეგია და ტაქტიკა. ნაშრომის მიზანია მულტისპექტრული ანალიზით პათოლოგანატომიური დისკურსის, სტრატეგიისა და მათი რეალიზაციის გზების გარკვევა. სამედიცინო დისკურსის ძირითად სტრატეგიაში იგულისხმება სავარაუდო, სადიაგნოსტიკო და ახსნადი კატეგორიები, დამხმარე სტრატეგიას წარმოადგენს პრაგმატული, სასაუბრო და რიტორიკული სტრატეგიის სახეები. პრაგმატული სტრატეგია რეალიზდება კონტაქტის დამყარების ტაქტიკით, სასაუბრო-მაკონტროლირებელი ტაქტიკით, რიტორიკული ყურადღების კორელაციით. ზემოთ დასახელებული ტაქტიკისა და სტრატეგიის სახეები გამოიყენება მსგავსი, მჭიდროდ დაკავშირებული სტრატეგიული ვარიანტების გასარჩევად. მათ მიეკუთვნებიან კონტაქტური სტრატეგია (კონტაქტის დამყარება პაციენტის ნათესავებთან ფატიური რეპლიკები, მისაღება და მიმართვა), განმარტების სტრატეგია. (პათოლოგანატომის პრაქტიკაში სიკვდილის მიზეზის დეტალური ახსნა-განმარტების სტრატეგია). ნაშრომში ასევე განხილულია ექიმ-პათოლოგანატომის საუბრის თავისებურების ეთიკური ასპექტი.

## ПОСТНАТАЛЬНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Каландаришвили Э.Л., Букия Р.Д., Тактакишвили А.Д., Чичинадзе Г.В., Харебава И.Г.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

В 60-70-х годах под руководством доктора биологических наук, профессора И.С. Меписашвили сотрудниками морфо-физиологической лаборатории впервые установлено, что на ранних этапах постнатального развития млекопитающих в дорсолатеральной стенке боковых желудочков головного мозга сохраняется определенный резерв индифферентных матричных, герминативных (по новой терминологии стволовых) клеток, которые подобно эмбриональному периоду продолжают принимать участие в структурировании новой коры путем пролиферации, миграции и последующей дифференциации их дериватов и являются основным источником репаративной регенерации центральной нервной системы (ЦНС) [1-11,18,19]. Эти результаты противоречили общепринятому к тому времени мнению о том, что нейрогенез завершается к моменту рождения животных.

Вопрос о регенерации ЦНС, дискутируемый на протяжении 100 с лишним лет, в последнее время в результате применения современных высоких технологических и методических возможностей исследования, стал одним из актуальных вопросов современной нейробиологии. Данные последних десятилетий привели к пересмотру доминирующего представления о сроках нейрогенеза коры больших полушарий головного мозга. В настоящее время установлено, что даже у взрослых млекопитающих постнатально сохраняется определенный резерв индифферентного, герминативного клеточного баланса ЦНС [12,14-17].

Выяснение регенераторных возможностей центральной нервной системы за счет наличия источников новообразования нервных элементов с учетом сроков постнатального нейрогенеза новой коры является целью многолетних и многосторонних исследований грузинских ученых. Для реализации поставленной цели было предусмотрено: изучение динамики нормального постнатального нейрогенеза разных отделов коры головного мозга у различных представителей млекопитающих; степени сохранности индифферентных, матричных клеток у разных представителей филогенетического ряда (грызуны, хищники, приматы); зрело- и незрело рождающихся грызунов, а также влияния функциональной нагрузки на темпы реализации этих клеток в период раннего постнатального онтогенеза. Изучались также регенераторные возможности ЦНС после экспериментального повреждения участка зрительной коры у молодых млекопитающих. Для осуществления этой задачи исследовалось участие прогениторных матричных клеток в процессе репаративной

регенерации за счет их пролиферации, миграции к месту повреждения и характера последующей дифференцировки их дериватов.

**Материал и методы.** Объектом исследования служили: мыши, крысы, кролики, морские свинки, кошки, собаки различного возраста (1-дневные, 1, 2, 3-недельные; 1, 2, 3-месячные и взрослые). Животные забивались под эфирным наркозом. Мозг фиксировался в жидкости Карнуа или Ценкера и помещался в парафин. Серийные фронтальные 5-микронные срезы окрашивались крезилфиолетом по Ниссли, галоцианином по Эйнарсону, железным гематоксилином по Гейденгайну, гематоксилин-эозином по Бемеру, толуидиновым синим, полихромной окраской по Маллори, а также железным гематоксилином с докраской крезилфиолетом по модификации Меписашвили [16]. Животным, используемым для метода автордиографии, за 1 час до забоя (в случае кратковременной автордиографии) внутрибрюшинно вводился радиоактивный изотоп  $H^3$ -тимидин в дозе 2 мкюри/г. В случае пролонгированной автордиографии после введения изотопа в дозе 10 мкюри/г животные забивались в дробные сроки: 1, 2, 3, 4 недели спустя. Фронтальные серийные срезы покрывались фотоэмульсией типа-М (НИИХИМФОТО), экспонировались 30 дней при  $4^{\circ}C$ , проявлялись и окрашивались крезилвиолетом. Часть материала фиксировалась в 2,5% глютаральдегиде, дофиксировалась в 1% осмиевой кислоте и после соответствующей дегидротации заливалась в смесь эпон-аралдита для электронной микроскопии. Для изучения влияния функциональной нагрузки на постнатальный нейрогенез коры головного мозга проводилась зрительная депривация и световая стимуляция крысят от новорожденного до 1 месячного возраста. I группа животных содержалась в полной темноте, II - подвергалась световой стимуляции ежедневно в течение одного часа мелькающим светом частотой в 2Гц, III - служила контролем. Изучение регенераторных процессов в коре больших полушарий проводилось на щенятах, оперированных в 1-месячном возрасте. Под нембуталовым наркозом удаляли участки коры различных областей: двигательной, кожночувствительной, зрительной и слуховой. Щенята забивались в разные послеоперационные сроки: от 5 дней до 9 месяцев. Затем составлялись цитоархитектонические карты поврежденной и новообразованной коры и сопоставлялись с интактным мозгом. Для эффективности регенераторных процессов использовали биостимуляторы: экстракт головного мозга и губку "Метуракол" (Россия), которые способствовали интенсификации синтеза ДНК и пролиферативной активности нервных стволовых клеток

после повреждения коры больших полушарий у незрелорождающихся и зрелорождающихся животных (кролики, морские свинки) в молодом возрасте. С целью подавления глиофиброзного рубца использовали пирогенал. Методом трансплантации участки субвентрикулярной зоны боковых желудочков имплантировались в экспериментально поврежденную кору зрительной области взрослых крыс. Донором являлись 16-20-дневные эмбрионы крыс и 1-5-дневные крысята, которым предварительно вводился  $H^3$ -тимидин. Животных забивали в разные постоперационные сроки от 2 дней до 3,5 месяцев.

**Результаты и их обсуждение.** У новорожденных животных на всем протяжении дорсолатеральной стенки бокового желудочка имеется хорошо выраженная зона матрикса (рис. 1, А), характеризующаяся интенсивным синтезом ДНК и высокой митотической активностью матричных клеток (рис. 1, Б, В). С возрастом животных пролиферативная активность снижается. За счет миграции дериватов матричных клеток в кору зона матрикса постепенно истощается (рис. 1, Г). Степень сохранности

этих клеток у разных представителей животных характеризуется видовыми особенностями: у крыс и мышей этот процесс завершается к 3-недельному возрасту, у кошек - к 1 месяцу, а у собак продолжается почти 2 месяца после рождения [1,3,7,10,11]. Эти различия особенно наглядно наблюдаются при сопоставлении зрелорождающихся животных (морские свинки) с незрелорождающимися (кролики). У незрелорождающихся животных резерв герминативных клеток сохраняется значительно в большей степени, и их реализация длится более длительный срок, чем у зрелорождающихся животных [7]. Среди незрелорождающихся животных наблюдается определенная закономерность в филогенетическом аспекте: чем выше организация животных, тем позже завершается функционирование герминативной зоны. Темпы реализации клеточного баланса находятся в прямой зависимости от функциональной нагрузки коры головного мозга. Так, при зрительной депривации наблюдается отставание пролиферативной активности матричных клеток, а при световой стимуляции, наоборот, интенсификация этого процесса [2,3].

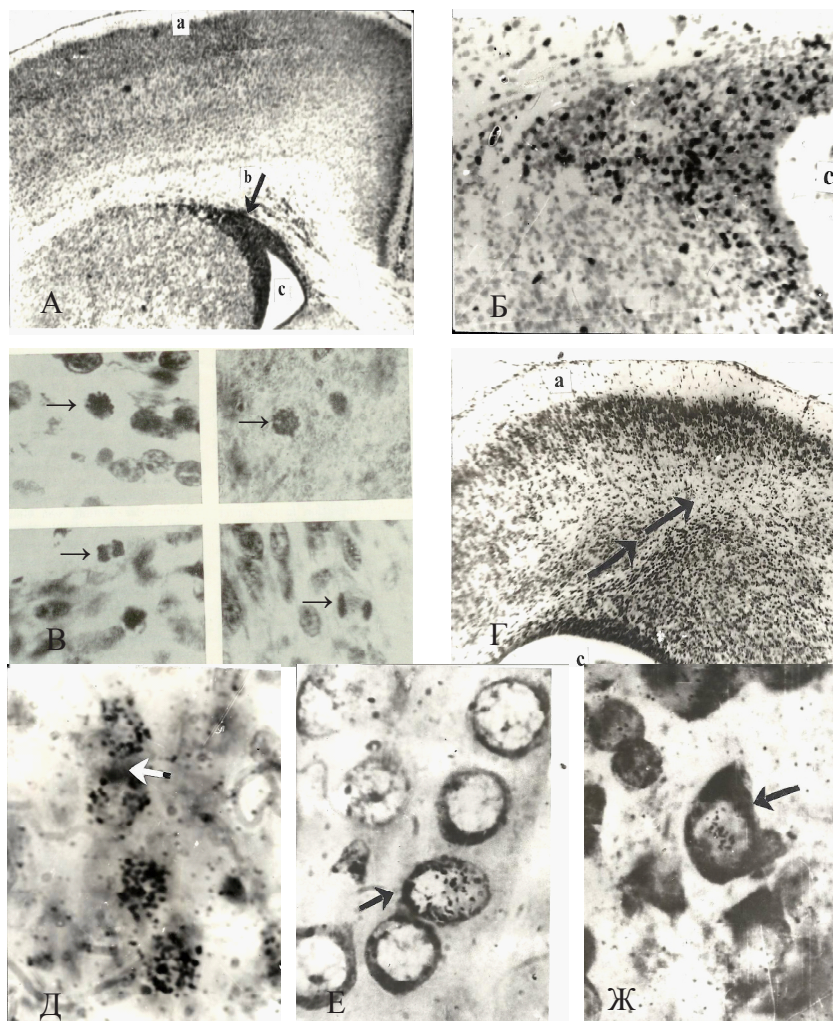


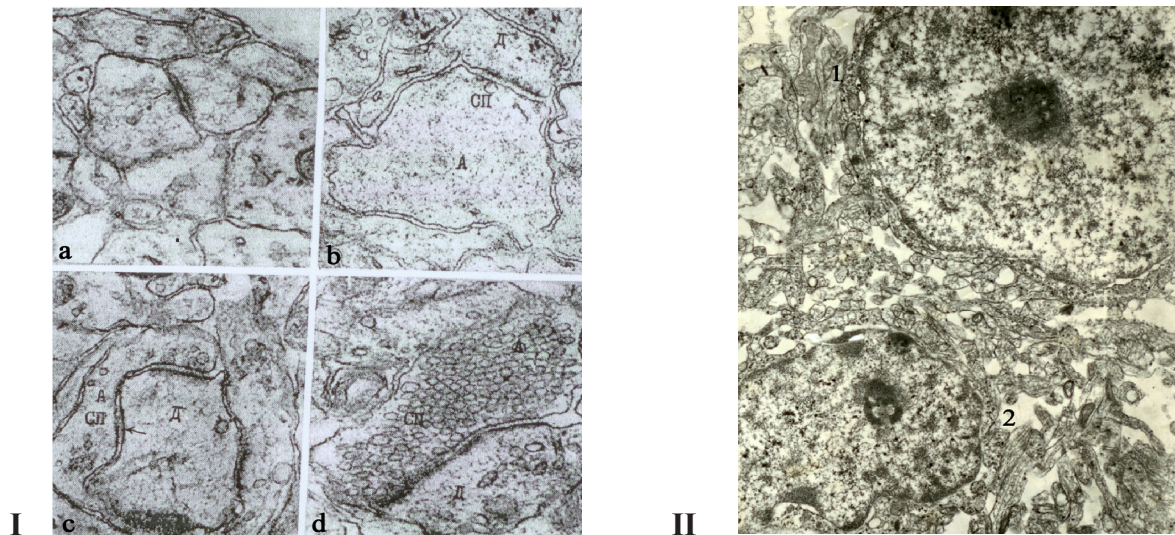
Рис. 1. А. Матричная зона дорсолатеральной стенки бокового желудочка у 1-дневной крысы (стрелкой указана матричная зона), а-новая кора, b-белое вещество, с- полость бокового желудочка. Б –  $H^3$ -тимидином меченные матричные клетки 1- дневной крысы; В - отдельные фазы митотического деления матричных клеток;



*Д - интенсивномеченные, Е - разбавленомеченные, мигрирующие в кору дериваты матричных клеток; Ж - разбавленомеченная нервная клетка в результате пролонгированной автордиографии в коре месячной крысы. Окраска А, Б, Г, Д, Е, Ж - крезилвиолетом по Ниссли; В - железным гематоксилином по Гейдендайн. Ув. А,Г- об. 4, ок. 7; Б- об.10, ок. 7; В- об.20, ок.7; Д, Е, Ж- об. 40, ок. 7*

Методом импульсной краткосрочной автордиографии  $H^3$ -тимидином маркировалась исходная популяция пролиферирующих клеток. Индекс мечености с возрастом снижался, однако в краниальном отделе матричной зоны эти параметры сохранялись значительно дольше, чем в каудальном. Динамика локального гистогенеза клеточного состава неокортекса по количеству митотически делящихся и синтезирующих ДНК нейробластических и глиальных клеток показала, что в коре головного мозга сохраняется небольшой запас клеток нейробластического типа, не потерявших своих гисто-

бластических потенциалов, однако их число незначительно по сравнению с глиальной популяцией. С возрастом пролиферативные процессы в коре резко затухают. По данным пролонгированной куммулятивной автордиографии по мере уменьшения количества меченых клеток в матричной зоне, число маркированных постмитотических дериватов, за счет миграции пополняющих кору больших полушарий, заметно нарастает. За исследуемый период от новорожденного до месячного возраста, эти клетки успевают занять свое дефинитивное местоположение и в достаточной мере дифференцироваться. Основную массу разбавленомеченных клеток составляет нейроглиальная популяция (рис. 1- Д, Е, Ж), хотя в достаточном количестве имеются и мелкие нейроны [3,17]. Постнатальный синаптогенез также характеризуется выраженной гетерохронией дифференцировки корковых нейронов (рис.2, I), на что указывает новообразование аксодендритических контактов в поздние сроки постнатального онтогенеза щенят [11].



*Рис. 2. I - аксодендритические синапсы различной степени зрелости коры поля Рс, головного мозга собаки. а - авезикулярная форма контакта с симметричным утолщением противоположащих мембран в коре месячного щенка; б - аксодендритический контакт с одним, прилежащим к пресинаптической мембране, синаптическим пузырьком в коре двухнедельного щенка; в - слабодифференцированный аксодендритический синапс (стрелка) с небольшим количеством синаптических пузырьков в глубине пресинаптического отдела в коре годовалой собаки; д - высокоспециализированный аксодендритический синапс в коре новорожденного щенка. II - ультраструктура клеток перивентрикулярного слоя бокового желудочка нейробластического (1) и глиобластического (2) ряда. Обозначения: А - аксон; Д - дендрит; СП - синаптические пузырьки. Ув. I- 70000; II- 35000*

При односторонней частичной декортикации коры больших полушарий головного мозга щенят месячного возраста, наряду с дегенерацией и распадом клеточных элементов вокруг места повреждения, отмечается активация пролиферативных процессов в зоне матрикса дорсолатеральной стенки бокового желудочка и интенсивная миграция новых популяций глиобластов и нейробластов к месту повреждения.

На основании цитоархитектонического анализа коры больших полушарий, подвергшихся частичной декортикации, и составления карт (рис. 3) полей поврежденного и интактного полушарий оказалось, что со временем дефект коры уменьшается за счет новообразования атипичной корковой структуры, что характеризуется отсутствием четкой стратификации, мелкоклеточностью, отсутствием крупных пирамид и неправильной ориентацией

нейронов. Репаративные возможности коры больших полушарий находятся в прямой зависимости от возраста животных.

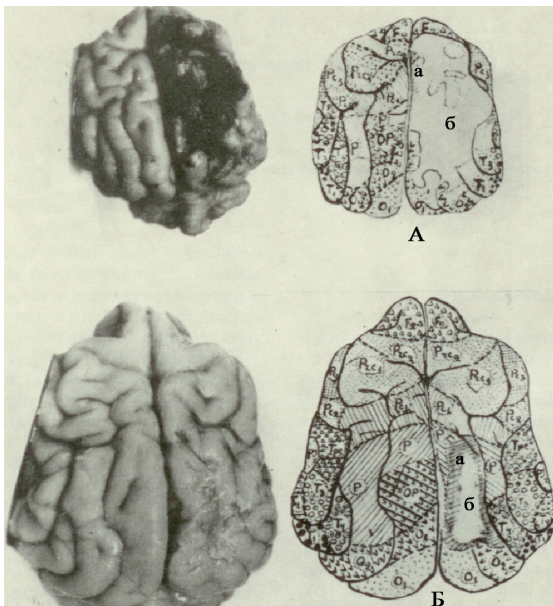


Рис. 3. А - цитоархитектоническая карта полей правого поврежденного и левого интактного полушарий головного мозга щенка после частичной декортикации в месячном возрасте. Слева - мозг месячного щенка через неделю после декортикации (дефект мозга представлен кровоизлиянием). Б - цитоархитектоническая карта полей больших полушарий 9 месяцев спустя после декортикации щенка месячного возраста; а - атипичная кора; б - остаточный дефект. Ув. 1:1

Вышеизложенное было подтверждено также и методом электронной микроскопии, который выявил различия в ультраструктурной организации новообразованных молодых нейронов и глиобластов (рис. 2П). Так, у месячных щенят новообразование нервных клеток в основном совпадает с ранними послеоперационными сроками, когда пролиферативные и миграционные процессы наиболее интенсивны. В более поздние сроки имеет место дифференциация их дериватов и построение корковой структуры. У 4-месячных щенят репарация практически не происходила: дефект коры не уменьшался, пролиферативные процессы почти не отмечались. На успешность восстановительных процессов, помимо возрастного фактора, отрицательно влияет обширность и глубина повреждения коры головного мозга. А в случае повреждения стенки бокового желудочка этот феномен не наблюдался. Метод пролонгированной автордиографии позволил определить динамику миграции меченых клеток из субвентрикулярной зоны в поврежденную кору, а также определить тип постмитотических дериватов матричных клеток.

В результате применения метуракола и экстрактов мозга в качестве биостимуляторов выявилась интенсификация репаративных процессов ЦНС при ее поражении в молодом возрасте животных. Использование же пирогенала способствовало ингибированию глиофиброзного рубца [8,9]. Исследованиями влияния трансплантации матричных эмбриональных и ранних постэмбриональных клеток в экспериментально поврежденную кору взрослых крыс на репаративные процессы было установлено, что трансплантируемые эмбриональные клетки по сравнению с постэмбриональными проявляют лучший эффект адаптации, приживления, роста и интеграции с мозгом реципиента [6,13].

Таким образом, одним из значимых факторов для процесса репаративной регенерации является резерв камбиальной зоны матрикса стенки бокового желудочка, сохранившей свои гистобластические потенции в период раннего постнатального развития млекопитающих.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Букия Р.Д. Нейрогенез новой коры больших полушарий кошек в процессе постнатального развития. Тр. пед. инст. Груз. ССР. 1978; Тбилиси; 4: 3-17.
2. Каландаришвили Э.Л. Влияние функциональной нагрузки на постнатальный нейрогенез коры больших полушарий головного мозга крыс. Сборник научн. трудов «Функционально структурные основы системной деятельности и механизмы пластичности мозга». 1976; Москва; V: 5: 90-94.
3. Каландаришвили Э.Л. Динамика постнатальной пролиферации и дифференцировки клеток перивентрикулярного слоя при разной степени функциональной нагрузки у крысят. Автореф. дисс... канд. биол. наук. Тбилиси: 1989.
4. Меписашвили И.С., Чичинадзе Г.В., Джиджейшвили Л.Ш., Харебава И.Г. Пролиферация, миграция и дифференцировка нервных элементов больших полушарий головного мозга щенят на разных этапах постнатального нейрогенеза и при репаративной регенерации. Мат. конф. по регенер. и кл. дел. Москва; 1968; 269-273.
5. Меписашвили И.С. Авторадиографическое изучение миграционных процессов в больших полушариях головного мозга в постнатальном онтогенезе. «Функционально-структурные основы системной деятельности и механизмы пластичности мозга». Сб. научн. тр. М.: 1975; IV: 299-303.
6. Меписашвили И.С., Харебава И.Г., Каландаришвили Э.Л., Тактакишвили А.Д., Букия Р.Д., Монин С.С. Трансплантация матрикса бокового желудочка эмбрионов и новорожденных крысят разного возраста в новую кору взрослых крыс. «Макро- и микроуровни организации мозга». Сб. Научн.тр. М.: 1990; 19: 32-33.
7. Тактакишвили А.Д. Пролиферативная активность

и дифференцировка нервных элементов матричной зоны и коры большого мозга кроликов и морских свинок в постнатальный период. Тр. пед. инст. Груз. ССР. Тбилиси: 1978; 4: 123-129.

8. Тактакишвили А.Д. Изучение реактивных процессов при повреждении коры больших полушарий кроликов и морских свинок и влияние биостимуляторов на восстановительные возможности. «Закономерности становления форм отдельных образований организмов животного мира на органном, тканевом и клеточном уровнях». Сб. научн. трудов. Тбилиси: 1982; 33-41.

9. Чичинадзе Г.В. Влияние пирогенала на репаративные процессы в коре больших полушарий, подкорковых образованиях и проводящих путях при односторонней экстирпации двигательной области. «Реактивные и регенеративные процессы в нервной системе». Сб. научн. трудов. Тбилиси: 1971; 208-219.

10. Цхадая Э. Проллиферативная активность клеток матричной зоны и новой коры на разных стадиях постнатального развития крыс. XXXIII студен. научн. конференция Тбилисского Государственного педагогического института. Тбилиси: 1972; 132-133.

11. Харебава И.Г., Микадзе Э.Л., Меписашвили И.С. Постнатальный синаптогенез в коре больших полушарий собак. Известия Академии Наук ГССР, серия биологическая. 1977; 3 (6): 530-536.

12. Ahnelius H., Visan V., Kokaia M., Lindval O., Kokaia Z. Neuronal stem retain their potential for proliferation and differentiation into functional neurons despite lower number in aged brain. J. Neurosci. 2009; 29(14): 4408-19.

13. Bukia R., Kharebava I., Kalandarishvili E., Taktakishvili A., Davitashvili M., Gelashvili N., Mepisashvili I. Proliferation and differentiation capacity of the rat lateral subventricular cells at embryona and early postnatal stages after grafting into neocortex of the adult rats. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol Ser. A. 2002; 28: 7-13.

14. Danilov A.I., Gomes-Leal W., Ahlenius H., Kokaia Z., Carlemalm E., Lindval O. Ultrastructural and antigenic properties of neural stem cells and their progeny in adult rat subventricular zone. Glia. Jan. 2009; 57(2): 136-52.

15. Gage F.H. Mammalian neuronal stem cell. Science. 2000; 287: 1435-1438.

16. Lindvall O., Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. Nature. 2006; 441 (7097): 1094-6.

17. Luskin M.B. Infusion of brain-derived neurotropic factor into the lateral ventricle of the adult rat. Leads to new Neurons in the Parenchima of the striatum, septum, thalamus and hypothalamus. J. of Neurosciences. 2001; 21: 6707-6717.

18. Mepisashvili I. Proliferation, Migration and Differentiation of Matrix zone cells of lateral ventricles during the postnatal development of puppies and reparative Regeneration. J. Hirnforsch. 1970/71; 12: 233-239.

19. Mepisashvili I. Role of proliferative and migration processes in mammalian hemisphere neocortex formation. J. Hirnforsch. 1982; 23: 639-645.

## SUMMARY

### POSTNATAL NEUROGENESIS AND REGENERATIVE CAPABILITIES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM (REVIEW)

**Kalandarishvili E., Bukia R., Taktakishvili A., Chichinadze G., Kharebava I.**

*I. Javakhishvili State University, Tbilisi, Georgia*

Postnatal neurogenesis and regeneration opportunities of experimentally damaged areas of the cerebral cortex in various mammalian species were studied by the use of light and electron microscopy, autoradiography and transplantation. Back in the 70s of the 20th century by I. Mepisashvili and her school, it has been found that at the early stages of postnatal development of animals in the matrix area of the dorsolateral wall of the lateral ventricles there is a certain reserve of indifferent cells, which, like the embryonic period, by means of proliferation, migration and subsequent differentiation of their derivatives replenish the structure of the cortex with new glial and nerve cells and appear to be the major source of reparative regeneration of the CNS. The definite regularity in the rate of matrix cells implementation in the animals that occupy different levels of phylogenetic level (mouse, rat, rabbit, cat, dog) was established. It was found that in the immature-born animals (rabbit) the reserve of indifferent cells is maintained longer and their postnatal implementation takes place in a more extended period as compared to mature-born animals (guinea pig). The rates of the matrix cells implementation are in direct proportion to the functional load of the cerebral cortex. It has been demonstrated that these cells serve as the main source of regeneration of cortical lesions in the early postnatal period, while the defined biostimulants promote the intensification of this process. As a result of transplantation of the matrix of embryonic and early postembryonic cells in the experimentally damaged cortex of adult rats the quite successful restoration of the structure, characteristic of the relevant department of the cerebral cortex was observed.

**Keywords:** neurogenesis, matrix area, stem cell, proliferation, migration, differentiation, cortex, regeneration.

## РЕЗЮМЕ

### ПОСТНАТАЛЬНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

**Каландаришвили Э.Л., Букия Р.Д., Тактакишвили А.Д., Чичинадзе Г.В., Харебава И.Г.**

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Методами световой и электронной микроскопии, автордиографии и трансплантации изучался постна-

тальный нейрогенез и регенерационные возможности экспериментально поврежденных участков коры головного мозга у различных представителей млекопитающих. Еще в 70-х годах XX столетия И. Меписашвили и ее школой было обнаружено, что на ранних этапах постнатального развития животных в матричной зоне дорзолатеральной стенки боковых желудочков имеется некоторый резерв индифферентных клеток, которые, подобно эмбриональному периоду, путем пролиферации, миграции и последующей дифференциации их дериватов пополняют состав коры новыми глиальными и нервными клетками и являются основным источником репаративной регенерации ЦНС. Была установлена определенная закономерность в темпах реализации матричных клеток у животных, занимающих различные ступени филогенетического ряда (мыши, крысы, морские свинки, кролики, кошки, собаки). Обнаруже-

но, что у незрелорождающихся животных (кролик) дольше сохраняется резерв индифферентных клеток, и их постнатальная реализация происходит в более длительные сроки по сравнению с зрелорождающимися животными (морская свинка). Темпы реализации матричных клеток оказались в прямой зависимости от функциональной нагрузки коры головного мозга. Продемонстрировано, что эти клетки служат основным источником регенераций кортикальных повреждений в раннем постнатальном периоде, а определенные биостимуляторы способствуют интенсификации этого процесса. При трансплантации матричных эмбриональных и ранних постэмбриональных клеток в экспериментально поврежденную кору взрослых крыс наблюдалось весьма успешное восстановление структуры, характерной для соответствующего отдела коры головного мозга.

### რეზიუმე

ცენტრალური ნერვული სისტემის პოსტნატალური ნეიროგენეზი და რეგენერაციული შესაძლებლობები (მიმოხილვითი სტატია)

ე. კალანდარიშვილი, რ. ბუკია, ა. თაქთაქიშვილი, გ. ჭიჭინაძე, ი. ხარებავა

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

სინათლის და ელექტრონული მიკროსკოპიის, ავტორადიოგრაფიის და ტრანსპლანტაციის მეთოდებით ძუძუმწოვრების სხვადასხვა წარმომადგენლებში შეისწავლებოდა თავის ტვინის პოსტნატალური ნეიროგენეზი და ქერქის ექსპერიმენტულად დაზიანებული უბნების რეგენერაციის შესაძლებლობები. ი. მეფისაშვილის და მისი სკოლის მიერ ჯერ კიდევ XX საუკუნის 70-იან წლებში აღმოჩენილ იქნა, რომ თავის ტვინის გვერდითი პარაკუჭების დორსოლატერალური კედელი ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში ინარჩუნებს ინდიფერენტული უჯრედების გარკვეულ რეზერვს, რომელიც, ემბრიონული პერიოდის მსგავსად, პროლიფერაციის, მათი დერეგულაციის მიგრაციისა და შემდგომი დიფერენცირების გზით, ავსებს ქერქს ახალი გლიური და ნერვული უჯრედებით და წარმოადგენს რეპარაციული რეგენერაციის ძირითად წყაროს. დადგინდა იყო, რომ მატრიქსული უჯრედების პოსტნატალური რეალიზაციის ტემპები გარკვეულ კანონზომიერ დამოკიდებულება-

შია ცხოველების ფილოგენეზური განვითარების დონესთან (თაგვი, ვირთაგვა, ზღვის გოჭი, ბოცვერი, კატა, ძაღლი). მოუმწიფებლად დაბადებულ ცხოველებში (ბოცვერი) ინდიფერენტული მატრიქსული უჯრედების რეზერვი უფრო მეტად არის შენარჩუნებული და მათი პოსტნატალური რეალიზაცია უფრო ხანგრძლივია მომწიფებულად დაბადებულ ცხოველებთან შედარებით (ზღვის გოჭი). მატრიქსული უჯრედების პოსტნატალური რეალიზაციის ტემპები პირდაპირ დამოკიდებულია თავის ტვინის ფუნქციურ დატვირთვასთან. ეს უჯრედები ადრეულ პოსტნატალურ პერიოდში წარმოადგენს დაზიანებული ტვინის რეპარაციული რეგენერაციის ძირითად წყაროს, ხოლო სხვადასხვა ბიოსტიმულატორები აჩქარებენ ამ პროცესს. ემბრიონული და ადრეული პოსტემბრიონული მატრიქსული ფრაგმენტების ტრანსპლანტაცია თავის ტვინის ქერქის ექსპერიმენტულად დაზიანებულ უბანში იწვევდა შესაბამისი უბნისათვის დამახასიათებელი სტრუქტურის აღდგენას.

## DIFFERENT ASPECTS OF VIRUS PERSISTENCE (REVIEW)

<sup>1</sup>Barnabishvili N., <sup>1,2</sup>Topuria T., <sup>3</sup>Gamtsemlidze P., <sup>3</sup>Topuria M.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Institute Medical Biotechnology;  
<sup>2</sup>National Center of Cystic Fibrosis; <sup>3</sup>EUROLAB Ltd

For years the only proper suggestion was considered that when infectious agent meets microorganism, it should absolutely lead to conflict situation i.e. to the disease. The results of such conflict were not various – it was considered that the disease should end either with recovery or death.

From the twenties of the last century, there were some publications suggesting the possible existence of infectious agents, namely of virus, in healthy human organism. In 1921 the first notification about herpes virus existence in the saliva of visually healthy human was published. In the same period affirmations about long-term release of virus from immunized human organism has begun. But these cases were mostly considered as casus. In the fifties many discoveries were made in the field of virology which conditioned intensification of research and study of latent, chronic and flabby infections. Practically, the viruses were released from healthy human organism such as: adenoviruses, measles, scarlet fever, Coxsackie B cytomegalovirus and varicella viruses. Later it was found out that it was possible to release different kinds of viruses from gnotobiotics. Many viruses were discovered that were capable to form in vivo and in vitro carriage with and without pathologic process. Because of that, in 1957 at the international symposium dedicated to the issues of viral and rickettsial infections' latency and disguising, a term – persistence were introduced – i.e. long-term or permanent retention of virus in host organism. During works of many ten years actual materials have shown that all viruses have capability to form and retain a clandestine form of persistence – latent infection. This is characteristic for all and absolutely lethal prion infections [22,23,36].

Currently, the generally approved consideration is that the most spread form of relationship between virus and host is the persistence, especially its clandestine form.

Persistence is a capability acquired and strengthened in the process of evolution of many viruses that is the means of maintenance of species. Viruses of measles, poliomyelitis, mite-like encephalitis, B and C hepatitis, herpes, retro and HIV viruses persist in human organism [2,15,19,31].

Virus intervention is resisted by defensive mechanisms of organism that are addressed to ill cells, to an eradication of virus as genetically unknown material. Viral persistence means the existence of such factors aiming at immune response modulating and active “escape” from the forces of virus.

Immune cytochemical and molecular-genetic methods that have been recently elaborated give the opportunity to expend significantly the study of persistent infections' pathogenesis.

According to modern opinion, the mechanisms of “escaping” from immune recognition of viruses aim at suppression of immune response induction and/or at attenuation of immune response realization.

In formation of persistent infection, the leading role is given to cytogenetic homeostasis disorder in immune system, which is caused by viral genome integration into the genome of immunocompetent cell [2]. Such features are characteristic to DNA viruses and retroviruses, e.g. B hepatitis virus encodes reverse transcriptase which gives an opportunity to make integration in the DNA cell and to escape immune system recognition [6].

If RNA is a genetic material of virus (C hepatitis), in the genome of cell the copy of DNA performed by its ferment RNA-polymerase is involved. In contrast to DNA polymerase of cell, given enzyme is less active from functional viewpoint, which potentially causes many errors during transcription [36] as a result many quasi-strains are formed. While involving in the genome of cell, the provoker acquires a possibility/feature to be spread as vertically as well as horizontally. At the same time, change of genome usually is insignificant and cells make expression of minimal quantity of viral antigen [12].

Another example of viral infection stabilization is tolerance i.e. immune non-reactivity against virus, e.g. prenatal infection with B hepatitis, where in 90% of cases lead to chronic virus-carriage.

One of the reasons of tolerance in adults may be absorption of antiviral T clones, abundance of viral antigens and auto-aggression against T-helpers carriers of viral polypeptides.

Immune resistant strategy of some of the viruses can be addressed against protective epitopes of viral particles, which act on transportation and expression of HLA molecules by antigen-presented cells [39]. Namely, simple herpes virus retains HLA proteins in endoplasmic reticulum and thus prevents its transport [6]. During infectious process antigen mutants are formed while HIV-infection, B and C hepatitis, herpes infections and poliomyelitis are present [12,18,23,27,33].

At the same time the virus is represented by the totality of non-homogeneous clones in organism, which are selected by immune pressure; e.g. M.A Feitelson has discovered that in persons ill with B hepatitis almost all HBV clones are renewed in 5-6 years, pre-S gen is mutated, relevant epitopes are changes that gives an opportunity to a virus to continue circulation in organism even after complete elimination of initial wild strain.

The activity of neutralizing antibodies received at early stage of chronic C hepatitis is decreased progressively against to the strains later isolated from the same organism.

In cases of HIV infection changing one amino acid in an epitope causes the change of membrane antigen form, as a result of which the antibodies cannot recognize it.

A cell can be infected by defective interferon particles. When they enter the cell, they begin to compete with existing infectious virus because of reproduction factors and hamper the development of absolute infectious inheritance. As a result, cell structures are affected and at the end a cell dies [3].

Persistence is characterized by limitation of viral replication that is possible at the extent of polymerase expression. In Epstein Bari and HIV viruses mini genes are discovered providing optimal regime of genes' expression and defined level of replication. Viruses in which the ability of persistence is detected apply to the measures of saving of genetic material. Such measures include double and triple interpretation of genes, moving away the interpretation frames, alternative splicing etc [3].

Besides, viruses have ability to block actively presentation of proper antigens. M.B. Oldstone [31] has discovered the ability of some viruses to reduce HLA molecules on the surface of infected cell.

It is shown that HBS-antigen decrements  $\alpha$ -interferon synthesis stimulating antigen-presenting molecules [22]. Thus, virus-carriage is conditioned by complete or partly blockade evolutionally supported virus gens that on their turn cause suppression of immune response induction. Antibodies addressed against viral antigens cause virus clearance in cases of many infectious diseases. In some cases the synthesis of virus-neutralizing antibodies is oppressed or antibodies have no protective features [3,12]. In cases of C hepatitis E2 protein encoding gen undergoes continuous mutations and these mutations prevent emergence of antiviral antibodies. Sometimes antibodies not only provide protection effect [35] (HIV, herpes virus) but stimulate infection against cell. Molecule of immunoglobulin G is non-specifically connected to the cell Fc-fragment receptors on NK cell and provides close contact between the cell surface and virus membrane thus facilitating virus

inlet in the cell [39]. Such immunopathologic reactions are characteristic to some flavi, reo, adeno, paramyxovirus and other kinds of viruses.

One more mechanism that separates viruses from protective factors of immunity is their persistence in such tissues that are not subject to immune supervision. On the surface of such cells HLA 1 type antigen expression happens, anatomically they are protected and virus breeding goes on continuously [12,16], e.g. main reservoir of latent herpes virus infection (including varicella virus) is regional ganglia of sensitive nerve neurons [30], cytomegalovirus persists in macrophages and salivary glands [28], scarlet fever virus in astrocytes and neurons of central nervous system [30], T virus is maintained in central nervous system because of its reproduction in astroglia [33], B hepatitis virus has ability of replication in kidney and pancreas cells, where there is a non-existent micro vascularobstacle in the liver tissue [26].

Cells of immune system are also the immune privileged tissue, where persistent viruses avoid specific T-cell response. Viruses have ability to get in the immunocompetent cells and perform partly or full reproduction. In peripheral monocytes infected with e.g. cytomegalovirus the earliest viral synthesis is identified [3]. After that type 1 herpes and herpes zoster reach T-lymphocytes, early expression of genes is caused [37]. The same mechanisms are used by C hepatitis expressed by its tropism against monocytes, macrophages and B lymphocytes. Besides, the existence of infectious organism in lymphocytic cells changes their functional activity that is revealed by disbalance of the whole immune system. The lowest level of CD4 molecule expression is identified in cases of chronic B hepatitis and B+C cytomegalovirus [19].

The weak T-cell proliferative response is a reason of high level of viral persistence. In addition, the levels of CD8 positive cells and NK cells are relatively increased [34,36].

Other aspects of persistence – first, epidemiologic aspect is to be underlined. Virus persistence in the organism is accompanied by its elimination in the environment. In case of latent form of persistence, this elimination relevantly, has latent and thus uncontrolled form. E.g. as a result of latent persistence of herpes virus, 90% of world population over 35 years is diseased with herpes virus. Latent persistence of some rabies/hydrophobia strains in foxes, dogs and some species of bats may be considered as other example [13-15].

The immunological aspect of the problem is not less important. It is known that the existence of persistent virus in the organism causes the high resistance against recurrent illness with the same virus. Currently, many confirming materials are collected proving that life-time resistant im-

munity against measles is caused by continuous persistence of the virus after once the measles is undergone. Because of that, live viral vaccines are much more efficient than dead or vaccines consisting of separate components of virion. Immunity formed by live vaccine is as long as the vaccine virus persistence lasts in the organism.

The organism's immune response to the virus is not defined only by protecting but damaging effect as well. Here too immune-pathological aspect is present. Its mechanism is conditioned by immune complex formation which may damage several organs. In cases of indolent and slow infections immunocompetent cells are damaged (AIDS, infectious anemia of horses) and long-term persistence, dysfunction of organs etc. begin.

In cases of virus persistence certain pathogenetic singularity is characteristic to the infectious process as well. In such cases not inflammatory reactions but primary degenerating processes are developed. At the background of immune suppression it is slowly progressed but damages practically all tissues, especially brain tissue that causes death of nervous cells and formation could-like consistence characteristic to prion infections [6,7,12,15].

The reason of such picture may be the slowly progressing infections caused by influenza, scarlet fever, measles viruses. Besides, there are diagnostic problems as well there. In cases of acute measles the virus is eliminated all biological liquids and its isolation from the material is not difficult at all. Different situation is in cases of acute sclerosing encephalitis, it is characterized defective persistence of virus in brain tissue. Because of it its elimination by routine methods is impossible. The same situation is in slow influenza infections, when replication of influenza virus in white blood cells is in progress defectively [22,23].

Some viruses stimulate cytokine secretion such as interleukin 1, interleukin 8, tumor necrosis factor, interferons (it is known that measles virus is one of the most powerful inducers of interferon). At the same time viruses have ability to secrete also cytokines and their receptors' antagonists [16]. For example, the progress of herpes, HIV, influenza infections, scarlet fever is characterized by low level of interleukin. It is related to abbreviated expression of mediators under the influence of microorganisms [10]. Adenoviruses synthesize some proteins that block tumor-necrosis factor synthesis. Because of cytokine secretion suppression, blockade or attenuation of sensitivity of infected cells against them, the expression of HLA and other immune protective molecules is decreased on the surface of infected cells. Some viruses can lower or escape interferon effect. At the same time DNA viruses are more resistant than RNA viruses [3]. Blockage may be performed by inactivation of interferon-evoked proteininkinase or by virus-specific product encoded in virus genome [2]. Besides interferon (which affects the virus) may become a favorable

factor for selection of interferon blockade-resistant viral mutants. Namely, HBcor antigen may inhibit  $\beta$ -interferon transcription [6]. Epstein Barr virus encodes analogue of interleukin10 which inhibits  $\gamma$ -interferon [36]. Thus, persistence is related to all factors of antiviral immunity and includes active and passive defense elements [39].

They are used by various viruses at various levels and have different adaptive power but no different pathologic output. In any case, the necessary condition is that virus should escape from elimination reactions of immune control system. At the same time, the important thing is not to save free virus but to save an infected cell. While discussing long-term viral persistence, it is impossible to mark off distinctly the importance of biological participation of macroorganism and provoker in this process. The output of the relationship with an infected cell is conditioned on the one hand by permissiveness of cell system and on the other hand by strain pathogenicity. The details of attenuation mechanisms of microorganism's different reactions in cases of illness with the same strain are not known well yet. It is however clear that in chronic persistence the leading role belongs to immune system disbalance. In disbalance genesis of immunological equilibration virus-induced changes of immunocompetent cells are high [35,39].

In modern conditions, virus-induced changes are accompanied by ecosystem activity that causes suppression or change of interferon secretion by cells. Deficiency of this kind of defensive mechanisms may lead to poor results during any contact with microorganisms (including attenuated and vaccine strains). That is why it is necessary to control permanently defensive mechanisms, especially interferon system in population. Existence of a proper strong interferon system means "proper work" of immune control system in general.

## REFERENCES

1. Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейротрофических. Архив патологии 2001; 1: 47-51.
2. Жукова О.Б. Нарушения иммунофенотипического и цитогенетического статуса лимфоцитов периферической крови при персистенции вирусов клещевого энцефалита и гепатитов В, С. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Томск: 2003; 129.
3. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза. Бюллетень сибирской медицины 2003; 4: 113-120.
4. Зуев В.И. Универсальный механизм взаимодействия возбудителя и хозяина. Разные аспекты вирусной персистенции. Медицинская газета (электронная версия) 2004; 82.
5. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буверов А.О. и др. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрологии 2000; 5: 7-12.

6. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии. Клиническая лабораторная диагностика 2002; 7: 15-18.
7. Рязанцева Н.В., Жукова О.Б., Новицкий В.В. и др. Структурные и функциональные особенности лимфоцитов у пациентов с хроническим носительством антигена вируса клещевого энцефалита. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2002; 133(11): 547-550.
8. Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Помагаева А.П. Хромосомные нарушения, апоптоз и активность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2002; 133(3): 323-326.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология 2000; 1:61-64.
10. Alter H.J. To C or not to C: these are the question. Blood 1995; 85(7): 1681-1695.
11. Arbutnot P., Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. Int. J. Exp. Pathol. 2001; 82(2): 77-100.
12. Ehmann J.Jr., Galuszkova D., Ehmann J. et al. Apoptosis related proteins Bcl-2, Bax, Fas, Fas-L and PCNA in liver biopsies of patients with chronic hepatitis B virus infection. Pathol. Oncol. Res. 2000; 6(2): 130-135.
13. Marscher S., Huning T., Cambier J.C. et al. Soluble Fas molecule in the serum. Immunol. Lett. 2002; 82(1): 131-139.
14. Bornkamm G. The infectious kiss: Newly infected B cells deliver Epstein-Barr virus to epithelial cells Proceedings of the National Academy of Sciences 2006; 103(19): 7201-7202.
15. Espinosa J.C., Morales M., Castilla J., Rogers M. Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. J Gen Virol. 2007; 88:1379-1383.
16. Garg R.K. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255: 1861-1871.
17. Gallagher K.M., Plotkin S.A., Katz S.L., Orenstein W.A. Measles, Mumps, and Rubella. In: Artenstein A.W. ed. Vaccines: A Biography 2010; 223-247.
18. Gutierrez J., Issacson R.S., Koppel B.S. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev. Med Child Neurol. 2010; 52(10): 901-907.
19. Gelpi E., Budka H. Subacute and chronic viral infections. In: Truong D.D., Carrol W.M., Bhidayasiri R. eds. International Neurology: A Clinical Approach 2009; 331-335.
20. Griffin D.E., Wen-Hsuan Lin, Chien-Hsiung Pan. Measles virus, immune control, and persistence Microbiology Reviews Special Issue: Intracellular Pathogens and Persistence. May, 2012; 36(3); 649-662.
21. Guocai Wu, Yun Wang, Yan Chao, Yuping Jia, Chengquan Zhao and Bing Luo. Characterization of Epstein-Barr virus type 1 nuclear antigen 3C sequence patterns of nasopharyngeal and gastric carcinomas in northern China. Archives of Virology 2012; 157(5): 845-853.
22. Young V.A., Rall G.F. Making it to the synapse: measles virus spread in and among neurons. In: Griffin D.E., Oldstone M.B.A. eds. Measles – Pathogenesis and Control 2009; 330: 3-30.
23. Yanagi Y., Takeda M., Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. J Gen Virol 2006; 87: 2767-2779.
24. Hong Liu, Xiaoyan Gao and Guodong Liang Newly recognized mosquito-associated viruses in mainland China, in the last two decades. Evolutionary Ecology 2010; 24(1): 147-160.
25. Leveque N., Van Haecke A., Renois F., Boutolleau D. Rapid virological diagnosis of central nervous system infections by use of a multiplex reverse transcription-PCR DNA microarray. Journal Article: Journal of clinical microbiology 2011; 49(11):3874-9.
26. Lynn L., Silver A. Persistent problem. J Med Microbiol. 2011; 60:267-268.
27. MacParland Sonya A., Tram N.Q. Pham, Shashi A. Gujar, and Tomasz I. Michalak. De novo infection and propagation of wild-type Hepatitis C virus in human T lymphocytes in vitro. J Gen Virol December 2006; 87:3577-3586.
28. Marscher S., Huning T., Cambier J.C. et al. Soluble Fas molecule in the serum. Immunol. Lett. 2002; 82(1): 131-139.
29. Michael B.A. Viral persistence: Parameters, mechanisms and future predictions. Virology 2006; 344: 111-118.
30. Navaratnarajah C.K., Leonard V.H.J., Cattaneo R. In: Griffin D.E., Oldstone M.B.A. eds. Measles virus glycoprotein complex assembly, receptor attachment and cell entry. 2009; 329: 59-76.
31. Oldstone MBA. Anatomy of viral persistence. Published online 2009 July 31. doi: 10.1371/journal.ppat.1000523.
32. Pinkert S., Klingel K., Lindig V., Dörner A. et al. Virus-Host Coevolution in a Persistently Coxsackievirus B3-Infected Cardiomyocyte Cell Line. J. Virol. 2011; 85(24): 13409-13419.
33. Public Health Agency of Canada. Vaccine-Preventable Diseases Measles. 2011. World Health Organization. Measles 2011. Media Centre.
34. Robertson S.J., Hasenkrug K.J. The role of virus-induced regulatory T cells in immunopathology. Springer Semin Immunopathol. 2006; 28(1): 51-62.
35. Rima B.K., Duprex W.P. Molecular mechanisms of measles virus persistence. Virus Res. 2009; 111(2):132-47.
36. Schountz T, Prescott J, Cogswell AC, Oko L et al. Regulatory T cell-like responses in deer mice persistently infected with Sin Nombre virus. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(39): 15496-15501.
37. Suárez A.L., van Dyk F.L. Endothelial Cells Support Persistent Gammaherpesvirus 6-8 Infection PLoS Pathogens: Research Article. Published 12 Sep 2008.
38. Vilaplana L., Kenneth W., Redman E.M., Jenny S. Cory Pathogen persistence in migratory insects: high levels of vertically-transmitted virus infection in field populations of the African armyworm. Evolutionary Ecology. 2010; 24(1): 147-160.
39. Wherry E.J., Blattman J.N., Murali-Krishna K., van der M.R., Ahmed R. Viral persistence alters CD8 T-cell immunodominance and tissue distribution and results in distinct stages of functional impairment. J. Virol. April 2003; 77(8): 4911-4927.



## SUMMARY

### DIFFERENT ASPECTS OF VIRUS PERSISTENCE (REVIEW)

<sup>1</sup>Barnabishvili N., <sup>1,2</sup>Topuria T., <sup>3</sup>Gamtsemlidze P., <sup>3</sup>Topuria M.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Institute Medical Biotechnology; <sup>2</sup>National Center of Cystic Fibrosis; <sup>3</sup>EUROLAB Ltd, Tbilisi, Georgia

The article reviews different aspects of virus persistence in human organism. Persistence is a capability acquired and strengthened in the process of evolution of many viruses that is the means of maintenance of species. Viruses of measles, poliomyelitis, mite-like encephalitis, B and C hepatitis, herpes, retro and HIV viruses persist in human organism.

Persistence is used by various viruses at various levels; they have different adaptive power and no different pathologic output. But in any case, the necessary condition is that virus should escape from elimination reactions of immune control system. At the same time, the important thing is not to save free virus but to save infected cell. While discussing long-term viral persistence, it is impossible to mark off distinctly the importance of biological participation of macroorganism and provoker in this process. The output of the relationship with infect cell is conditioned on the one hand by permissiveness of cell system, on the other hand by strain pathogen city. The details of attenuation mechanisms of microorganism's different reactions in cases of illness with the same strain are not known well yet. Although, it is clear that in chronic persistence the leading role still has immune system disbalance. In disbalance genesis of immunological equilibration virus-induced changes of immunocompetent cells are high.

**Keywords:** virus persistence, human organism, chronic persistence, immune system disbalance.

## РЕЗЮМЕ

### РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНОЙ ПЕРСИСТЕНЦИИ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

<sup>1</sup>Барнабишвили Н.О., <sup>1,2</sup>Топурия Т.Ю., <sup>3</sup>Гамцемлидзе П.С., <sup>3</sup>Топурия М.Т.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии; <sup>2</sup>Национальный центр муковисцидоза; <sup>3</sup>ООО ЕВРОЛАБ, Тбилиси, Грузия

В обзорной статье рассматриваются различные аспекты вирусной персистенции в организме человека. Способность к персистенции (длительное присутствие

в организме) – весьма устойчивый признак многих вирусов, закрепленный в процессе эволюции и являющийся способом сохранения вида. В организме человека персистируют вирусы кори, полиомиелита, клещевого энцефалита, ретровирусы, вирусы гепатита В и С, герпес вирусы, ВИЧ и др.

Имеются сведения, доказывающие способность вирусов длительно сохраняться в клетках *in vitro* и *in vivo*. Вирусной интервенции противостоят защитные силы организма, нацеленные на удаление вируса и зараженных им клеток, как генетически чужеродных объектов. Природа вирусного персистирования подразумевает у возбудителей наличие факторов, которые направлены на модулирование иммунного ответа и активное ускользание вирусов от действия защитных сил организма.

Рассматривая проблему длительной вирусной персистенции на молекулярном и клеточном уровнях, очевидно, нельзя четко разграничивать значение биологических свойств возбудителя и макроорганизма. Исход взаимодействия инфекта с клеткой, с одной стороны, определяется перmissивностью клеточной системы, а с другой - патогенностью штамма. К сожалению, детали и тонкие механизмы особенностей этого взаимодействия, обуславливающих, в свою очередь, своеобразие течения и клинических проявлений инфекционного процесса у разных людей (при заражении одним агентом), до настоящего времени во многом не выяснены. По всей вероятности, ключевую роль в механизмах развития хронического персистирования вирусного фактора играет состояние иммунной системы. В генезе дисбаланса иммунологического равновесия велико участие вирусиндуцированных изменений иммунокомпетентных клеток.

## რეზიუმე

ვირუსული პერსისტენციის განსხვავებული ასპექტები (მიმოხილვითი სტატია)

<sup>1</sup>ნ. ბარნაბიშვილი, <sup>1,2</sup>თ. თოფურია, <sup>3</sup>პ. გამცემლიძე, <sup>3</sup>მ. თოფურია

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>კისტოზური ფიბროზის ეროვნული ცენტრი; <sup>3</sup>შპს ევროლაბი, თბილისი, საქართველო

პერსისტენცია - მრავალი ვირუსის ევოლუციის პროცესში შექმნილი და გამყარებული უნარია, რომელიც სახეობის შენარჩუნების საშუალებას წარმოადგენს. ადამიანის ორგანიზმში პერსისტირებს წითელას, პოლიომიელიტის, ტკიპისმიერი ენცეფალიტის, B და C ჰეპატიტების, ჰერპეს-რეტრო- და აივ ვირუსები და სხვა.

ვირუსის ინტერფერენციას წინ აღუდგება ორგანიზმის დაცვითი მექანიზმები, რომლებიც მიმართულია დასნებოვნებული უჯრედებიდან ვირუსის, როგორც გენეტიკურად უცნობი ობიექტის, ერადიკაციისაკენ. ვირუსული პერსისტენცია კი გულისხმობს გამომწვევში ისეთი ფაქტორების არსებობას, რომელიც მიმართულია იმუნური პასუხის მოდულირებისა და ვირუსის ამ ძალები-საგან აქტიური“ დასხლტომისაკენ“.

პერსისტენცია ეხება ანტივირუსული იმუნიტეტის

ყველა ფაქტორს და შეიცავს აქტიური და პასიური თავდაცვის ელემენტებს. ისინი სხვადასხვა ხარისხით გამოიყენება სხვადასხვა ვირუსის მიერ, აქვთ განსხვავებული ადაპტაციური ძალა და არაერთგვაროვანი პათოლოგიური გამოსავალი. მაგრამ ყველა შემთხვევაში, აუცილებელ პირობას წარმოადგენს ვირუსის მიერ იმუნოლოგიური კონტროლის სისტემის ელიმინაციის რეაქციებიდან თავის დაღწევა. ამასთან, მთავარია არა თავისუფალი ვირუსის, არამედ მისგან დასნებოვნებული უჯრედის გადარჩენა.

\* \* \*