

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (207) Июнь 2012

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 6 (207) 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. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Gagua T., Tkeshelashvili B., Gagua D.</b> PRIMARY DYSMENORRHEA-LEADING PROBLEM OF ADOLESCENT GYNECOLOGY (REVIEW).....	7
<b>Nakashidze I., Diasamidze A., Kotrikadze N., Nagervadze M.</b> DISTRIBUTION OF ERYTHROCYTE PHENOTYPIC GROUPS IN WOMEN WITH BENIGN TUMORS OF THE UTERUS IN ADJARA ONCOLOGY CENTRE .....	15
<b>Khaburzanian M., Beridze M.</b> NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN COMATOSE PATIENTS (CASE REPORTS).....	18
<b>Бжалава Б.Л., Петриашвили Ш.Г., Гурцкая З.Т., Зурабашвили Д.З., Чикадзе Н.Р.</b> КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ.....	22
<b>Abesadze N., Betaneli M., Bukia T., Kharabadze M.</b> DISTRIBUTION AND IMPACT OF ERYTHROCYTE LEWIS-SYSTEM ANTIGENS ON PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASES IN THE WEST OF GEORGIA.....	26
<b>Mikadze I., Vashakidze E.</b> THE ROLE OF INTERLEUKIN -10 IN PATIENTS WITH HCV INFECTION .....	30
<b>Симонян К.Г.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЕЗНЕЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ РАЙОНОВ АРМЕНИИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ .....	34
<b>Симонян К.Г.</b> СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ .....	38
<b>Gedevanishvili M., Mushkiashvili N., Gogitidze N.</b> CHOLINERGIC STIMULATION OF ADRENAL MEDULLA IS ESSENTIAL FOR THE GRANULOCYTOPOIETIC RESPONSE TO LITHIUM.....	43
<b>Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Зурабашвили З.А., Гиоргобiani И.Б.</b> ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ФОРМЕ 1,0% И 2,5% ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК.....	47
<b>Гамбашидзе К.Г., Каландаришвили К.Г., Хорава П.А., Азаладзе Т.Н., Ласареишвили Б.Г., Джаиани Э.Г., Тедиашвили М.И.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ ДЛЯ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СООБЩЕНИЕ 2. СРАВНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ <i>PS.AERUGINOSA</i> И <i>E. COLI</i> (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	50
<b>Цагареишвили Г.В., Башура А.А., Алексеева М.А., Башура Г.С.</b> РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЯДА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.....	57
<b>Половьян Е.С., Чемич Н.Д., Москаленко Р.А., Романюк А.Н.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ТЕРАПИИ КОЛЛОИДНЫМ СЕРЕБРОМ.....	63



## PRIMARY DYSMENORRHEA-LEADING PROBLEM OF ADOLESCENT GYNECOLOGY (REVIEW)

Gagua T., Tkeshelashvili B., Gagua D.

*D. Tvildiani Medical University, Tbilisi; LTD "David Gagua's Clinic", Tbilisi, Georgia*

Adolescent gynecology is a rapidly developing area. Dysmenorrhea is one of the most common complaints among women of young reproductive age. About 25-95% of young women suffers with dysmenorrhoea and is associated with significant psychological, physical, behavioral and social distress.

The aim of the review is to consider the definition, epidemiology, pathophysiology, diagnostic criteria, clinical manifestation, management and treatment of primary dysmenorrhoea. It is based on literature search in MEDLINE, EMBASE, Scopus, MD consult and Web of Science. Inclusion criteria specified review and research articles reporting primary dysmenorrhoea in adolescents.

The search resulted in 214 articles.

Dysmenorrhea is cyclic lower abdominal or pelvic pain, which may also radiate to the back. The actual term dysmenorrhea is derived from the Greek *dys*, meaning difficult, painful or abnormal, *meno*, meaning month, and *rrhea*, meaning flow. Primary dysmenorrhea is commonly a straightforward diagnosis that can be made accurately with an attentive history.

No clear definition exists for research purposes, but clinicians usually rate dysmenorrhea according to 3 grades (mild, moderate, and severe), depending on its interference with daily activities [55]. In primary dysmenorrhea, there is pain without any pelvic disorder; it is more common among younger women but may continue until the fifth decade of life [66]. One community survey of adolescents aged 12 to 18 years showed dysmenorrhea as one of the most common biomedical problems causing health risk behaviors and psychosocial problems, such as cigarette or alcohol use, dieting, infrequent/never seat belt use and feeling depressed. It is one of the most commonly reported reasons for absenteeism from school or work [59]. One study found that an estimated 140 million hours are lost annually from school or work because of dysmenorrhea [79]. Characteristically, dysmenorrhea starts at or shortly after menarche once ovulatory cycles are established [52].

Beyond these clinical and scientific reasons there are other compelling reasons for addressing primary dysmenorrhoea in adolescents. These reasons would include physical, psychosocial, and ethical concerns.

*Epidemiology.* The true incidence of dysmenorrhoea is difficult to establish due to an inconsistency in the definition used and the population studied. Since dysmenorrhoea is a symptom that could be perceived differently by different women, it is difficult to establish its true incidence.

It appears to be the commonest gynecological condition among women of many different ages and ethnicities [61]. Primary dysmenorrhoea is more frequently seen in unmarried than in married women (61% vs. 51%), decreases with age, is not related to the type of occupation or physical condition of the individual and is not necessarily relieved by having had a vaginal delivery. The prevalence of primary dysmenorrhoea is estimated to be from 25% to 95% among young reproductive women [8,33,41,62,71,77]. A study in Turkish university students showed a dysmenorrhoea prevalence of 87.8% [60]. Similarly, a study in Malaysian medical and dental university students reported an overall dysmenorrhoea prevalence of 50.9%; this study found that those with menstrual distress were more severely affected in terms social activities, and normal daily life than those without dysmenorrhoea [82]. Another recent study of Nigerian university women reported a dysmenorrhoea prevalence of 84.9% and found that about half of the students reported that menstrual pain interferes with their daily scholarly activity [48]. An investigation of Mexican nursing students found that 90% experienced dysmenorrhoea; 20.8% of these women reported severe symptoms. [76]. Balbi et al reported The frequency of the primary dysmenorrhoea 85% in Italy [7]. Dysmenorrhoea is highly prevalent among Hispanic adolescents 60% [10]. Moderate to severe dysmenorrhoea was reported by 33.4%, in India [58]. Dysmenorrhoea is also prevalent in medical disorders among urban adolescents in US 65% [38]. Despite the high prevalence of dysmenorrhoea in adolescents and young adults, many girls either do not seek medical advice or are under-treated.

The incidence of dysmenorrhoea varies between different ethnic groups, but the prevalence is certainly age-related, that's why primary dysmenorrhoea is main problem of adolescent gynecology.

*Clinical presentation.* Hundreds of studies have demonstrated the prevalence of dysmenorrhoea and its significant impact. In this sense, dysmenorrhoeic pain can be as problematic as surgical pain or any other kind of chronic

or acute pain [53,56,73]. Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage [3]. Menstrual distress leads to unpleasant and disturbing pain [11,45]. Primary dysmenorrhea requires little diagnostic information other than careful history taking [47]. It is usually seen in adolescents, typically 6-12 months after menarche as an indicator of the onset of ovulation [31], and pain disappears by the end of menstruation. Beginning a few hours before or just after the onset of menstruation, the pain is suprapubic, crampy, or spasmodic (described as labour-like) and most intense during the first or second day of menstruation but may radiate to the back and the inner aspects of the thigh. Nausea, vomiting and diarrhea are frequent accompanying symptoms. The cramps seldom last more than 48-72 h. Dysmenorrhea can also be accompanied by dizziness and collapse [19]. Women with dysmenorrhea may have complex alterations in hormonal patterns that exist throughout the cycle and result in a variety of physiologic responses, including a higher basal body temperature and disrupted sleep patterns [10].

The diagnostic hall- marks include: 1. the initial onset of the condition. 2. the duration and relationship of the pain to the menstrual phase. 3. The character of the pain. 4. A negative pelvic examination. Endometriosis must be considered as it can mimic primary dysmenorrhea if other symptoms such as dyspareunia, pelvic pain, bowel or bladder symptoms and irregular menstrual cycles are absent [59].

Accurate diagnosis is important to ensure optimal management of dysmenorrhea Pain in the absence of organic pathology-the key of diagnosis.

*Pathophysiology.* The pathophysiology of dysmenorrhea has solidly moved beyond a psychosomatic cause. There are several theories. The most popular is prostaglandin theory.

Prostaglandin F<sub>2a</sub> (PGF<sub>2a</sub>) is the agent responsible for primary dysmenorrhea. The amount of PGF<sub>2a</sub> produced by women with primary dysmenorrhea is far greater than that produced by non-dysmenorrheic women and the levels of PGF<sub>2a</sub> in menstrual fluid are highest in the first 2 days of menstruation [13]. Elevated prostaglandin levels have been found in endometrial fluid of dysmenorrheic women, with levels correlating well with degree of pain [11,20].

Chan and Hill measured PGF<sub>2a</sub> activity in menstrual fluid from tampons and found that PG activity was twice as high in the dysmenorrheic as in the eumenorrheic women. Similar findings were reported by Rees et al. [14]. Lundstrom and Green examined endometrial specimens taken from both dysmenorrheic and eumenorrheic women during the menstrual period and found that women with dysmenorrhea receiving no medication had endometrial PGF<sub>2a</sub> levels four times higher than the eumenorrheic women on the first day of the menstrual period [67]. While the PG pathway has

been extensively investigated in dysmenorrhea, there is a paucity of data regarding the LT pathway. Previous studies have shown that human uterine tissue has the capacity to synthesize and metabolize LT, [35] and LT receptors have been detected in uterine tissue [46]. Rees et al found that the highest LT values were present in uterine tissue obtained (during hysterectomy) from adult women with a complaint of dysmenorrheal [68].

Also, there is a remarkable similarity between the symptoms of primary dysmenorrhea and the clinical effects observed when exogenous prostaglandin E, or F are given; uterine contractions always occur while diarrhea, vomiting and nausea are often noted. Finally, many NSAIDs have been shown to be effective in relieving primary dysmenorrhea by inhibiting prostaglandin biosynthesis and thereby reducing uterine prostaglandin secretion and uterine activity. the continuing availability of arachidonic acid and tissue trauma occurring with menstruation further accelerates prostaglandin biosynthesis.

In addition to stimulating uterine contractions, PGF<sub>2</sub> and PGE<sub>2</sub> can cause contraction of bronchial, bowel, and vascular smooth muscle resulting in bronchoconstriction, nausea, vomiting, diarrhea and hypertension. That's why Diarrhea and nausea are commonly associated with primary dysmenorrhea. Compared to the normal women, the uterine activity of women with primary dysmenorrhea during menstruation demonstrates an increase in 1) basal or resting uterine tone (>10 mm Hg), 2) active intrauterine pressure (>120 mm Hg), 3) frequency of uterine contractions, and 4) uncoordinated uterine contractions, or a combination of them.

The increase in serum progesterone following ovulation causes an increase in arachidonic acid, which is a precursor to prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane A<sub>2</sub>, all of which promote uterine contractions and act as potent vasoconstrictors [40]. There are also studies that implicate the role of ischemic uterine myometrium in the pathophysiology of menstrual cramps. Studies using Doppler flow have demonstrated higher arterial resistance in patients who have dysmenorrheal [5]. The uterus is induced to contract frequently and dysrhythmically, with increased basal tone and increased active pressure. It has been suggested that uterine hyper contractility, reduced uterine blood flow and increased peripheral nerve hypersensitivity are the pathogenesis of pain.

Oxytocin and vasopressin are also known to stimulate uterine contractions in pregnant and non-pregnant women via myometrial oxytocin and vasopressin V<sub>1a</sub> receptors. In women with primary dysmenorrhea the plasma concentration of vasopressin is elevated and its effect on uterine activity is roughly five times more pronounced than that of oxytocin. The role of vasopressin may relate to prostaglandin synthesis and release [2,65].

Evidence point to the presence of central sensitization in Primary Dysmenorrhea as indicated by hyperalgesia, especially in deep tissue, throughout the menstrual cycle [29]. Moreover, during the menstrual period hyperalgesia extends to non-referred pain areas [6].

Prolonged nociceptive input to the central nervous system can induce functional and structural alterations throughout the nervous system and is known to result in central sensitization [44]. Convergent studies have demonstrated that chronic sustained pain of various etiologies is accompanied by structural alterations in brain regions responsible for pain perception, behavior, and modulation [50]. Most studies found areas with significant decreases but not increases [50]. This has led to the notion of maladaptive brain atrophy that may be responsible for development and maintenance of the pain state. On the contrary, acute nociceptive inaction in healthy individuals has been associated with “adaptive plasticity”, manifested as regional hypertrophy in pain-related areas [75]. This shows that not only sustained pain but also cyclic occurring menstrual pain can result in longer lasting central changes. Although the functional consequences remain to be established these results indicate that the adolescent brain is vulnerable to menstrual pain [16].

Although there are several theories the exact pathophysiological mechanisms that underlie the disease are incompletely understood.

*Risk factors.* Epidemiologic studies have shown a link between primary dysmenorrhea and several environmental risk factors, including current cigarette smoking [37,57,72,73] body mass index (BMI) [54] and contraceptive use [18].

Data from French lists following as risk factors for dysmenorrhea:

- \*Adolescence
- \* Anxiety or stress
- \*Body mass index <20 or >30 kg/m<sup>2</sup>
- \* Depression, especially if associated with an eating disorder
- \*Disrupted social networks
- \* Family history, especially in a first-degree relative
- \*Menarche at a young age
- \* Menorrhagia
- \*Metrorrhagia
- \*Nulliparity
- \*Smoking [55].

Factors known to be associated with the severity of dysmenorrhea include longer duration menses, younger menarche, obesity, alcohol consumption, cigarette smoking and there is now even evidence that ‘passive’ exposure to tobacco smoke increases susceptibility [6,51]. Severity of dysmenorrhea symptoms positively correlates with early menarche and with increased duration and amount of menstrual flow [1,17]. Low fish consumption correlated with dysmenorrhea severity in two studies [17,22].

Primary dysmenorrhea is strongly dependant on environmental factors and life style. We consider that identifying risk factors and modifying life style in adolescent can be key to reduce dysmenorrhea and its comorbidities.

#### **TREATMENT.**

Whatever treatment strategy is employed its effect should be assessed by one of several methods. Many studies have employed patient self-reporting using a visual analogue or other pain scale, quality of life scales, or other similar measures such as the Menstrual Distress or Menstrual Symptom Questionnaires. Whichever system is used, grading dysmenorrhea according to severity of pain and limitation of daily activity will help guide the treatment strategy and catalogue the response to treatment [65]. Women unresponsive to standard drug treatments should be suspected of having secondary dysmenorrhea, and further investigation should be considered.

Women have used complementary and alternative modalities treatments and so-called home remedies for dysmenorrhea with varying degrees of success for centuries [28].

Many such approaches have recently been studied and subjected to evidence-based review [9,30,34,35,39,42,43,51,78,81].

Below is summarized Evidence-based treatment options for dysmenorrhea:

#### **Grade A**

NSAIDs (other than aspirin); Combined oral contraceptives

#### **Grade B & C**

Aspirin, paracetamol, and compound analgesics  
Magnesium;Thiamine;Vitamin B1, B6, E;Fish oil;  
High frequency TENS;Topical heat (about 39°C);Exercise  
Japanese and Chinese herbal medicine  
Levonorgestrel intrauterine system (Mirena)  
Surgical interruption of pelvic nerve pathways  
Acupuncture;Behavioural interventions;Magnet therapy  
Vasopressin antagonists [12,23]  
Low frequency TENS;No benefit Spinal manipulation [70]

There is other classification. Here is Data from French, evidence recommendations used by the American Family Physician

#### **Treatments for dysmenorrhea: Intervention - Strength of Recommendation**

##### *Effective*

NSAIDs A

##### *Probably effective*

Extended cycle OCs B;Danazol, leuprolide (GnRH) B;Hysterectomy B;Depo-Provera; Mirena IUS B;Topical heat B

##### *Possibly effective*

Acupuncture/acupressure B;Behavioral interventions,

exercise B; Chinese herbs B; Fish oil supplements B; Low-fat vegetarian diets B; Oral contraceptives B; Thiamine supplementation B  
TENS (transcutaneous electric nerve stimulation) B;  
*Uncertain effectiveness*  
Nifedipine C; Surgical interventions (LUNA-Laparoscopic Uterine Nerve Ablation, PSN- presacral neurectomy) C;  
Terbutaline C;  
*Ineffective*  
Spinal manipulation B [25].

In multiple studies a variety of COX 1 NSAIDs have been found to be significantly more effective than placebo for menstrual pain relief. When compared with each other, no NSAID is clearly superior [70].

Three systematic reviews and five subsequent RCTs have shown NSAIDs to be superior to placebo in reducing the pain associated with dysmenorrhoea and compared with placebo. NSAIDs, with the exception of Cox II inhibitors, may also benefit social interaction with evidence from one systematic review that their use is associated with a reduced restriction of daily activities, absenteeism and the need for additional analgesia compared with placebo.

The evidence for the pharmaceutical agent aspirin being effective is less convincing despite their frequent prescription and self-administered use by women with dysmenorrhoea. One systematic review found that aspirin was significantly more effective than placebo for pain relief, but not as effective as ibuprofen, naproxen, and mefenamic acid. But there are controversial studies. The treatment of dysmenorrhoeic pain with NSAIDs in monotherapy may lead to therapeutic failure or a weak analgesic effect [23,24,73,80].

Oral contraceptive pills (OCP) are considered the second-line treatment for dysmenorrhoea where NSAIDs are ineffective, poorly tolerated or contraindicated. COCP is thought to work by inhibiting ovulation and, therefore, the oestrogen-dependent proliferation of the endometrium and reduced secretion of progesterone. This in turn reduces the amount of prostaglandin produced by glands in the lining of the uterus; which then reduces both uterine blood flow and cramps. Lower levels of PGs have been reported in the menstrual fluid of women taking OCPs compared to those not taking OCPs [74]. COCPs are an accepted treatment for dysmenorrhoea, despite a lack of good-quality trials. A Cochrane systematic review of the efficacy of COCPs in primary dysmenorrhoea excluded most trials, either because of a lack of randomisation or because they used older COCPs with a high estrogen content and concluded that there was insufficient evidence from RCTs to support the contention that OCs were effective in treating primary dysmenorrhoea [14]. A meta-analysis of 25 years old, and generally of poor quality, found that COCPs significantly improved pain relief. A Cochrane systematic review of the

efficacy of COCPs for primary dysmenorrhoea analyzed 10 RCTs out of the 23 identified.

Improvement in pain was reported in five studies that compared COCP to placebo (OR 2.01, 95% CI 1.32 to 3.08). One randomized controlled trial (RCT) of women taking desogestrel-based OCs concluded that this regimen was effective in treatment of dysmenorrhoea symptoms relative to placebo [36].

Hormonal therapies like Menstrual cycle suppressants, such as progestogens, danazol, and gonadotrophin-releasing hormone analogues, are occasionally used for resistant dysmenorrhoea. These treatments should normally be used only on specialist advice and after the exclusion of underlying disease.

To date, very few studies have investigated the association between childbirth and dysmenorrhoea. We cannot find any evidence in the literature to explain why patients with term delivery were more likely to get relief from dysmenorrhoea than those with preterm delivery [17].

The role of arachidonic acid as a precursor to prostaglandin formation has led to numerous recommendations about the potential role for dietary control of primary dysmenorrhoea.

A single RCT showed a reduction in symptoms in women who followed a low-fat vegetarian diet, but was limited by its small size [62]. A systematic review that encompassed nearly 1100 women examined the relationship between diet and dysmenorrhoea and concluded that consumption of fish oil had a positive effect on diminishing pain symptoms [27].

A Cochrane review found five trials involving 213 women using different modalities for behavior training, primarily focused on progressive muscle relaxation and biofeedback. They concluded that behavioral interventions may be effective but that all of the trials were small, had poor methodology, and needed to be “viewed with caution” [64].

Akin and colleagues found that continuous topical heat application was as effective or superior to moderate-dose ibuprofen at 400 mg dosed three times daily for pain relief [4].

Administration of calcium channel blockers, such as verapamil and nifedipine, has also been proposed. Calcium channel blockers, such as nifedipine, can be helpful in difficult cases and have been found to provide some relief [69]. Blocking calcium entry into the smooth muscles of the uterus and its vessels by such agents reduces the availability of calcium necessary for the muscle to contract, thereby reducing uterine hyper- contractility, promoting vasodilation and diminishing the ionic stimulation of prostaglandin and leukotriene release.

B-adrenergic receptor agonists are only partially effective. Nitroglycerin has been demonstrated to decrease pain associated with dysmenorrhea. Magnesium administration was compared with placebo and results suggested that magnesium is effective and a promising treatment. Magnesium was more effective than placebo for pain relief in three small RCTs and the need for additional pain relief was less but there was considerable disparity in dosing regimens [26].

Systematic reviews have shown high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of pulses delivered at 50-120 Hz at low intensity reduces pain compared with placebo TENS, but is less effective than ibuprofen [63].

*Surgical Treatments.* The two primary surgical treatments for severe refractory dysmenorrhea are laparoscopic uterine nerve ablation (LUNA) by cautery or CO2 laser, and presacral neurectomy (PSN). LUNA involves transection of afferent pain fibers within the uterosacral ligaments, whereas PSN directly transects the nerve fibers in the pelvis [15,32].

Mainstay treatment is generally supportive providing symptomatic relief. Clinicians need to be prepared to offer a woman a comprehensible understanding of her pain and a range of methods to alleviate her discomfort. Although we must treat adolescents in pain, we must also question whether current medications with side effects are the right path for adolescents. Several of the therapeutic approaches discussed in this article are also considered as risk factors. There is need of further study of pathophysiology and treatment options before we can say whether they are effective or not.

*Implications for research.* This review has highlighted that adolescents are seen as a challenging population, both because of the challenges of primary dysmenorrhea itself in this population and as well as challenges of the age group. There are gaps of understanding pathology in the view of age. A careful and sensitive approach is needed when evaluating adolescents with gynecological symptoms, as Obstetrician-gynecologists can play an important role in sustaining the health of women across the lifespan.

Gaps in the evidence of treatment, where data are absent, insufficient or conflicting, should define the future research agenda.

Identifying and eliminating some risk factors may be key feature of treatment, the studies of most appropriate design are needed to assess the effectiveness of treatments for dysmenorrhea.

Outcome measures of interest should include quality of life assessments and satisfaction, in addition to a validated

assessment of menstrual pain (such as a visual analogue pain scale).

## REFERENCES

1. Andersch B, Milsom I An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144:655.
2. Akerlund M, Stromberg P, Forsling MD, Forsling M. Primary dysmenorrhea and vasopressin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979;123-45.
3. Akerlund M. Can primary dysmenorrhea be alleviated by a vasopressin antagonist? Results of a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66:459-61.
4. Akin WK, Hengehold DA. Use of continuous low level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2001;97:343-9.
5. Altunyurt S, Gol M, Altunyurt S, et al. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med.* 2005;50:251-5.
6. Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. *Clin J Pain.* 2002;18:180-90.
7. Balbi C, Musone R. Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 91(2):143.
8. Banikarim C., Chacko M.R., Kelder S.H. Prevalence and impact of dysmenorrhea on Hispanic adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:1226-9.
9. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms *Obstet Gynecol.* 2000;95:245-50.
10. Baker FC, Driver HS, Rogers GG, Paiker J, Mitchell D. High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *Am J Physiol* 1999;277:1013-21.
11. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, Reinthaller A, Kopp B, Janisch H. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 1995;9:307-12.
12. Brouard R, Bossmar T, Fournie-Lloret D, Chassard D, Akerlund M. Effect of SR49059, and orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea. *BJOG* 2000;107:614-9.
13. Chan WY, Yusoff Dawood M, Fuchs F. Prostaglandins in primary dysmenorrhoea. *Am J Med.* 1981;70:535-41.
14. Chan W, Hill J: Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. *Prostaglandins* 1978; 15:365.
15. Chen FP, Chang SD, Chu KK, et al. Comparison of laparoscopic presacral neurectomy and laparoscopic uterine nerve ablation for primary dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1996;41:463-6.
16. Cheng-Hao Tu a,b, David M. Niddam b,c, Hsiang-Tai et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain.* 2010;150:462-8.

17. Chi-Mou Juang, Ming-Shien Yen et al. Impact of pregnancy on primary dysmenorrhea. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2006;92:221-7.
18. Cholst IN, Carlon AT. Oral contraceptives and dysmenorrhea. *J Adolesc Health Care*. 1987;8:121-128.
19. Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:168-78.
20. Deligeoroglou E. Dysmenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:237-44.
21. Midwifery Womens Health. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. 2004;49:520-8.
22. Deutch B. Menstrual pain in Danish women correlated with low n-3 polyunsaturated fatty acid intake. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49:508.
23. Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1992;6:829-57.
24. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2008;10:1-7.
25. French L. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2005;71(2):285-91.
26. Frthimios Deligeoroglou, Menstrual disturbances in puberty Best Practice & Research. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2010;24:157-17.
27. Fjerbaek A, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhea, and diet – what is the evidence? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132(2):140-7.
28. Foster S, Tyler VE. Tyler’s honest herbal: A sensible guide to herbs and related remedies. New York: The Hawthorth Press; 1999.
29. Giamberardino MA BK, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women. *Pain*. 1997;71(2):187-97.
30. Gokhale LB. Curative treatment of primary (spasmodic) dysmenorrhoea. *Indian J Med Res*. 1996;103:227-31.
31. Gulsen Eryilmaz, Funda Ozdemir, Turkan Pasinlioglu. Dysmenorrhea Prevalence among Adolescents in Eastern Turkey: Its Effects on School Performance and Relationships with Family and Friends. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2010; 23(5).
32. Gurgan T, Urman B, Aksu T, et al. Laparoscopic CO2 laser nerve ablation for treatment of drug resistant primary dysmenorrhea. *Fertil Steril*. 1992;58:422-4.
33. Harel ZA. Contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. *Paediatr Drugs* 2002; 4:797-805.
34. Harel Z, Biro FM. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1335-8.
35. Helms JM. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*. 1987;69:51-6.
36. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrheal treatment with a desogestrel-containing low dose oral contraceptive. *Contraception* 2002;66:393-9.
37. Hornsby PP, Wilcox AJ, Weinberg CR. Cigarette smoking and disturbance of menstrual function. *Epidemiology* 1998;9:193-198.
38. Houston AM, Abraham A. Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006;19(4):271-5.
39. Israel RG, Sutton M, O’Brien KF. Effects of aerobic training on primary dysmenorrhea symptomatology in college females. *J Am College Health* 1985;33:241-4.
40. Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, et al. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 252(1-2):191-200.
41. Jamieson DJ., Steege J.F. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996; 87:55-8.
42. Kokjohn K, Schmid DM, Triano JJ, Brennan PC. The effect of spinal manipulation on pain and prostaglandin level in women with primary dysmenorrhea. *J Manipulative Physiol Ther* 1992;15:279 – 85.
43. Kotani N, Oyama T, Sakai I, Hashimoto H, Muraoka M, Ogawa Y, et al. Analgesic effect of a herbal medicine for treatment of primary dysmenorrhea. A double-blind study. *Am J Chin Med* 1997;25:205-12.
44. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895-926.
45. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 2006; 332:749-55.
46. Levinson SL. Peptidoleukotriene binding in guinea pig uterine membrane preparations. *Prostaglandins* 1984; 28:229.
47. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008;137:473-7.
48. Loto OM, Adewumi TA, Adewuya AO. Prevalence and correlates of dysmenorrhea among Nigerian college women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 442-4.
49. Lundstrom V, Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2a and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:640.
50. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137:7-15.
51. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2).
52. Maxson WS, Rosenwaks Z. In Copeland LJ. *Textbook of gynecology*. Philadelphia: WB Saunders: 2000;513-4.
53. Merskey H, Bogduk N (Eds). *Classification of Chronic Pain* 2nd ed. Seattle: IASP Press: 1994.
54. Montero P, Bernis C, Fernandez V, Castro S. Influence of body mass index and slimming habits on menstrual pain and cycle irregularity. *J Biosoc Sci*. 1996;28:315-323.
55. Neinstein LS. *Adolescent Health Care: A Practical Guide*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
56. Ortiz MI, Rangel-Flores E, Carrillo-Alarco’n LC, Veras-Godoy HA. Prevalence and impact of primary dysmenorrhea among Mexican high school students. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107:240-3.



57. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology* 1994;5:469–472.
58. Patel V, Tanksale V. The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India. *BJOG*. 2006; 113(4):453–63.
59. Patel V, Tanksale V, Sahasrabhojane M, Gupte S, Nevrekar P. The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India. *BJOG* 2006; 113:453–63.
60. Polat A, Celik H., Gurates B., et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in young adult female university students. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:527–32.
61. Proctor M. L. Farquhar C.M. Dysmenorrhoea. *Clin Evid* 2004; 12:1524–47.
62. Proctor M, Farquhar C.M. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*.2006; 332:1134–1138.
63. Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. *Clin Evid*. 2002;(7):1639–53.
64. Proctor ML, Murphy PA, Pattison HM, et al. Behavioral interventions for primary and secondary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3).
65. Raine-Fenning N. Dysmenorrhoea *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2005 15:394-401.
66. Rapkin AJ, Howe CN. Pelvic Pain and Dysmenorrhea. In: Berek JS, editor. *Berek and Novak's Gynecology*. 14th edition. California: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 516.
67. Rees MCP, Anderson ABM, Demers LM, et al: Prostaglandins in menstrual fluid in menorrhagia and dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:673.
68. Rees MCP, Di Marzo V, Tippins JR, et al: Leukotriene release by endometrium and myometrium throughout the menstrual cycle in dysmenorrhea and menorrhagia. *J Endocrinol* 1987; 113:291.
69. Sandahl B, Weinstein U, Anderson K-E. Trial of calcium antagonist nifedipine in the treatment of primary dysmenorrhea. *Arch Gynecol* 1979; 227: 147-151.
70. Shilpa Kolhe Shilpa Deb Dysmenorrhoea. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2011; 21:11.
71. Slap GB. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17:75-92.
72. Sloss EM, Frerichs RR. Smoking and menstrual disorders. *Int J Epidemiol*. 1983;12:107–109.
73. Strohbecker B, Mayer H, Evers GC, Sabatowski R. Pain prevalence in hospitalized patients in a German university teaching hospital. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:498–506.
74. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:588–594.
75. Teutsch S, Herken W, Bingel U, Schoell E, May A. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage* 2008;42:845.
76. Velasco-Rodríguez R, Mora-Brambila AB, González-Ortega LE, Bonilla-Gutiérrez OJ. Clinical characteristics and treatment of dysmenorrhoea in nursing students.

- Rev Enferm IMSS* 2006; 14:29–34.
77. Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, Johnson SR. The natural history of primary dysmenorrhea: a longitudinal study. *BJOG* 2004; 111:345–52.
78. Wilson ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3.
79. Ylikorkala O, Dawood M.Y. New concepts in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:833-47.
80. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:780-9.
81. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1181-3.
82. Zukri SM, Naing L, Hamzah TNT, Hussain NHN. Primary dysmenorrhea among medical and dental university students in Kelantan: prevalence and associated factors. *IMJ* 2009;16:93-9.

## SUMMARY

### PRIMARY DYSMENORRHEA-LEADING PROBLEM OF ADOLESCENT GYNECOLOGY (REVIEW)

**Gagua T., Tkeshelashvili B., Gagua D.**

*D. Tvildiani Medical University, Tbilisi; LTD "David Gagua's Clinic", Tbilisi, Georgia*

Adolescent gynecology is a rapidly developing area. Dysmenorrhea is one of the most common complaints among women of young reproductive age. About 25-95% of young women suffers with dysmenorrhoea and is associated with significant psychological, physical, behavioral and social distress.

This review summarizes epidemiology, strategies of establishing the diagnosis, discussion of pathophysiology of the disease and risk factors.

We performed a comprehensive search through MEDLINE, EMBASE, Scopus, MD consult and Web of Science. Inclusion criteria specified review and research articles reporting primary dysmenorrhoea in adolescents. The search resulted in 214 articles. We point out a variety of noninvasive nutritional and psychological therapeutic interventions that have been suggested to relieve dysmenorrhoea. This review of Primary Dysmenorrhoea identifies gaps in the literature, some contradictions and highlights the need for further study.

**Keywords:** dysmenorrhea, menstrual disorders, treatment of dysmenorrhoea, adolescent gynecology.

## РЕЗЮМЕ

### ПЕРВИЧНАЯ ДИСМЕНОРЕЯ - АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ПОДРОСТКОВОЙ ГИНЕКОЛОГИИ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

<sup>1</sup>Гагуა Т.Д., <sup>2</sup>Ткешელაშვილი Б.Д., <sup>3</sup>Гагуა Д.А.

<sup>1</sup>Медицинский университет им. Д. Твильдиани, Тбилиси;  
<sup>2</sup>ООО «Клиника Давида Гагуа», Тбилиси, Грузия

Подростковая гинекология – быстроразвивающееся направление в гинекологии. На сегодняшний день распространенной патологией среди женщин репродуктивного возраста является первичная дисменорея. Около 25-95% женщин репродуктивного возраста страдают от дисменореи; это состояние связано со значительным психологическим, физическим, поведенческим и социальным дистрессом.

Целью исследования явилось изучение ретроспективной и текущей научной литературы по вопросам диагностики, распространенности, патофизиологии, клинической манифестации и методов лечения первичной дисменореи.

На основании анализа 214 научных источников представлено современное состояние рассматриваемого вопроса: превалентность заболевания, методы лечения, патофизиология и риск-факторы развития первичной дисменореи, в том числе неинвазивных вмешательств, предложенных для лечения дисменореи, таких как коррекция питания и психотерапия.

Выявлены некоторые противоречия, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

## რეზიუმე

პირველადი დისმენორეა - მოზარდთა გინეკოლოგიის აქტუალური პრობლემა (მიმოხილვითი სტატია)

<sup>1</sup>თ. გაგუა, <sup>2</sup>ბ. ტყეშელაშვილი, <sup>3</sup>დ. გაგუა

<sup>1</sup>დ. ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი; <sup>2</sup>“შპს დავით გაგუას კლინიკა”, თბილისი, საქართველო

მოზარდთა შორის გინეკოლოგიურ დაავადებათა რიცხვი დღითი დღე მატულობს. მათ შორის პირველადი დისმენორეა წარმოადგენს ერთ-ერთ გავრცელებულ პათოლოგიას. სხვადასხვა მონაცემებით მისი პრევალენტობა 25-95% შორის მერყეობს. მასთანაა ასოცირებული ფსიქოლოგიური, ფიზიკური, ქცევითი და სოციალური დისტრესი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირველადი დისმენორეის შესახებ არსებული რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა - მისი დეფინიციის, გავრცელების, რისკ-ფაქტორების, პათოფიზიოლოგიური მონაცემების, კლინიკური მანიფესტაციისა და მკურნალობის მეთოდების შესახებ.

მიმოხილვა ეყრდნობა 214 ლიტერატურულ წყაროს. მიმოხილვაში წარმოდგენილია დაავადების პრევალენტობის, დიაგნოსტიკის მეთოდების, პათოფიზიოლოგიური მექანიზმებისა და რისკ-ფაქტორების დეტალური ანალიზი, აგრეთვე დისმენორეის სამკურნალოდ მოწოდებული არაინვაზიური, კვებითი და ფსიქოლოგიური ჩარევები. აღნიშნული საკითხის ირგვლივ არსებული სამეცნიერო წყაროების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა რიგი პრობლემებისა, რომელთა საბოლოო გადაწყვეტისთვის აუცილებელია მიზნობრივი კვლევების ჩატარება.

**DISTRIBUTION OF ERYTHROCYTE PHENOTYPIC GROUPS  
IN WOMEN WITH BENIGN TUMORS OF THE UTERUS  
IN ADJARA ONCOLOGY CENTRE**

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

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

In clinical practice erythrocyte group systems are significant factors. Frequency of blood groups distribution is important as it is used in modern medicine, genetic research, anthropology, and tracing ancestral relations of humans [12]. The incidence of ABO, Rh and MN groups varies in different parts of the world and in different races. Assessing blood group frequency distribution is multipurpose, as beside their importance in evolution, their relation to disease and environment is being increasingly sought out in modern medicine [7]. Some researchers presuppose the connection between the ABO blood group and some malignant tumors [1-5,14,15].

The aim of the investigation: to study correlation between benign tumors of the uterus and erythrocyte phenotypic groups in women of reproduction age in Adjara Oncology Centre.

**Material and methods.** 60 people's blood diseased with benign tumors of the uterus (reproduction age) were taken for study of erythrocyte group antigens. To estimate the ABO, RHD, Kell and MN frequencies in our local area, At the 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 (GEMOSTANDART LTD, Moscow), standard O(I), A(II), B(III) group erythrocytes and standard O(I), A(II), B(III), AB(IV) sera. The obtained results were statistically processed.

**Result and their discussion.** Table shows, according to ABO system the frequency of blood group A was statistically significantly higher amongst the benign tumors of the uterus patients compared to the frequency amongst the health donors. Frequency of A(II) group is  $43,4\pm 3,2\%$  in the diseased (Fig. 1), but its frequency in the donor is  $28,3\pm 5,8\%$  ( $P<0,0001$ ). Conversely, the frequency the blood group O ( $45\pm 6,4\%$ ) was statistically significantly lower amongst the benign tumors of the uterus patients in comparison with health donors ( $63,3\pm 6,2\%$ ).

*Table. Erythrocyte phenotypic groups (ABO, RHD, Kell and MN) distribution in women with Benign Tumors of The Uterus and health donors*

Frequencies of ABO system phenotypic groups	Helthy donors	benign tumors of the uterus
O (I)	$63.3 \pm 6.2\%$	$45 \pm 6.4 \%$
A (II)	$28.3 \pm 5.8\%$	$43.33 \pm 3.2 \%$
B (III)	$5 \pm 2.2 \%$	$6.66 \pm 3.21 \%$
AB (IV)	$3.3 \pm 2.3\%$	$5 \pm 2.2\%$
D	$75 \pm 5.5\%$	$91.6 \pm 3.5\%$
d	$25 \pm 5.5\%$	$8.33 \pm 2.8\%$
Frequencies of Kell system phenotypic groups		
K(+)	$5 \pm 2.8\%$	$26.66 \pm 5.7 \%$
K(-)	$95 \pm 2.8\%$	$73.3 \pm 5.7\%$
Frequencies of MN system phenotypic groups		
M	$51.67 \pm 6.4\%$	$46.66 \pm 6.4\%$
N	$25.09 \pm 5.5\%$	$26.66 \pm 5.7\%$
MN	$23.24 \pm 5.4\%$	$26.68 \pm 5.7\%$

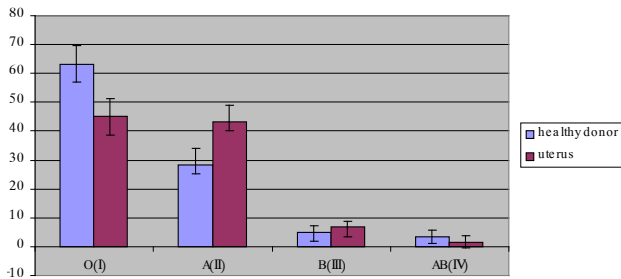


Fig. 1. Distribution of the ABO system phenotypic groups in diseased with benign tumors of the uterus and health donors (in reproduction age, 19-45, n=60, P<0,05)

In the diseased population, high frequency of D antigen was noticed (Fig. 2). The frequency of D antigen is more (91.6±3.5%) than in the donors (in donor - 75±5.5%, P<0,05).

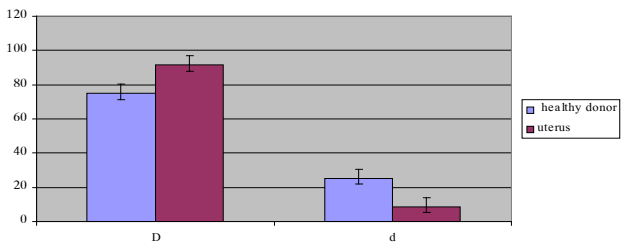


Fig. 2. Frequency Distribution of the RHD antigens in diseased and health donors in the reproductive women (n=60, 19-45, P<0,001)

It is also has been studied frequency distribution of Kell system antigens in diseased population (Fig. 3), where high frequency of K(+) antigen was found in diseased population – 26.66±5.7% (in donor - 5±2.8%; P=0,002).

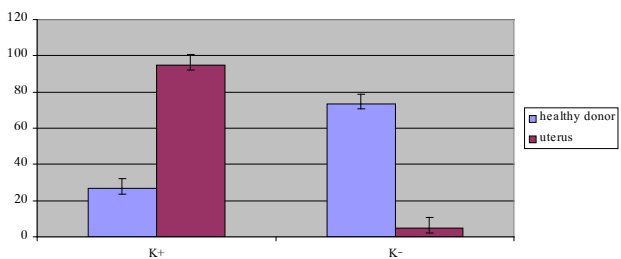


Fig. 3. Distribution of the Kell system phenotypic groups in diseased benign tumors of the uterus and health donors, in reproduction age (19-45, n=60, P<0,03)

We also have studied frequency distribution of MN systems phenotypes (Fig. 4), where M is 46,66±6,4% (in donor - 51.67±6.4%), N – 26.66±5.7% (in the donors - 25.09±5.5%, P<0,002), MN - 26.68±5.7% (in donor - 23.24±5.4%).

To some up, in our studies (Table) benign tumors of the uterus occurs more frequently in A(II)'s. We have found presence A (II) blood groups carriers are increased risk development of benign tumors of the uterus. There were limited blood group B (n = 4) and AB (n = 3) benign tumors of the uterus patients. The study have shown, that Rh D

and Kell (+) antigens possible have significant role cancer development.

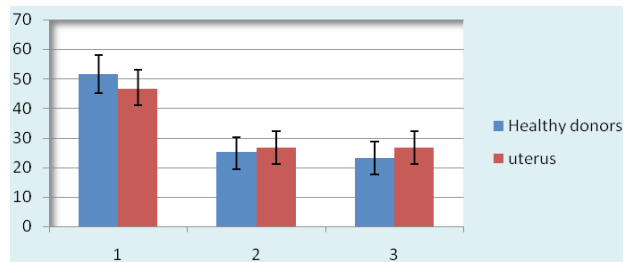


Fig. 4. Frequency Distribution of the Frequencies of MN system phenotypic groups in diseased and health donors, in the reproductive age (19-45, n=60, P<0,04)

We've studied free phenotypic group of The frequency distribution of MN systems, where frequency of M phenotype is lower than its frequency is health donors.

In summary, according our research we've thought, that blood groups may be a marker for benign tumors of the uterus. Based on these data, ABO, RhD, Kell and MN could be used as prognostic factor for benign tumors of the uterus.

In addition, numerous past studies have shown that blood group A is related to some cancers [8,9,13]. The precise biological reasons as to why there is a relationship between ABO blood and certain cancers are unknown, although two recent GWAS demonstrated that particular SNPs at the ABO locus were associated with the inflammatory cytokines tumor necrosis factor [10] and intercellular adhesion molecule 1 [11]. The ABO blood group has also been shown to related to other biological processes [6].

From our point of view, the present study is original in that, it is the first comprehensive study that documented the distribution of blood

## REFERENCES

1. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, Brentnall TA, Lynch HT, Canto MI. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Gut 2007; 56: 1460-1466.
2. David. JA. The relationship between blood groups and disease. 2010. Blood 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. Gates MA, Xu M, Chen WY, et al. ABO blood group and breast cancer incidence and survival. Int J Cancer 2011.
5. Jing Xie, Abrar A. Qureshi, Yunhui Li, Jiali Han. ABO Blood Group and Incidence of Skin Cancer. Cancer 2010; 5(8): 11972.
6. Julia B Greer, Mark H Yazer, Jay S Raval, M Michael Barmada, Randall E Brand, David C Whitcom Significant

- association between ABO blood group and pancreatic cancer. *Baishideng. Pancreatic Cancer* 2010; 16(44): 5588-5591.
7. Khattak I.D., T.M. Khan, P. Khan, S.M. Ali Shah, T. Khattak, & A. Ali. Frequency of ABO and Rhesus blood groups in District Swat, Pakistan. *Journal of Ayub Medical College* 2008; 20(4): 127-129.
  8. Lodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer*. 2010; 46(18):3345-50.
  9. Margaret A. Gates MA, Brian M. Wolpin BM, Daniel W. et al., ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. *J. Cancer*. 2010;128(3):482-486.
  10. Melzer D, Perry JR, Hernandez D, Corsi AM, Stevens K, Raffert I, Lauratani F, Murray A, Gibbs JR, Raolisso G, Rafiq S, Simon-Sanchez J, Lango H, Scholz S, Weedon MN, Arepalli S, Rice N, Washecka N, Hurst A, Britton A, Henley W, van de Leemput J, Li R, Newman AB, Tranah G, Haris T, Panicker V, Dayan C, Bennet A, McCarthy MI, Ruokonen A, Jarvelin MR, Guralnik J, Bandinelli S, Frayling TM, Singleton A, Ferrucci L. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs). *PLoS genet* 2008; 4:e1000072.
  11. Pare G, Chasman DI, Kellogg M, Zee RY, Rifai N, Badola S, Miletich JP, Ridker PM. Novel association of ABO Histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS genet* 2008; 4.
  12. Ruth Marian S. Guzman, Ricardo Noel R. Gervasio, Ian Kendrick C. Fontanilla, Ernelea P. Cao. Frequency Distribution of Blood Groups ABO, MN and Rh Factor in Philippine Cosmopolitan, Regional, and the National Populations. *Science Diliman*. 2010; 21(2):43-49.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *J Cancer Res*. 2010; 70(3):1015-1023.

## SUMMARY

### DISTRIBUTION OF ERYTHROCYTE PHENOTYPIC GROUPS IN WOMEN WITH BENIGN TUMORS OF THE UTERUS IN ADJARA ONCOLOGY CENTRE

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

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

ABO blood groups antigens have biological and clinical significance. The ABO blood groups antigens has been associated with many diseases, though the explanation

between ABO blood groups and disease is still unclear. The aim of this study is to investigate the presence of a possible association between benign tumors of the uterus with blood ABO, RhD, Kell and MN groups in women in reproductive periods. In diseased population (60 subject) was investigated for Erythrocyte phenotypic groups antigens. Immunoserological methods have been used to identify the antigens. The obtained results were statistically processed. High frequencies of A (43,3±3,2%), D(91,6±3,5%) and Kell (+) (26.66±5.7 %) antigens were found in diseased of benign tumors of uterus comparison with donor. The researches shows, that is increased risk of disease development in carriers of these phenotypes.

In summary, according our research we've thought, that blood groups may be a marker for benign tumors of the uterus. Based on these data, these could be used as prognostic factor for benign tumors of the uterus. The study of Erythrocyte group antigens in diseased we may to identify "high risk" individuals, that help to find ways, which help to control of disease.

**Keywords:** Blood group antigens, benign tumors, uterus.

## РЕЗЮМЕ

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ГРУПП НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ МАТКИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА АДЖАРИИ

**Накашидзе И.И., Диасамидзе А.О., Котрикадзе Н.Г., Нагервадзе М.А.**

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

Эритроцитарные антигены группы крови АВО имеют биологическое и клиническое значение. Групповые антигены крови ассоциируются со многими заболеваниями, хотя связь между заболеванием и группой крови не выявлена.

Целью данного исследования явилось определение возможной связи между группами крови АВО, RhD, Kell и MN и развитием доброкачественной опухоли матки в репродуктивном периоде. В популяции больных (n=60) обнаружены эритроцитарные антигены. В исследовании были использованы иммуно-серологические методы. Полученные результаты обработаны статистически. У больных, которые страдали доброкачественной опухолью матки, выявлена высокая частота антигена А (43,3±3,2%), D (91,6±3,5%) и Kell (+) (26,66±5,7%) фенотипов по сравнению с донорами. Исследования показали, что у лиц с данными фенотипами повышен риск развития заболевания.

Основываясь на полученных данных, ABO, RhD, Kell и MN системы группы крови можно использовать как прогностические маркеры развития опухоли. Изучая у больных частоту эритроцитарных групповых антигенов, можно выделить лица с повышенным риском развития заболевания.

#### რეზიუმე

ერიტროციტური ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელება საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ ქალებში აჭარის ონკოლოგიური ცენტრის პაციენტების მაგალითზე

ი. ნაკაშიძე, ა. დიასამიძე, ნ. კოტრიკაძე,  
მ. ნაგერვაძე

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

სისხლის ერიტროციტურ ჯგუფურ ანტიგენებს გააჩნიათ ბიოლოგიური და კლინიკური მნიშვნელობა. სისხლის ჯგუფური ანტიგენები ასოცირდება სხვადასხვა დაავადებებთან, თუმცა კავშირი სისხლის ჯგუფებსა და დაავადებებს

შორის უცნობია. აქედან გამომდინარე გამოკვლევის მიზანს წარმოადგენდა შესაძლო კავშირის დადგენა ავადმყოფების (n=60) სისხლის ABO, RhD, Kell და MN ფენოტიპურ ჯგუფებსა და საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას შორის რეპროდუქციულ პერიოდში. გამოკვლეულია ერიტროციტური ანტიგენები. კვლევისას გამოყენებული იქნა იმუნოლოგიური მეთოდები. მიღებული შედეგები დამუშავებულია სტატისტიკურად. საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულებში გამოვლინდა A (43,3±3,2%), D (91,6±3,5%) და Kell(+) (26,66±5,7%) ფენოტიპების მაღალი სიხშირე ჯანსაღ დონორებთან შედარებით. კვლევებმა აჩვენა, რომ აღნიშნული ფენოტიპების მატარებელ პირებში გაზრდილია დაავადების განვითარების რისკი.

აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე, ABO, RhD, Kell და MN სისხლის ჯგუფური სისტემები შესაძლებელია გამოყენებული იქნას, როგორც პროგნოსტური მარკერები სიმსივნის გამოსავლენად. ერიტროციტური ჯგუფური ანტიგენების სიხშირის შესწავლით დაავადებულებულთა შორის შესაძლოა გამოიყოს დაავადებისადმი მიდრეკილი “მაღალი რისკის” მქონე ინდივიდები.

## NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN COMATOSE PATIENTS (CASE REPORTS)

**Khaburzania M., Beridze M.**

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

Non-convulsive status epilepticus (NCSE) occurs in up to 8% of comatose patients and represents a situation resulting in transient or consistent brain damage [4]. Several authors claim that the condition is much more common, but certainly underdiagnosed as NCSE occurs often in patients with other serious illnesses [2]. NCSE is a medical emergency and requires rapid and serious treatment to prevent neuronal damage and systemic complications. It has been associated with 39% mortality rate in a subgroup of patients with severe mental state impairment [6]. The diagnosis of NCSE comprises impaired mental status with decreased responsiveness, characteristic EEG, and often positive response to anticonvulsant medication. As known, NCSE has generally been divided into two types: absence SE, characterized by generalized spikes and slow

wave discharges, and complex partial SE with focal discharges. Absence SE has no features of the focal epilepsy and is recognized by rapid, generalized 3-Hz epileptiform discharges on the EEG. Clinical patterns include confusion with occasional blinking or myoclonus episodes lasting up to days. Complex partial status epilepticus (CPSE) is NCSE having the focal onset with lack of responsiveness or confusion. Patients are featured by occasional oral or manual automatisms [5]. In many cases advanced coma state is linked with continuous or periodic EEG abnormalities, but often their causal role in coma remains unclear. In advanced coma patients the authors distinguish NCSE with continuous lateralized discharges (coma-LED) and NCSE with generalized epileptiform discharges (coma-GED). These two types represent deep coma of various

etiology without any motor signs of status epilepticus, but with epileptiform EEG pattern [1]. It is very important to diagnose patients with NCSE rapidly and properly as the condition is often treatable and completely reversible, but if stayed unrecognized it can impair the patient's health significantly. The purpose of these case reports is to review the underlying causes of NCSE in patients with advanced coma and to discuss the effective treatment options.

#### Material and methods. Case Report

All three cases were admitted at Ingorokva Tbilisi State Medical University Neurosurgery Clinic, Tbilisi, Georgia, during 2010-2011 years. First case was 68 years old male patient, who developed comatose state after acute onset of ischemic stroke. In anamnesis patient complained arterial hypertension and atrial fibrillation. There were not any seizures in anamnesis. Patient was diagnosed as cardio-genic stroke in left frontal subcortical brain region. Size of ischemic lesion on conventional brain CT was 37.4 cm<sup>3</sup>. Initially coma state was rated by Glasgow Coma Scale (GCS=6) and remained unchanged during consecutive 10 days. Neurologically patient developed the right side hemiparesis, pupil, corneal and tracheal reflexes were preserved. Hemodynamic indexes were stable. EEG revealed the diffuse disrhythmic discharges with low-amplitude fast beta waves, in left fronto-temporal area there was a sharp-wave synchronous activity with subsequent generalization in left hemisphere, spike-and-wave (MSW)-repetitive complexes with periodicity 2-4 sec (Fig.1). Visually the ictal discharges did not appear (partial epileptic status). Patient was given Finlepsin- 800mg/daily dose and after 4 days survived from Coma.

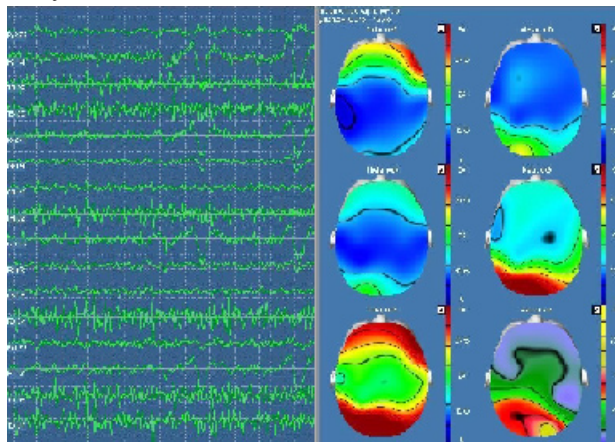


Fig. 1. Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) EEG pattern in a comatose patient with ischemic stroke in left frontal subcortical brain region (partial epileptic status)

Second case was 63 years old female patient, who had been operated repeatedly for meningioma. The first operation was performed 9 years prior to second surgical intervention. After the second operation patient developed coma state and remained constantly comatose (GCS=7) during 3 weeks. There were no seizures in anamnesis. Meningioma was

visualized on computer tomography (CT) in right fronto-temporal region of the brain (size of tumor- 2.0-2.4mm). Neurologically patient revealed tetraparesis, pupil, corneal and tracheal reflexes were preserved. Hemodynamics was stable. On EEG there was a dominating slow-wave theta rhythmic activity at ~5-6 Hz and the synchronous, intermittent sharp-wave and pick wave dominated complexes were appeared in right fronto-temporal region (Fig. 2) of the brain (partial epileptic status). Patient was given 2500 mg/daily Levetiracetam (Epix) and after 12 days of treatment survived from coma.

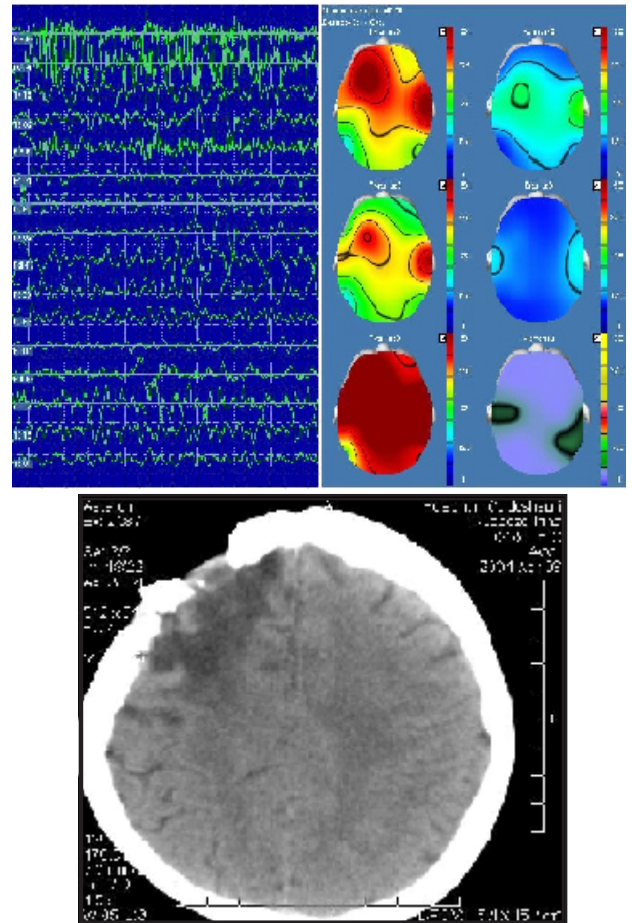


Fig. 2. Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) EEG pattern in a comatose patient with meningioma in right fronto-temporal region of the brain (partial epileptic status)

The third case was 22 years old female patient, who was admitted at Critical Care Unit after brain traumatic injury. CT investigation revealed the contusion area in the left fronto-temporal region of the brain and intracranial hypertension. Despite decompressive trepanation patient developed coma state (GCS=7) and remained in this state for 6 weeks. Neurologically patient had tetraparesis, pupil and corneal reflexes were slightly decreased, there was an anisocoria, tracheal reflex was preserved. Hemodynamic indexes were stable. EEG investigation showed the low amplitude dominating beta rhythmic activity. Bitemporo-

occipitally were dominated synchronous intermixed spikes and sharp waves. In left parietal and temporal areas appeared the brief episodes of 6Hz sharp wave activity (Fig. 3) (generalized epileptic status). Patient was given 1600mg/daily Depakine and after 8 days from initiation of treatment survived from coma state.

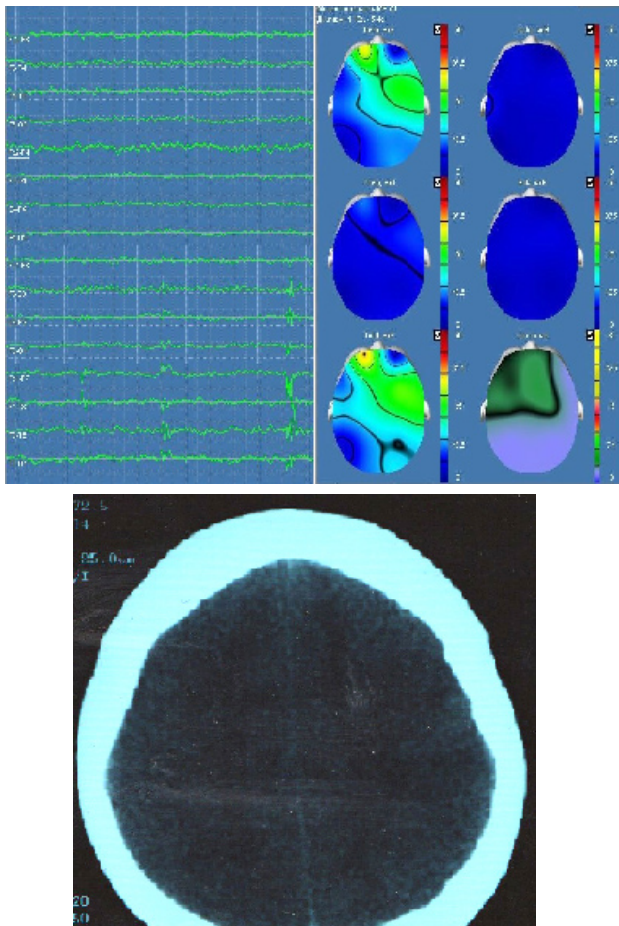


Fig. 3. Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) EEG pattern in a comatose patient with brain traumatic injury of left fronto-temporal region (generalized epileptic status)

**Results and their discussion.** Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) in coma state can be diagnosed by electroencephalography, while EEG investigation is not a routine evaluation of comatose patients. There are many cases when baseline disease is sufficiently severe and complicated to have the causal role in coma development and the presence of NCSE can be easily overlooked. In several patients being in advanced coma stages, the EEG exhibits epileptiform EEG pattern and its prognostic and therapeutic implications still remain to be clarified [7]. In all three cases described above the brain lesion was found in frontal and fronto-temporal areas. Brain visualization did not reveal any serious injury of the brainstem structures and clinical features supported the same. All three patients had the stable hemodynamics and relatively preserved brainstem functions. The EEG was made because of suspicious position of brain lesions, despite the fact that motor

manifestations did not appear in these patients and there were no any ictal episodes in anamnesis. Two of these patients revealed the EEG patterns of complex partial status epilepticus (CPSE) and the third one had the characteristic pattern of generalized NCSE. The dominated EEG rhythms were beta and theta activities and the therapy by different anticonvulsants found to be equally effective. In described patients consciousness according to GCS was not less than 6 point and median delay in coma state after anticonvulsant therapy was  $(8.0 \pm 4.0)$  days. Several authors argue that NCSE EEG patterns might reflect the end stages of a dying brain and it is reasonable to retract from treatment [3]. Probably, decision in this direction depends on prognosis to be made toward the underlying pathology. It might be suggested that the attention should be paid to the brain lesion position, character and size as well as to the rate of coma. Though, even in deep coma stages patients with NCSE might benefit from anticonvulsant treatment.

**Conclusion** Obviously, EEG has to be included in evaluation of comatose patients and in case of NCSE detection anticonvulsant therapy should be started.

## REFERENCES

1. Akman CI. Nonconvulsive status epilepticus and continuous spike and slow wave of sleep in children. *Semin Pediatr Neurol.* 2010; 17(3):155-62.
2. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010; 51(2):177-90.
3. Brenner RP. Is it status? *Epilepsia* 2002; 43 (3):103-13.
4. Kuchta J, Klug N, Ernestus RI. Nonconvulsive status epilepticus as a possible cause of coma in neurosurgical intensive care. *Cent Eur Neurosurg.* 2009; 70(4):176-9.
5. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2008; 12(4):572-86.
6. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, De Lorenzo RJ. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 25;54 (2):340-5.
7. Walker MC. Treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 81:287-97.

## SUMMARY

### NON-CONVULSIVE STATUS EPILEPTICUS IN COMATOSE PATIENTS (CASE REPORTS)

**Khaburzania M., Beridze M.**

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

Non-convulsive status epilepticus (NCSE) is relatively rare, but recognized condition observed in non-epileptic comatose patients. In coma state NCSE may be precipitated by stroke, severe electrolyte disturbance, acute intoxication, infection, traumatic brain injury and etc. All these



critical disorders can cause coma themselves and without clinical EEG investigation it is impossible to attribute impaired consciousness to NCSE, while the condition can be responsive to anticonvulsant medication. The proper and rapid diagnosis of NCSE is challenging, because it can severely impact the patient and often is a treatable and completely reversible state. Case reports describe the state of three comatose patients affected by severe neurological disorders, who were diagnosed as NCSE after EEG investigation. Nor of these patients were noted to have the epileptic seizures and convulsions. The patients were treated with different anticonvulsive medications (Finlepsin, Levetiracetam, Depakin) and fully recovered from coma state. Frequently, physicians could not suspect presence of NCSE in patients with impaired consciousness because of sufficiently complicated underlying illness. Apparently, clinical EEG investigation is useful to be performed in all comatose patients.

**Keywords:** status epilepticus, convulsion, coma, electroencephalography.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОНВУЛЬСИВНЫЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС У КОМАТОЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Хабурзания М.Р., Беридзе М.З.

*Тбилисский государственный университет, Тбилиси, Грузия*

Неконвульсивный эпилептический статус (NCSE) является сравнительно редкой, однако общеизвестной патологией, наблюдаемой у коматозных пациентов, не страдающих эпилепсией. Развитию NCSE у коматозных пациентов может предшествовать инсульт, острый дисбаланс электролитов, тяжелая интоксикация, инфекция, травматическое поражение головного мозга и другие патологические состояния. Вышеуказанные критические заболевания сами по себе могут стать причиной комы и только электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование может подтвердить наличие NCSE. Поскольку NCSE является обратимым состоянием, своевременная диагностика и адекватная терапия являются определяющими звеньями в исходе заболевания.

В статье описываются три случая коматозного состояния, в которых с применением ЭЭГ был поставлен диагноз NCSE. Как в анамнезе, так и в период заболевания у данных больных эпилептических припадков клинически не отмечалось. На фоне лечения различными антиконвульсантами (финлепсин, левитирацетам, депакин) пациенты полностью вышли из коматозного состояния.

Ввиду отсутствия ЭЭГ исследования врачи часто упускают NCSE у коматозных больных и как следствие своевременное начало адекватного лечения, что еще раз подтверждает необходимость проведения ЭЭГ исследования у всех пациентов в коматозном состоянии.

## რეზიუმე

არაკონვულსიური ეპისტატუსი კომატოზურ პაციენტებში (შემთხვევები პრაქტიკიდან)

მ. ხაბურზანია, მ. ბერიძე

*თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო*

არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი (NCSE) შედარებით იშვიათი მდგომარეობაა კომაში მყოფ პაციენტთა შორის, რომლებიც არ არიან ეპილეფსიით დაავადებული. NCSE შესაძლოა განვითარდეს ინსულტის, მწვავე ელექტროლიტურ დისბალანსის, მწვავე ინტოქსიკაციის, ინფექციის, თავის ტრავმული დაზიანებისა და სხვა პათოლოგიის შემდეგ. ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი კრიტიკული მდგომარეობა შესაძლებელია თავად გახდეს კომის მიზეზი. NCSE-ს დიაგნოზი მთლიანად ეყრდნობა ელექტროენცეფალოგრაფიულ (ეეგ) გამოკვლევას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ დროული დიაგნოსტიკა გადაწყვეტ როლს თამაშობს დაავადების პროგრესირების შეჩერებაში, ხოლო ადეკვატური თერაპია მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტის მდგომარეობას.

სტატიაში მოყვანილია მძიმე ნევროლოგიური პათოლოგიის ფონზე განვითარებული კომატოზური მდგომარეობის სამი კლინიკური შემთხვევა, რომლის დროსაც ეეგ კვლევამ დაადასტურა NCSE-ს დიაგნოზი. პაციენტებს არც ანამნეზსა და არც დაავადების განვითარების პროცესში ეპილეფსიური გულყრები არ აღენიშნებოდათ. სხვადასხვა ანტიკონვულსიური საშუალებებით (ფინლეფსინი, ლევიტირაცეტამი, დეპაკინი) მკურნალობის ფონზე სამივე პაციენტი გამოვიდა კომატოზური მდგომარეობიდან.

ხშირად მძიმე პათოლოგიის პირობებში განვითარებულ კომის ფონზე ვერ ხერხდება NCSE-ს დიაგნოსტიკა, ვინაიდან კომატოზური მდგომარეობის მიზეზად ეჭიმება ხშირად ძირითადი დაავადება მიაჩნიათ. აღნიშნული ხელს უშლის ადეკვატური მკურნალობის დროულ დაწყებას და შესაბამისად ამძიმებს დაავადების გამოსავალს. ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, სტატიის ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიათ კომაში მყოფი ყველა პაციენტებისათვის ეეგ კვლევის ჩატარება.

## КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Бжалава Б.Л., Петриашвили Ш.Г., Гурцкая З.Т., Зурабашвили Д.З., Чикадзе Н.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины;  
Клиника Тбилисского государственного медицинского университета им. А. Алашавили;  
Институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия*

Шизофрению называют наихудшим заболеванием, поражающим человека. Она входит в десятку ведущих причин инвалидности [4]. Установлено, что семеро из тысячи взрослого населения, в основном в возрасте от 15-35 лет, заболевают этой болезнью. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) за 2004 год в мире насчитывалось всего 24 миллионов человек, страдающих шизофренией. Риск развития шизофрении более высок у городского населения [3]. Шизофрения с одинаковой частотой встречается среди мужчин и женщин, хотя у мужчин начинается в более раннем возрасте [5,6].

Прогнозируют, что к 2020 году психические расстройства войдут в первую пятерку болезней, ведущих к потере трудоспособности. Психические расстройства являются наиболее дорогостоящими заболеваниями, и расходы на их лечение составляют 1,5% (Великобритания), 2% (Нидерланды, Франция) и 2,5% (США) от общего бюджета здравоохранения страны [7-10].

Несмотря на длительную историю исследования этиологии и патофизиологии болезни, понимания механизма шизофрении не достигнуто [11]. Биологические исследования указывают на влияние состояния иммунной системы в патогенетических и патофизиологических процессах при шизофрении [1].

Ранее было установлено, что при шизофрении в мозге больных людей находятся типичные только для этого заболевания белки. Исследования, проводившиеся коллективом под руководством С. Бан (Sabine Bahn) из Кембриджского университета позволили установить, что биохимические изменения при заболевании шизофренией происходят не только в нервной системе, но и в остальных частях организма. К примеру, такие патологические молекулы ученые смогли обнаружить в красных кровяных тельцах и даже в клетках печени [2].

Это первый случай, когда такие белки были найдены не только в головном мозге, но и в других частях организма. Благодаря этому открытию такие белки можно использовать в качестве биомаркеров шизофрении и при разработке лекарственных препаратов и новых диагностических методик. Иссле-

дования С. Бен и её коллег оказались прорывом в понимании механизмов шизофрении: им удалось доказать, что экспрессия альфа дефензинов значительно увеличена в лизатах Т-лимфоцитов и плазме пациентов с шизофренией. Предполагают, что альфа дефензины могут быть важным ранним индикатором риска развития шизофрении и рекомендуют использовать эти белки как биомаркеры шизофрении [2].

Альфа дефензины - семейство маленьких катионных пептидов (белков) с антибактериальными, противовирусными и иммуномодуляторными способностями, которые представляют основную силу внутреннего иммунитета.  $\alpha$ -дефензины – это цистейн-обогащенные белки катиона (небольшого размера, 15-20 аминокислот). Они структурно представляют собой три бета-слоя, стабильно связанные между собой дисульфидными связями, которые образованы шестью неизменными цистеинами, что критически важно для их антимикробного эффекта. Они входят в состав клеток яички иммунной системы, проникают через мембрану микроба, делают в ней поры, что вызывает вытекание внутреннего содержимого [11,15]. Международная команда ученых предложила новый более объективный метод диагностики шизофрении, позволяющий обнаружить болезнь на ранних стадиях. Тест основан на определении уровня глюкозы в спинномозговой жидкости (ликворе).

Цель исследования – выявить соотношение концентрации  $\alpha$ -дефензина-1 в периферической крови больных шизофренией при острых и хронических формах развития болезни.

**Материал и методы.** Нами обследованы 39 больных шизофренией, проходившие лечение в 2011 г. в Научно-исследовательском институте психиатрии имени М. Асатиани (средний возраст -  $45,33 \pm 1,86$ ), из них 26 мужчин (средний возраст –  $39,41 \pm 2,39$ ) и 13 женщин (средний возраст –  $45,04 \pm 2,44$ ), 27 пациентов с острой формой шизофрении (средний возраст –  $44,88 \pm 2,42$ ) составили I подгруппу, II - 12 пациентов с хронической формой (средний возраст –  $46,33 \pm 2,75$ ). Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев (средний возраст –  $40,03 \pm 2,94$ ). Из них 5 мужчин и 10 женщин (таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных по группам

Группы	Ср. возраст	Пол	
		муж.	жен.
I (n=39)	45,33±3,23	26	13
I подгруппа – острая форма шизофрении (n=27)	44,88±2,42	20	7
II подгруппа - хроническая форма шизофрении (n=12)	46,33±2,75	6	6
II группа – здоровые (n=15)	39,57±2,66	5	10

Концентрации  $\alpha$ -дефензинов в периферической крови изучали иммуноферментным методом. Пациенты включались в исследование после их информированного согласия в соответствии с законодательством Грузии и нормами международной этики (протокол заседания комитета биоэтики ТГМУ №25/100).

Иммуноферментное изучение методом ELISA проводилось в Тбилиском государственном университете им. И. Джавахишвили.

Данные статистически обрабатывались в центре статистического обеспечения SPPS. Метод распределения отличался от нормального распределения. Статистические различия результатов определялись критерием Mann-Whitney.

**Результаты и их обсуждение.** В I группе обнаружена более высокая концентрация  $\alpha$ -дефензина (193,03±45,68), чем во II группе (концентрация приближалась к нулю). В I подгруппе выявлена более высокая концентрация  $\alpha$ -дефензина (210,8±65,13 Pg/ml), в сравнении со II (157,49±45,06 Pg/ml) (таблица 2).

Таблица 2. Показатели концентрации  $\alpha$ -дефензин-1 в исследуемых группах

	I группа	I подгруппа	II подгруппа	II группа
концентрация $\alpha$ -дефензин-1 (Pg/ml)	193,03±45,68	210,8±65,13	157,49±45,06	0.01

Исследование показало статистически достоверно повышенную концентрацию  $\alpha$ -дефензинов у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами. Следует отметить, что это различие настолько очевидно, что можно судить не о количественном, а качественном различии (существование-отсутствие маркера). У здоровых добровольцев концентрация  $\alpha$ -дефензина была близка к нулю. Основываясь на результатах исследования, мы можем рассматривать  $\alpha$ -дефензин как возможный биомаркер шизофрении.

Для ученых-исследователей шизофрении поиск биологических маркеров болезни приравнивается к поиску Святой Чаши Грааля. Подобные маркеры позволяют не только отличить пациентов с шизофренией от больных другими умственными нарушениями, но и выявить возможные подтипы, предположить количество больных в здоровом населении и дать направления новым фармакологическим исследованиям [12].

Доктор С. Венн утверждает, что в головном мозге пациентов с шизофренией нарушен процесс синтеза энергии и ее утилизации, что делает мозговые ячейки более незащищенными от разрушительного эффекта свободных радикалов. Доказано, что  $\alpha$ -дефензины могут вызвать оксидационный стресс [2].

Следует отметить также, что  $\alpha$ -дефензины обнаруживаются не только в головном мозге, но и в различных тканях. Исходя отсюда риск развития различных хронических болезней у пациентов с шизофренией весьма высок. Увеличенная концентрация указанных белков в различных тканях организма пациентов с шизофренией может быть причиной высокого риска вероятности развития сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Средняя продолжительность жизни больных шизофренией на 10-12 лет меньше, чем у здоровых лиц, что обусловлено высоким риском суицида и проблемами со здоровьем. При шизофрении часто обнаруживаются сердечно-сосудистые заболевания. За последние годы в США отмечена тенденция уменьшения сердечно-сосудистых болезней благодаря высокой эффективности мероприятий, проводимых органами здравоохранения по своевременной превенции болезни, однако это не распространяется на пациентов с шизофренией [8,13].

До недавнего времени исследователи и клиницисты считали, что высокий показатель сердечно-сосудистых и других болезней у пациентов с шизофренией ассоциируется только с их психическими проблемами, условиями жизни (социальные условия низкого уровня, неадекватное отношение к болезни и т.д.). Накопив-

шиеся на сегодняшний день знания породили вопросы другого рода. Высокая вероятность хронических болезней у этих пациентов не может не зависеть от вышеупомянутых факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова Л.В., Кушнер С.Г., Васильева Е.Ф., Бурбаева О.А., Морозова М.А. Изменения иммунологического профиля больных шизофренией в процессе лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2004; 4: 39-45
2. Bahn S., Guest P. Biomarkers of Neurological and Psychiatric Disease. Elsevier Science; 2011; 11: 470.
3. Castle D, Sham P, Murray R.. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. Schizophrenia Research. 1998; 33:179-183.
4. Day R, Nielsen JA, Korten A, Ernberg G, Dube KC, Gebhart J, Jablensky A, Leon C, Marsella A, Olatawura M. et al. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. Culture, Medicine and Psychiatry 1987; 11(2): 123-205.
5. Hafner H, Maurer K, Loffler W, et al. The epidemiology of early schizophrenia: Influence of age and gender on onset and early course. The British Journal of Psychiatry 1994;164:29-38.
6. Keshavan M., Tandon R., Boutros N., Nasrallah H., Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. Schizophr. Res. 2008; 106: 89-107.
7. Lindström E, Eberhard J, Neovius M, Levander S. Costs of schizophrenia during 5 years. Acta Psychiatr Scand Suppl 2007; 116 (435): 33-40.
8. Prikryl R, Mikl M, Prikrylova Kucerová H, Ustohal L, Kaspárek T, Mareček R, Vrzalova M, Ceskova E, Vanicek J. Does repetitive transcranial magnetic stimulation have a positive effect on working memory and neuronal activation in treatment of negative symptoms of schizophrenia? Neuro Endocrinol Lett. 2012; 33(1): 90-97.
9. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15 (4): 399-409;
10. "Schizophrenia". World Health Organization. 2011. [http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/). Retrieved February 27, 2011;
11. Tandon, R., Keshavan M., Nasrallah H., Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. Part 1: Overview. Schizophr. Res. 2008; 100: 4-19.
12. Tomczak P Religiousness of patients with diagnosis of schizophrenia. Wide-ranging studies. Psychiatr Pol. 2006; 40(5):885-99.
13. Valevski A, Gilat Y, Olfson M, Benaroya-Milshtein N, Weizman A. Antipsychotic monotherapy and adjuvant psychotropic therapies in schizophrenia patients: effect on time to readmission. Int Clin Psychopharmacol. 2012; 27(3):159-64.
14. World Health Organisation. The global burden of disease. 2004 update. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html). Accessed 06/09/11;
15. Yokoyama S, Kato K, Koba A, Minami Y, Watanabe K, Yagi F. Purification, characterization, and sequencing of antimicrobial peptides, Cy-AMP1, Cy-AMP2, and Cy-AMP3, from the Cycad (*Cycas revoluta*) seeds.. Peptides. 2008; 29(12): 2110-7.

## SUMMARY

### ALPHA-DEPHENZINE CONCENTRATION IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA

**Bzhalava B., Petriashvili Sh., Gurtzkaia Z.,  
Zurabashvili D., Chikadze N.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine - Private Therapy Unit;  
A. Aladashvili University Clinic; M. Asatiani Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia*

Over the past few decades the search for predisposed biological markers has become the course of most priority in scientific psychiatry. Research goal was to reveal the association of alpha-dephenzine concentration in peripheral blood with the disease existence and its progressing (acute and chronic forms) in patients with schizophrenia.

In-patients diagnosed with schizophrenia have been investigated (av. age - 45.33±1.86), among them 26 males (av. age - 39.41±1.86) and 13 females (av. age - 45.04±2.44). 27 patients with acute form of schizophrenia (av. age - 44.88±2.42), 12 patients with a chronic form (av. age - 46.33±2.75). 15 healthy volunteers have been investigat-

ed as well (av. age - 40.03±2.94), 5 males and 10 females among them. The study of alpha-dephenzine concentration by the immunoenzyme method has been implied in the investigation. Research studies revealed statistically valid increased concentration of alpha-dephenzine in patients diagnosed with schizophrenia comparing with healthy volunteers. The difference was so evident that qualitative difference (marker existence-nonexistence) would rather be considered than quantitative one. Relying on the results of studies we can estimate alpha-dephenzines as possible biomarkers of schizophrenia.

**Keywords:** alpha-dephenzine, schizophrenia.

РЕЗЮМЕ

КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Бжалава Б.Л., Петриашвили Ш.Г., Гурцкая З.Т., Зурабашвили Д.З., Чикадзе Н.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины;  
Клиника Тбилисского государственного медицинского университета им. А. Аладашвили;  
Институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия*

За последние несколько десятилетий поиск биологических маркеров предрасположенности к шизофрении стал приоритетным направлением научной психиатрии.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между концентрацией  $\alpha$ -дефензинов в периферической крови и развитием шизофрении.

Обследованы 39 больных шизофренией, проходивших лечение в 2011 году в Научно-исследовательском институте психиатрии имени М. Асатиани (средний возраст - 45,33±1,86), из них 26 мужчин (средний возраст - 39,41±2,39) и 13 женщин (средний возраст - 45,04±2,44). 27 пациентов с острой формой шизофрении (средний возраст - 44,88±2,42) составили I под-

группу и 12 пациентов с хронической формой (средний возраст - 46,33±2,75) - II подгруппу. 15 здоровых добровольцев составили контрольную группу (средний возраст - 40,03±2,94), из них 5 мужчин и 10 женщин.

Исследование заключалось в изучении концентрации альфа-дефензина в крови иммуноферментным методом. Проведенные нами исследования выявили статистически достоверно увеличенную концентрацию альфа-дефензинов у пациентов с шизофренией в сравнении со здоровыми добровольцами. Различие было настолько очевидным, что можно судить не только о количественном, но и качественном различии (отсутствие-наличие маркера). Основываясь на результатах исследования, мы можем рассматривать  $\alpha$ -дефензин как возможный биомаркер шизофрении.

რეზიუმე

ალფა-დეფენზინების კონცენტრაცია შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში

ბ. ბჟალავა, შ. პეტრიაშვილი, ზ. ღურწყაია, დ. ზურაბაშვილი, ნ. ჭიკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი - კერძო თერაპიის მიმართულება; ა. ალადაშვილის სახელობის საუნივერსიტეტო კლინიკა; მ. ასათიანის სახ. ფსიქიატრიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში შიზოფრენიისადმი წინასწარგანწყობის ბიოლოგიური მარკერების ძიება სამეცნიერო ფსიქიატრიის დარგის ერთერთი პრიორიტეტული მიმართულებაა. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტების პერიფერიულ სისხლში  $\alpha$ -დეფენზინ 1 კონცენტრაციის კავშირის გამოვლენა დაავადების არსებობასთან და მის მიმდინარეობასთან (მწვავე და ქრონიკული ფორმები).

გამოკვლეულ იქნა 39 შიზოფრენიით დაავადებული პაციენტი, რომლებიც გადიოდნენ სტაციონარულ მკურნალობას. (საშუალო ასაკი - 45,33±1,86 წ.). მათ შორის 26 მამაკაცი (საშუალო ასაკი - 39,41±2,39 წ.). და 13 ქალი (საშუალო ასაკი - 45,04±2,44 წ.). შიზოფრენიის მწვავე ფორმა აღენიშნებოდა 27 პაციენტს (საშუალო ასაკი - 44,88±2,42 წ.). ხოლო ქრონიკული - 12 პაციენტს (საშუალო

ასაკი - 46,33±2,75 წ.). 15 ჯანმრთელმა მოხალისემ (საშუალო ასაკი - 40,03±2,94 წ.) შეადგინა საკონტროლო ჯგუფი, მათ შორის 5 მამაკაცი იყო და 10 ქალი.

კვლევა გულისხმობდა პერიფერიულ სისხლში  $\alpha$ -დეფენზინების კონცენტრაციის შესწავლას იმუნოფერმენტული მეთოდით. ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა შიზოფრენიით დაავადებულ პაციენტებში  $\alpha$ -დეფენზინების სტატისტიკურად სარწმუნო გაზრდილი კონცენტრაცია, ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით, აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ეს განსხვავება იმდენად თვალსაჩინო იყო, რომ შესაძლებელს ხდის თვისობრივ განსხვავებაზე ვარაუდს (მარკერის არსებობა-არარსებობა), ანუ კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შესაძლებელია საუბარი  $\alpha$ -დეფენზინებზე, როგორც შიზოფრენიის შესაძლო ბიომარკერებზე.

## DISTRIBUTION AND IMPACT OF ERYTHROCYTE LEWIS-SYSTEM ANTIGENS ON PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASES IN THE WEST OF GEORGIA

Abesadze N., Betaneli M., Bukia T., Kharabadze M.

Z. Tskhakaia West Georgian National Centre of Interventional Medicine

Diseases caused by the failure of the blood circulatory system are still crucial at present. According to World Health Organization Statistics 2009, 17,1 million (29%) people die of cardiovascular diseases in the world; 7,2 million of these deaths are caused by ischemic heart diseases(IHD) and 5,7 million of deaths are caused by stroke. Apparently, 82% of those dying are in low - and middle-income countries [5].

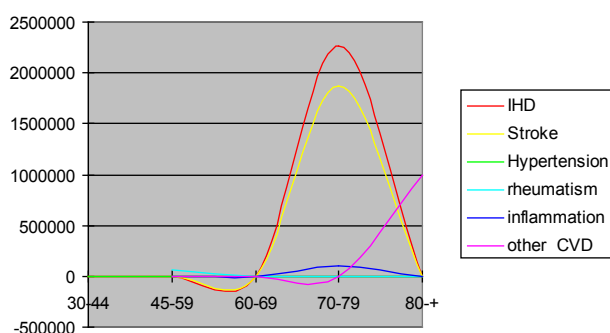


Fig. 1. Cardiovascular disease death rates by age. World data 2009

Georgia has a high rate of cardiovascular diseases. In accordance with International Classification (2009) cardiovascular diseases are cause 54% of death and malignant tumor causes 11% of death in Georgia.

The study of the causes of the blood circulatory system failure and the detection of the risk factors will help us to reveal the diseases and prevent pathological conditions. These factors will decrease the number of the disease and the mortality rate (given above).

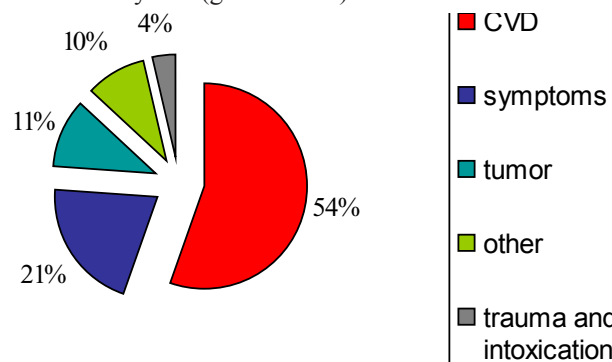


Fig. 2. Major reasons for mortality in Georgia 2009

The aim of our research is to reveal and find out extra risk factors of blood circulatory system failure, that is so important to prevent and treat the diseases caused by it (circulatory failure) Ischemic heart diseases (IHD) are known to be multifactorial: dyslipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, obesity, hypodynamia (correctional factors) hereditary anamnesis, age, sex (non-correctional factors) are important in their pathogenesis.

Table 1. IHD risk factors. Each risk factor is suited to the rest index ( $P < 0,001$ ).  
LDL - low density lipoprotein. HDL- high density lipoprotein

risk factor	relationship risk factors	95% confidence interval
diabetes	2.44	2.06-2.89
LDL greater-than 130	1.66	1.44-1.91
smoking	1.58	1.37-1.82
age (women ) over 55	1.53	1.19-1.96
arterial hypertension	1.51	1.31-1.73
HDL less than 40	1.50	1.31-1.72
burdened familial history	1.45	1.25-1.67
age (man ) over 55	1.41	1.21-1.66

On the basis of Celera (Alameda, California, USA) corporation survey 2007, IHD genetic risks have been defined for each individual. Findings are based on the research of Lance A. Bare et al. and suggest that polymorphism of 5 genes (KIF6, MYH15, PALLD, SNX19, VAMP8 ) are connected to not so low risks of IHD. 4 % of surveyed people revealed high risks of the development of IHD [1].

In the 1990s scientists focused on erythrocyte antigen -Lewis, later it has been considered as non-correctional

risk factor of IHD. In fact, Lewis-system is an erythrocyte antigen, but they do not synthesize erythrocyte or its precursor cells, but are adsorbed on erythrocytes from plasma [7]. Lewis-system antigen is the product of FUT3 gene and is located on the short arm of chromosome 19(19 p 13.3) Three main phenotypes:  $Le^{a-b}$ ,  $Le^{a+b}$ ,  $Le^{a-b+}$ ; are easily detectable, but phenotype  $Le^{a+b+}$  is not so frequent; 72% of the population of Europe have phenotype  $Le^{a-b+}$  and 22% of the Europeans have -  $Le^{a+b}$  and 6% of them have  $Le^{a-b}$ . As for the Scandinavian

countries and Great Britain, 10% of the population have this kind of phenotype.

Hein H at all. (1992) figured out that Le<sup>a-b</sup> phenotype is associated with ischemic heart diseases. According to Heine's studies, men with Le<sup>a-b</sup> phenotype have a higher body mass index, higher frequency of diabetes, hyper-

tension, higher serum triglyceride concentration and low index of high density lipoproteins [3]. Chaudhary R. at all. showed that, compared with other phenotypes, men with the Lewis blood group phenotype Le<sup>a-b</sup> have a twofold higher prevalence of ischemic heart disease and a threefold higher incidence of fatal ischemic heart disease [2].

Table 2. Lewis antigen phenotype distribution in different countries and regions

Country (region)	Lewis antigen phenotype (%)			
	Le <sup>a-b</sup>	Le <sup>a+b</sup>	Le <sup>a-b+</sup>	Le <sup>a+b+</sup>
West Europe (Rase R.R., 1975)	6	22	72	0
Polynesia (Henry S.M. et al., 1988)	20	40	12	26
Islands of the Pacific Ocean (Iim E., 1991)	25	34	19-24	20-25
Greece (Kremastinou I.et.al., 1996)	1-3	16-27	71-83	<1
Novokuznesky (Gorbadovsky Y. A., 1996)	23-24	9-10	65-66	1
St. Petersburg (Chepel Ph.I.,2002)	19.8	5.2	71.9	3.1

At present, scientists are trying to find out; if geographical, ethnographic and ecological factors have any effects on the mutation of Lewis genetic locus alleles; and whether these mutations can cause the distribution of the phenotype among different population [4].

**Material and methods.** We aimed at revealing the cases of Lewis System Antigens Phenotype in West Georgia and Setting the connection between antigens expressivness and IHD. Therefore, we have phenotypically tested 393 people (236 healthy donors ;average age - 42±7,5 an 157 patients ill with ischemic heart diseases; average age - 62,5±7,5).

We were doing the research via agglutination method and specific monoclonal antigens: Anti-Le<sup>a</sup>; Anti-Le<sup>b</sup> were used (BioClone, Ortho- Clinical Diagnostics, Johnson&Johnson). Body mass index was calculated according to the formula: body mass index (BMI) was calculated as weight in kg divided by height in m<sup>2</sup>; lipids were measured in blood serum on automatic biochemical analyser VITROS 350 (Ortho- Clinical Diagnostics, johnson&johnson). Results were statistically studied by means of variational statistics methods, t-Student criteria and correlation analysis (Statgraphics).

**Results and their discussion.** In accordance with the findings, the number of Lewis -antigens among healthy population is 46,6% (110 ±±4,8(p<0.05)) with Le<sup>a-b+</sup> phenotype;30,9% with Le<sup>a-b</sup> phenotype(73±2,9 (p<0.03)); 19% with Le<sup>a+b</sup> phenotype-(47±1,7(p<0.03)) Only 2,6% cases of phenotype Le<sup>a+b+</sup> 6±0,2 (p<0.02)),were revealed among healthy population. As for the patients with ischemic heart diseases we got the following results: 41%

cases of Le<sup>a-b</sup> phenotype (65±3,9(p<0.05)); 32,8%- Le<sup>a+b</sup> (51±3,2(p<0.03));21.1%- Le<sup>a+b+</sup> phenotype 33±2,9(p<0.03) and 5,6%-Le<sup>a+b+</sup> phenotype (8±1,2(p<0.02)

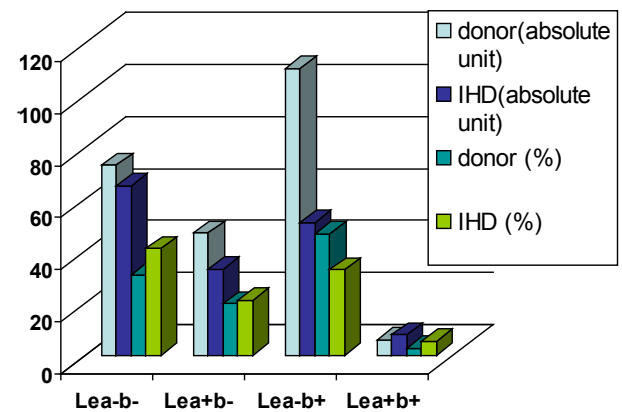


Fig. 3. Frequency of Lewis-antigen phenotype distribution in the west part of Georgia

On the whole, in the West Georgia the most frequent phenotype is Le<sup>a-b+</sup> among healthy population and Le<sup>a-b</sup> phenotype among people with ischemic heart diseases.

Research was carried out in a control group according to Lewis antigen phenotype. People were separated in two groups; I group -healthy people with Le<sup>a-b</sup> phenotype and II group -healthy people with Le<sup>a-b+</sup> and Le<sup>a+b</sup> phenotypes.

On the basis of the research we concluded that people in the first group (with Le<sup>a-b</sup> phenotype) had a high BMI, arterial hypertension and lower indexes of high density lipoprotein and triglyceride than the people in the second

group(with Le<sup>a-b+</sup> and Le<sup>a+b-</sup> phenotypes. These kinds of changes(characterised to the people with Le<sup>a-b-</sup> phenotype)

are associated with a high risk of ischemic diseases and atherosclerosis.

Table 3. Findings of two control groups with different kinds of phenotypes

Variable	Le (a- b-) (n=73)	Le (a+b-)/ Le (a- b+) (n=157)
<b>Serum lipids</b>		
LDL cholesterol (mmol/L)	4.49 (1.01)	4.44 (1.00)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.32 (0.36)	1.36 (0.35)
Triglyceride (mmol/l)	1.52 (1.22)	1.65 (0.84)
<b>Clinical/paraclinical variables</b>		
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.1 (3.5)	25.6 (3.3)
Systolic blood pressure (mm Hg)	120 (15)	121 (17)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	72 (11)	73 (12)
Hypertension (n(%))	9 (13)	17 (11)
<b>ECG changes</b>		
High amplitude R wave (n(%))	4 (6)	6 (4)
ST depression (n(%))	3 (5)	6 (4)
T wave abnormalities (n(%))	6 (8)	13 (8)
<b>Sociodemographic factors</b>		
Low social class (n(%))	37 (52)	78 (50)
Age (yers)	42 (7,5)	42 (7,5)

To sum up, people with Le<sup>a-b-</sup> phenotype have a high risk of ischemic heart disease. In accordance with the findings, Lewis phenotype research can be carried out to detect IHD and other diseases as well (hypertension, ischemic insult and insulin-dependent diabetes mellitus).

## REFERENCES

1. Bare LA, Morrison AC, Rowland CM, Shiffman D, Luke MM, Iakoubova OA, Kane JP, Malloy MJ, Ellis SG, Pankow JS, Willerson JT, Devlin JJ, Boerwinkle E. Five common gene variants identify elevated genetic risk for coronary heart disease. *Genet Med.* 2007; 9(10):682-9.
2. Chaudhary R, Shukla JS. Association of Lewis blood group with ischemic heart disease. *Indian J Med Res* 1999;109: 103-4.
3. Hein HO, Suadicani P, Sørensen H, et al. Alcohol consumption, Lewis phenotypes, and risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1986; 32-51.
4. Henry S, Oriol R, Samuelsson B. Lewis histo-blood group system and associated secretory phenotypes. *Vox Sang* 1995;69:166-82.
5. Informational Flyers #317 January 2011 WHO (World Health Organization).
6. National Centre for Disease Control and Public Health 2009. *Statistical Yearbooks 2009.*
7. Pittiglio DH. Genetics and biochemistry of A, B, H and Lewis antigens. In : Wallace ME, Gibbs FL, eds. *Blood group systems: ABH and Lewis.* Arlington V: American Association of Blood Banks 1986; 32-5.

## SUMMARY

### DISTRIBUTION AND IMPACT OF ERYTHROCYTE LEWIS-SYSTEM ANTIGENS ON PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASES IN THE WEST OF GEORGIA

Abesadze N., Betaneli M., Bukia T., Kharabadze M.

Z. Tskhakaia West Georgian National Centre of Interventional Medicine

The aim of the research is to reveal the cases of Lewis System Antigens Phenotype in West Georgia and setting the connection between antigens expressiveness and IHD. Therefore, we have phenotypically tested 393 people (236 healthy donors; average age 42±7,5 and 157 patients ill with ischemic heart diseases; average age 62,5±7,5).

In accordance with the findings, the number of Lewis -antigens among healthy population is 46,6% (110 ±4,8; p<0.05) with Le<sup>a-b+</sup> phenotype; 30,9% - with Le<sup>a-b-</sup> phenotype(73±2,9; p<0.03); 19% - with Le<sup>a+b-</sup> phenotype-(47±1,7; p<0.03) Only 2,6% cases of phenotype Le<sup>a+b+</sup> (6±0,2; p<0.02), were revealed among healthy population. As for the patients with ischemic heart diseases we got the following results: 41% cases of Le<sup>a-b-</sup> phenotype (65±3,9; p<0.05); 32,8% - Le<sup>a-b+</sup> (51±3,2; p<0.03); 21,1% - Le<sup>a+b-</sup> phenotype 33±2,9; p<0.03) and 5,6% - Le<sup>a+b+</sup> phenotype (8±1,2; p<0.02).

On the whole, in the West Georgia the most frequent pheno-



type is  $Le^{a-b+}$  among healthy population and  $Le^{a-b}$  phenotype among people with ischemic heart diseases.

Research was carried out in a control group according to Lewis antigen phenotype. People were separated in two groups; I group - healthy people with  $Le^{a-b}$  phenotype and II group - healthy people with  $Le^{a-b+}$  and  $Le^{a+b}$  phenotypes.

On the basis of the research we concluded that people in the first group (with  $Le^{a-b}$  phenotype) had a high BMI, arterial hypertension and lower indexes of high density lipoprotein and triglyceride than the people in the second group (with  $Le^{a-b+}$  and  $Le^{a+b}$  phenotypes). These kinds of changes (characterised to the people with  $Le^{a-b}$  phenotype) are associated with a high risk of ischemic diseases and atherosclerosis.

To sum up, people with  $Le^{a-b}$  phenotype have a high risk of ischemic heart disease. In accordance with the findings, Lewis phenotype research can be carried out to detect IHD and other diseases as well (hypertension, ischemic insult and insulin-dependent diabetes mellitus).

**Keywords:** ischemic diseases, Lewis System Antigens Phenotype.

## РЕЗЮМЕ

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ LEWIS У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ

Абесадзе Н.Г., Бетанели М.А., Букиа Т.Ш., Харабдзе М.Б.

*Национальный центр интервенционной медицины Западной Грузии им. акад. З. Цхакаия*

Предметом исследования являлось изучение частоты фенотипа антигена системы Lewis среди жителей Западной Грузии и выявление связи между экспрессией антигена и развитием ишемической болезни сердца (ИБС). С этой целью фенотипирование антигенов системы Lewis было проведено у 393 лиц (здоровых доноров крови - 236, средний возраст  $42 \pm 7,5$  лет) и с ИБС - 157 пациентов (средний возраст -  $62,5 \pm 7,5$  лет). Выявлено, что частота распространения Lewis антигена среди здоровой популяции составила 46,6% ( $11,0 \pm 4,8$ ;  $p < 0,05$ ) с фенотипом  $Le^{a-b+}$ ; 30,9% ( $73 \pm 2,9$ ;  $p < 0,03$ ) - с фенотипом  $Le^{a-b}$ ; 19,9% ( $47,0 \pm 1,7$ ;  $p < 0,05$ ) - с фенотипом  $Le^{a+b}$ . У здоровых лиц выявлены реже всего фенотип  $Le^{a+b+}$  - 2,6% ( $6 \pm 0,2$ ;  $p < 0,02$ ), у пациентов с ИБС - в 41% ( $65 \pm 3,9$ ;  $p < 0,05$ ) случаев фенотип  $Le^{a-b}$ ; 32,8% ( $51 \pm 3,2$ ;  $p < 0,03$ ) - фенотип  $Le^{a-b+}$ ; 21,1% ( $33 \pm 2,9$ ;  $p < 0,03$ ) - фенотип  $Le^{a+b}$  и в 5,6% случаев ( $8 \pm 1,2$ ;  $p < 0,02$ ) - фенотип  $Le^{a+b+}$ .

Таким образом, в Западной Грузии среди здоровых лиц превалирует фенотип  $Le^{a-b+}$ , а среди больных ИБС - фенотип  $Le^{a-b}$ . Исследование проведено в контрольной группе по фенотипам Lewis антигена. Были выделены 2 группы: I - практически здоровые лица с фенотипом  $Le^{a-b}$  и II - практически здоровые лица с фенотипом  $Le^{a-b+}$  и  $Le^{a+b}$ . В результате исследования установлено, что для I группы (фенотипом  $Le^{a-b}$ ) характерны высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, более низкий показатель высокоплотных липопротеинов и триглицеридов по сравнению со II группой (фенотипы  $Le^{a-b+}$  и  $Le^{a+b}$ ). Следовательно, у лиц с фенотипом  $Le^{a-b}$  выявлена склонность к в атеросклеротическим изменениям и к развитию ИБС.

Таким образом, исследование выявило, что лица с фенотипом  $Le^{a-b}$  принадлежат к высокой риск-группе развития ИБС. Согласно полученным данным, возможно использовать исследованные Lewis-фенотипа для выявления риск-факторов развития ИБС а также других заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, инсулинозависимый сахарный диабет и др.).

## რეზიუმე

ერთორციტული Lewis-სისტემის ანტიგენების გავრცელება და გავლენა გულის იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებში დასავლეთ საქართველოს პოპულაციაში

ნ. აბესაძე, მ. ბეთანელი, თ. ბუკია, მ. ხარაბაძე

აკად. დ. ცხაკაიას სახ. დასავლეთ საქართველოს ინტერვენციული მედიცინის ეროვნული ცენტრი

კვლევის საგანს წარმოადგენდა დასავლეთ საქართველოს მოსახლეობაში Lewis-სისტემის ანტიგენის ფენოტიპის გამოვლენის სიხშირის შესწავლა და ამ ანტიგენის ექსპრესიასა და გიდ-ს განვითარებას შორის კავშირის დადგენა. ამ მიზნით Lewis-სისტემის ანტიგენებზე ფენოტიპირება ჩატარდა 393 საკვლევ პირს (სისხლის ჯამრთელ დონორს - 236 და გულის იშემიური დაავადებით (გიდ) - 157 პაციენტს).

გამოკვლევამ აჩვენა, რომ Lewis-ანტიგენის გავრცელების სიხშირე ჯანმრთელ პოპულაციაში შეადგენს 46,6%  $Le^{a-b+}$  ფენოტიპით, 30,9%  $Le^{a-b}$  ფენოტიპით, 19,9%  $Le^{a+b}$  ფენოტიპით. გიდ-ს მქონე პაციენტებში შემთხვევათა 41% აღინიშნება  $Le^{a-b}$  ფენოტიპი, 32,8%  $Le^{a-b+}$  ფენოტიპი, 21,1% -  $Le^{a+b}$  ფენოტიპი და 5,6% -  $Le^{a+b+}$  ფენოტიპი. დადგინდა, რომ  $Le^{a-b}$  ფენოტიპის მქონე ჯამრთელი პირებისთვის დამახასიათებელია: სხეულის მასის მაღალი ინდექსი, არტერიული ჰიპერტენზია, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების და ტრიგლიცერიდების უფრო დაბალი მანველებები, ვიდრე  $Le^{a-b+}$  და

Le<sup>a+b</sup>- ფენოტიპის მქონე პირებისთვის. შესაბამისად აღნიშნული დარღვევები Le<sup>a+b</sup>- ფენოტიპის მქონე პირებში ქმნის ათეროსკლეროზული ცვლილებებისკენ მიდრეკილებას და გიდ-ს განვითარების რისკს.

ამრიგად, სხვადასხვა Lewis-ფენოტიპის მქონე პრაქტიკულად ჯამრთელი პირების გამოკვლევამ

ცხადყო, რომ პირები Le<sup>a+b</sup>- ფენოტიპით მიეკუთვნებიან გიდ-მაღალ რისკ ჯგუფს. მიღებული მონაცემების მიხედვით Lewis-ფენოტიპის კვლევის გამოყენება შესაძლებელია, როგორც გიდ-ს ასევე სხვა დაავადებების (ჰიპერტონული დაავადება, იშემიური ინსულტი, ინსულინდამოუკიდებელი შაქრიანი დიაბეტი) განვითარების რისკ-ფაქტორის გამოსავლენად.

---

## THE ROLE OF INTERLEUKIN-10 IN PATIENTS WITH HCV INFECTION

Mikadze I., Vashakidze E.

*Tbilisi State Medical University, Department of Infection Disease, Georgia*

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major global health problem, affecting more than 170 million people worldwide. Hepatitis C virus can establish persistent hepatic infections that cause chronic inflammatory liver disease and liver failure or hepatocellular carcinoma. The long-term complications of liver failure, as a result of chronic HCV infection, are worldwide the most common causes for liver transplantation. At present, no vaccine to prevent persistent HCV infection is available. The standard treatment for chronic HCV infection is pegylated IFN- $\alpha$  plus ribavirin. This combination therapy has many adverse effects, and a sustained viral response is only observed in about 50% of HCV genotype 1 infected patients. Thus, improved therapies are urgently needed [3].

It is currently not clear why a fraction of patients develop persistent infections but others clear the virus completely during the acute infection. Chronic hepatitis C virus (HCV) infection follows a variable disease course. While some patients progress to significant fibrosis, cirrhosis or hepatocellular carcinoma after a rather short period of infection, others develop only minimal fibrosis after many years of infection. Factors described to be contributors to an accelerated fibrosis progression are age, duration of disease, gender, alcohol-related liver disease. In addition to viral and environmental factors, host genetic factors are supposed to influence the natural course, fibrosis progression and treatment outcome in chronic HCV infection. For instance, the strong effect of gender on fibrosis development and response to the therapy argues in favour of underlying genetic factors. However, the role of genetic alterations in this respect is still poorly understood. In recent years, a few

genetic variants in pro-inflammatory (e.g. MCP1, CCR5, IL-10) genes have been associated with the progression of fibrosis in chronically HCV infected patients. Cytokines have been to play an important role in the pathogenesis, progression, and treatment outcome of HCV infection [6]. Cytokines constitute a complex network of molecules involved in the regulation of the inflammatory response and the homeostasis of organ functions. Moreover, cytokines coordinate physiologic and pathologic processes going on in the liver, such as liver growth and regeneration, inflammatory processes including viral liver disease, liver fibrosis and cirrhosis. Liver growth and regeneration are regulated by several cytokines. The cell-mediated immune response plays a central role in hepatocellular necrosis and in the immunopathogenic mechanisms involved in viral clearance and persistence in liver disease of viral etiology. Because the control of cytokine production is highly complex and the effects of cytokines are widespread throughout multiple regulatory networks, it would seem that screening for multiple biomarkers could best clarify the immunopathogenesis of the disease and predict responses to antiviral therapy [7].

A considerable amount of interest in the anti-inflammatory role of IL-10 in systemic inflammatory responses has stemmed from its ability to induce monocyte deactivation in *in vivo* and *in vitro* studies. Experimental models of endotoxaemia and human studies of sepsis have documented a biphasic response to IL-10 secretion, where an early rise is paralleled by release of pro-inflammatory mediators. The second peak in IL-10 occurs in the later stage of endotoxaemia and is associated with monocyte deactivation and poor outcome [9].

IL-10 is a pleiotropic cytokine with well characterized anti-inflammatory and immunosuppressive properties, produced by activated T cells, B cells, monocytes, and keratinocytes. The IL-10 gene is divided into five exons and located on chromosome 1. It can inhibit the production of a number of cytokines, including IL-2, IL-3, INF- $\gamma$ , GM-CSF, and TNF and belongs to the category of a Th2 cytokine. In acute HCV infection, production of type 1 cytokines by peripheral blood CD4 T cells in response to viral antigens appears to correlate with self-limited infection, detectable type 2 cytokine responses seen with the development of chronic infection. Similarly, chronic HCV infection is marked by elevated type 2 and suppressed type 1 cytokine responses in PBMC [1].

Since IL-10 is an important immunomodulatory cytokine that suppress Th1 type adaptive immunity, in this study we investigated the level of IL-10 among patients with HCV infection.

**Material and methods.** This is a retrospective, cross-sectional study performed with data from research center of the Infectious diseases, Aids and Clinical Immunology. We included 130 patients with hepatitis C aged 18 to 78 in this study. We based diagnosis of hepatitis C on following criteria: presence of serum HCV antibodies (ELISA-3) and/or detectable viral RNA (PCR); investigation of ALT,

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

*Cytokine analysis*

All collected samples were immediately stored at -20°C and remained in storage until analyzed for IL-10 using specific cytokine Immunoassay ELISA kit (Quantikine; Research & Diagnosis systems).

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

**Results and their discussion.** Detection of IL-10 serum level in patients with HCV infection and controls. The personal and clinical characteristics of HCV hepatitis cases are shown in table 1 and IL-10 serum level is shown in table 2.

Table 1. Personal and clinical characteristics of HCV hepatitis cases

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

Table 2. Interleukin 10 in HCV patients cases and controls

	IL-10 pg/ml	
	Range	Mean± SD
Acute hepatitis	20 – 25.5	22.9±1.8
Chronic hepatitis	25 – 29	26.9±1.25
Cirrhosis:		
Child A stage	29 – 36.5	32.9±2.57
Child B stage	36 – 50	44.06±4.25
Child C stage	50 – 80	65±7.9
Normal controls	5 – 10	6.5 ± 1.7
p value <sup>1</sup>		<0.001

As shown in table 1 the serum from all patients with HCV infection has a higher level of IL-10 than healthy control, which was not associated with HCV genotype. The serum concentration of IL-10 in patients with liver cirrhosis infection (A stage 32.9±2.57; B stage 44.06±4.25; C stage 65±7.9) is higher than in chronic HCV patients (29.9±1.25) and in patients with acute HCV infection (22.9±1.8), p<0.001.

Worldwide, chronic HCV infection causes major health problems. Currently, the underlying mechanisms for the chronicity of HCV infection are still not fully understood. Besides mutational escape, HCV is generally believed to be able to induce immune suppressive mechanisms to evade from host immunity, such as the induction of IL-10 production [8].

The cytokine interleukin-10 (IL-10) inhibits pro-inflammatory responses by strongly suppressing a broad spectrum of activities of the innate immune system, which indirectly affects adaptive immunity. As a consequence of the IL-10 mediated suppression, IL-10 may prevent immunopathology, whereas it creates favorable conditions for the persistence of pathogens. IL-10 can be produced by a wide variety of cells.

IL-10 is a cytokine produced by activated T cells, B cells, monocytes, and keratinocytes and has pleiotropic effects on a number of different cell types. In general it is regarded as a suppressor of immune responses because it inhibits the secretion of pro-inflammatory and antiviral cytokines such as TNF- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). In addition IL-10 inhibits the development and activation of CD4+ T-helper lymphocytes with a Th1 (IFN $\gamma$ -secreting) phenotype [2].

IL-10 has been suggested as one of the mechanisms that favor the development of chronic HCV infection. Indeed, a higher level of IL-10 was found in our patients with chronic HCV infection. The serum concentration of IL-10 in patients with liver cirrhosis infection (A stage 32.9±2.57; B stage 44.06±4.25; C stage 65±7.9) is higher than in chronic HCV patients (29.9±1.25) and in patients with acute HCV infection.

IL-10 is an important immunoregulatory cytokine and its main biological functions seem to be the limitation and termination of inflammatory responses and the regulation of differentiation and proliferation of T cells, B cells, natural killer cells, antigen-presenting cells, mast cells and granulocytes. Moreover, IL-10 promotes the development of a type 2 cytokine pattern by inhibiting IFN- $\gamma$  production [4].

In conclusion, this study suggests that serum concentration of IL-10 was elevated in all groups. The serum concentration of IL-10 in patients with liver cirrhosis infection is higher than in chronic HCV patients and in patients with acute HCV infection. Thus, disease progression due to HCV infection is associated with increase of circulating Th2 cytokine (IL-10). Persistent infection upsets the balance between immunostimulatory and inhibitory cytokines, which can prolong inflammation and lead to necrosis and fibrosis.

These data suggests that dysregulation of T-helper cytokine production with predominant Th2 response may play an important role in immunopathogenesis of hepatitis C and excess secretion of IL-10 is likely to inhibit immunological responses which favour viral elimination such as Th1 T-helper lymphocyte responses and the secretion of pro-inflammatory and antiviral cytokines such as TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ .

In summary, altered cytokine production by monocytes and macrophages might contribute to HCV persistence, because these cells may not support sufficiently effective antiviral immune responses [5]. The imbalance between T helper cell Th1 and Th2 cytokines production limited spread and intensity of inflammation, which leads to further viral aggression and liver injury.

## REFERENCES

1. Abdallah N, Abdel Aziz HK, Hamed NA, Gamal M. Correlation between serum levels of interleukins 10 and 12 and thrombocytopenia in hepatitis C cirrhotic (class A) patients. *J Venom Anim Toxins Inc. Trop Dis.* 2010; 16: 3.
2. Abel M, Sene D, Pol S, Bourliere M, poynard T, et al. Intrahepatic virus-specific IL-10-producing CD8 T cells prevent damage during hepatitis C infection. *Journal of Hepatology* 2006; 44:1607-1616.

3. David E. Kaplan, Fusao Ikeda, Yun Li, Nobuhiro Nakamoto, et al. Peripheral virus-specific T-cell interleukin-10 responses develop early in acute hepatitis C infection and become dominant in chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 903-913.
4. De Maria A, Fogli M, Mzza S, Basso M, Picciotto A, et al. Increased natural cytotoxicity receptor expression and relevant IL-10 production in NK cells from chronically infected viremic HCV patients. *Eur J Immunology* 2007; 37:445-455.
5. Marshall, Twan Do, Laszlo Romics, Jr., Pranoti Mandrekar, Angela Dolganiuc, Karen Kodys, Andrea Kopasz. Hepatitis C Virus Core and Nonstructural Protein 3 Proteins Induce Pro- and Anti-inflammatory Cytokines and Inhibit Dendritic Cell Differentiation. *J Immunol.* 2003; 170: 5615-5624.
6. Nazia Selzner, Ian McGilvray. Can genetic variations predict HCV treatment outcomes? *Journal of Hepatology* 2008; 49:494-497.
7. Noel R. Rose, Robert G. Hamilton, Barbara Detrick. Cytokines, chemokines and adhesion molecules. *Manual of Clinical Laboratory Immunology* 2002; 6th edition; chapter 35; 328-330.
8. Szabo G, Chang S, Dolganiuc A. Altered innate immunity in chronic hepatitis C infection - cause of effect? *Journal of Hepatology* 2007; 1279-1290.
9. William E. Paul. Induction of antigen-specific immune responses. *Fundamental Immunology* 2003; 5th edition; chapter 39; 1206-1210.

## SUMMARY

### THE ROLE OF INTERLEUKIN-10 IN PATIENTS WITH HCV INFECTION

**Mikadze I., Vashakidze E.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Infection Disease, Georgia*

The aim of investigation was to study cytokine-producing ability of blood immune cells in type of viral hepatitis C, correlation with the degree of hepatic lesion and liver cirrhosis. 130 patients were investigated: 72 with cirrhosis: among them 10 - with stage A, 14 - with stage B and 48 - with stage C. The study demonstrates significant changes of cytokine-producing ability of blood immune cells type of viral hepatitis C, correlation with the degree of hepatic lesion and liver cirrhosis. The results showed that various types of chronic viral hepatitis C and stages of cirrhosis were associated with misbalance in production of anti-inflammatory cytokine, i.e. a significant rise of interleukin-10 concentration, which were the most prominent in cases of severe hepatic lesion.

**Keywords:** HCV-infection, interleukin-10, cytokines, immune response.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 У ПАЦИЕНТОВ С HCV ИНФЕКЦИЕЙ

**Микадзе И.Т., Вашакидзе Э.Т.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент инфекционных заболеваний, Грузия*

Целью исследования явилось изучение цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток крови при вирусном гепатите С в зависимости от стадии инфекционного процесса и цирроза печени. Обследовано 130 больных: 72 - с циррозом печени. Среди них: 10 - с А стадией цирроза, 14 - с В стадией и 48 с С стадией. При вирусном гепатите С выявлены значительные изменения цитокинпродуцирующей способности иммунных клеток крови, коррелирующие с тяжестью поражением печени. Оценивая полученные результаты, можно отметить, что при различных вариантах течения хронической вирусной инфекции гепатита С и стадиях цирроза, установлен дисбаланс в продукции противовоспалительного цитокина в виде значительного повышения уровня интерлейкина-10 (IL-10), наиболее выраженного при тяжелом поражении печени.

რეზიუმე

ინტერლეიკინ-10-ის როლი HCV ინფექციით პაციენტებში

ი. მიქაძე, ე. ვაშაკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის იმუნური უჯრედების მიერ ციტოკინების წარმოქმნის უნარის შესწავლა C ჰეპატიტის დროს ინფექციური პროცესისა და ღვიძლის ციროზის სტადიის გათვალისწინებით. გამოკვლეული იყო 130 ავადმყოფი: 72 ღვიძლის ციროზით: მათ შორის 10 – ციროზის A სტადიით, 14 – B სტადიით და 48 C სტადიით. ვირუსული C ჰეპატიტის შემთხვევაში გამოვლენილი იქნა იმუნური უჯრედების მიერ ციტოკინების წარმოქმნის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაც კორელაციაშია ღვიძლის დაზიანების სიმძიმესთან. მიღებული შედეგების ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტის მიმდინარეობისა და ღვიძლის ციროზის სხვადასხვა სტადიების დროს აღინიშნება ანტიანთებითი ციტოკინის პროდუქციის დისბალანსი, კერძოდ კი, ინტერლეიკინ 10-ის (IL-10) მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი ზრდა, რაც განსაკუთრებით გამოხატულია ღვიძლის ძლიერი დაზიანების დროს.

## ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЕЗНЕЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ РАЙОНОВ АРМЕНИИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Симомян К.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра педиатрии №1, Ереван, Армения*

Согласно данным литературы, медицинская география – это отрасль науки, изучающая природные условия местности с целью познания закономерностей влияния комплекса этих условий на здоровье человека, с учетом определяющей роли в этом влиянии социально-экономических факторов [7,10,12].

Согласно мнению других авторов, медицинская география - это наука о закономерностях географического распространения болезней человека и факторах, обуславливающих эти болезни; при этом, в центре внимания любой медико-географической проблемы находится взаимоотношение среда-здоровье [2,8,11].

Путем проведения районирования России было выделено 20 медико-экологических районов, каждый из них охарактеризован по широкому спектру показателей - от оценки комфортности природных условий для жизнедеятельности населения и уровня загрязнения окружающей среды до квантифицированной оценки качества общественного здоровья и данных о сокращении средней продолжительности жизни населения в начале 90-х годов XX столетия [4,5,6,9].

В Республике Армения (РА) в последней четверти прошлого века проведены медико-географические исследования патологии человека: территория РА была подразделена на 5 районов: Центральный, Ширакский, Севанский, Сюникский, Северо-Восточный. По этим районам была изучена заболеваемость населения, с учетом климатических, географических и экологических факторов. Подобный подход позволил выявить и учесть воздействие естественных и социально-экологических факторов отдельных регионов РА как в отдельности, так и единстве с целью определения и предотвращения рисков, разработки методов ранней диагностики и профилактики [1]. Однако, в указанных исследованиях детская соматическая патология, в частности, медико-географические аспекты детской соматической патологии в РА изучены недостаточно.

Целью исследования явилось выявление и изучение особенностей распространенности детской соматической патологии в Республике Армения с учетом медико-географического районирования.

**Материал и методы.** Изучены 7349 историй болезней детей, обследованных и леченных по поводу соматической патологии в Детской университетской клинике РА в

2003-2009 г.г. Применялись: социально-гигиенический, статистический, медико-географический, клинический и другие методы для определения удельного веса явлений, частоты их распространения, достоверности разницы относительных величин [3].

**Результаты и их обсуждение.** В таблице приведены данные о госпитализации детей из различных медико-географических районов РА (2003-2009 г.г.).

Анализ полученных данных позволил выявить, что в сравнении с Центральным медико-географическим районом:

- по показателям болезней органов дыхания во всех медико-географических районах имеет место достоверное снижение интенсивного показателя госпитализации;
- показатели болезней органов пищеварения во всех медико-географических районах статистически достоверно характеризуются снижением интенсивного показателя госпитализации;
- болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани во всех районах отличаются достоверным снижением интенсивного показателя;
- болезни мочеполовой системы во всех медико-географических районах характеризуются достоверным снижением значения интенсивного показателя госпитализации;
- по отдельным состояниям, возникшим в перинатальном периоде, во всех медико-географических районах имеет место достоверное снижение интенсивного показателя госпитализации;
- показатели врожденных отклонений, дефектов и хромосомных нарушений во всех медико-географических районах характеризуются достоверным снижением показателя госпитализации;
- показатели прочих заболеваний - интенсивный показатель во всех медико-географических районах отличаются статистически достоверным снижением.

Таким образом, для РА характерным является достоверное снижение показателя госпитализации больных по причине исследованных нозологических групп во всех медико-географических районах в сравнении с Центральным медико-географическим районом.

Нами проведено также сравнение значений интенсивных показателей госпитализации по отдельным нозологическим группам, что позволило установить:

- достоверное снижение болезней органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, а также врожденных отклонений, дефектов и хромосомных нарушений во всех медико-географических районах; отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде, врожденных отклонений оказались сниженными только в Северо-

Восточном и Севанском медико-географических районах;

- изменения значения интенсивного показателя госпитализации по причине отдельных состояний, возникшие в перинатальном периоде в Центральном, Ширакском и Сюникском медико-географическом районах характеризовались тенденцией понижения.

Таблица. Распределение детей из различных медико-географических районов РА по отдельным нозологиям в 2003-2009 г.г. (на 100 человек)

Нозологии	Показатели	Медико-географический район					Всего
		Центральный	Ширакский	Северо-восточный	Севанский	Сюникский	
Болезни органов дыхания	n	1834	103	284	176	149	2546
	p±m	25,0±0,50	1,4±0,14*	3,9±0,22*	2,4±0,18*	2,0±0,16*	
Болезни органов пищеварения	n	83	14	17	15	10	139
	p±m	1,1±0,12 (**)	0,2±0,05* (**)	0,2±0,06* (**)	0,2±0,05* (**)	0,1±0,04* (**)	
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	n	197	8	13	14	11	243
	p±m	2,7±0,19 (**)	0,1±0,04* (**)	0,2±0,05* (**)	0,2±0,05* (**)	0,1±0,05* (**)	
Болезни мочеполовой системы	n	308	15	23	19	23	388
	p±m	4,2±0,23 (**)	0,2±0,05* (**)	0,3±0,07* (**)	0,3±0,06* (**)	0,3±0,07* (**)	
Отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде	n	1741	88	141	135	126	2231
	p±m	23,7±0,50	1,2±0,13*	1,9±0,16* (**)	1,8±0,16* (**)	1,7±0,15*	
Врожденные отклонения, дефекты и хромосомные нарушения	n	1379	68	98	99	101	1745
	p±m	18,8±0,46 (**)	0,9±0,11* (**)	1,3±0,13* (**)	1,3±0,13* (**)	1,4±0,14* (**)	
Прочие заболевания	n	39	5	6	4	3	57
	p±m	0,5±0,08 (**)	0,1±0,03* (**)	0,1±0,03* (**)	0,1±0,03* (**)	0,04±0,02* (**)	
Всего		5581	301	582	462	423	7349

примечание: \* - различия с Центральным районом в своей строке достоверно;  
\*\* - различия с группой «болезни органов дыхания» в своей колонне достоверно

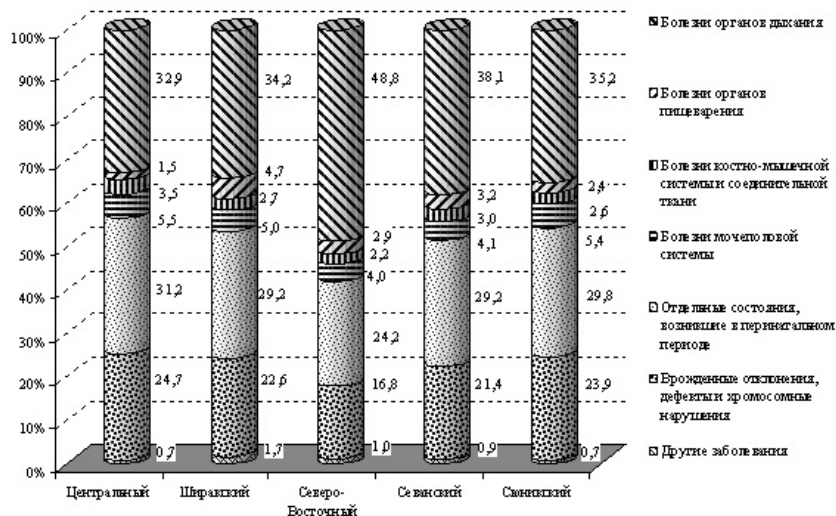


Рис. Нозологическая структура госпитализаций детей из различных медико-географических районов за 2003-2009 г.г. (%)

Выводы:

- Центральный медико-географический район РА следует отнести к факторам риска развития детской соматической патологии;  
- низкие показатели госпитализации детского населения в Ширакском, Северо-Восточном, Севанском и Сюникском медико-географических районах, по всей вероятности, обусловлены с одной стороны низкими темпами их урбанизации, а с другой – признаком стремления населения именно к Центральному медико-географическому району.

Факт существования отличия показателей госпитализации детского населения среди различных медико-географических районов Республики Армения свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к разработке структуры и функционирования педиатрической службы в различных медико-географических районах РА.

На рисунке представлена нозологическая структура госпитализаций детского населения из различных медико-географических районов РА за изучаемый период.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что:

- в Центральном медико-географическом районе в нозологической структуре госпитализаций детей первые три места по значимости занимают болезни органов дыхания (32,9%), отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде (31,2%) и врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения (24,7%), их суммарное значение составляет 88,8%;

В Ширакском медико-географическом районе нозологическая структура госпитализаций мало отличается от Центрального медико-географического района - по удельному весу первое место занимают болезни органов дыхания – 34,2%, второе - врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения - 29,2%, третье место - отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде (22,6%), их суммарное значение составляет - 86,0%.

В Северо-Восточном медико-географическом районе наблюдаются значительные изменения, которые касаются только значений удельного веса отдельных нозологических групп, а сама структура заболеваемости практически не изменяется, в частности, преобладающими остаются болезни органов дыхания (48,8%), врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения (24,2%), отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде (16,8%), их суммарное значение составляет 89,8%.

В Севанском медико-географическом районе сохраняются все тенденции, характерные для Северо-

Восточного района: отмечается явное преобладание удельного веса болезней органов дыхания (38,1%); остальные вышеперечисленные нозологические группы - врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения (29,2%), отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде (21,4%) и их суммарное значение (88,7%) продолжают занимать, соответственно, второе и третье места.

В Сюникском медико-географическом районе удельный вес болезней органов дыхания составляет 35,2%, врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения - 29,8%, отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде - 23,9%, а их суммарное значение - 88,9%.

Таким образом, во всех медико-географических районах Республики Армения нозологическая структура госпитализации детей характеризуется преобладанием болезней органов дыхания, врожденных отклонений (аномалии развития), дефектов и хромосомных нарушений, а также отдельных состояний, возникших в перинатальном периоде. При этом их суммарное значение во всех зонах стабильно и колеблется в пределах от 86,0 до 89,8%.

Выявленная нами картина свидетельствует, что ситуация во всех медико-географических районах Республики Армения одинакова.

**Заключение.** Задачи, стоящие перед педиатрической службой во всех медико-географических районах РА, практически однотипны как по содержанию, так и по форме; не исключено, что методология решения этих задач во всех медико-географических районах РА может оказаться примерно одинаковой, что является предметом наших дальнейших исследований.

Выводы:

1. С учетом всех социально-гигиенических аспектов проведенного исследования среди детского населения РА преобладают болезни органов дыхания, врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения, отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде.
2. Медико-географический фактор в определенной мере может послужить вектором для разработки схемы специализированной педиатрической службы в РА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айриян А.П. Социально-экологический атлас Армении. Ереван: 1998; 218.
2. Бабкина Л.М. Оценка предотвратимости потерь здоровья при заболеваниях органов дыхания в детском возрасте. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2011; 26.



3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: 1998; 459.
4. Зелинская Д.И. Задачи здравоохранения по снижению заболеваемости и смертности при бронхолегочной патологии в детском возрасте. Педиатрия 2000; 1: 22-25.
5. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., Землянова Е.В., Бабкина Л.М. и соавт. Предотвратимые потери здоровья в детском возрасте: концептуальные подходы. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения 2010; 4.
6. Землянова Е.В. Смертность в России в первом десятилетии XXI века. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения 2008; 5.
7. Ильина Е.С. Многофакторный анализ заболеваемости детей острыми и хроническими болезнями органов дыхания в Российской Федерации, летальности и

- смертности от них и обоснование путей их снижения. Автореф. дисс..... канд. мед. наук. М.: 2004; 142.
8. Казначеев С.В. Причины нездоровья населения Сибири. Экономика и социология 2005; 2: 112-123.
9. Куролап С.А. Медицинская география: современные аспекты. Соровский образовательный журнал 2000; 6(6): 52-58.
10. Степанова Н.К. Разработка содержания, методики и технологии создания региональных медико-географических карт. Автореф. дисс... канд. тех. наук. М.: 2007, 26.
11. Уткина Г.Ю. Научное обоснование и разработка медико-социальной системы помощи детям и семьям «группы риска» на региональном уровне в современных социально-экономических условиях. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2010; 47.
12. Шошин А.А. Основы медицинской географии. М-Л.: 1962.

#### SUMMARY

### THE STUDY OF THE STRUCTURE OF THE DISEASES AMONG HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS FROM DIFFERENT GEOGRAPHICAL REGIONS OF ARMENIA

Simonyan K.

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Pediatrics №1, Yerevan, Armenia*

The aim of the research was to reveal the structure of disease among hospitalized (2003-2009) pediatric patients.

The author found that in different years it underwent certain changes but respiratory diseases, innate defects and perinatal problems constantly prevailed. The study showed that in all geographical areas respiratory diseases, congenital abnormalities (development abnormalities), defects and

chromosomal abnormalities and certain states arising in the perinatal period always prevail. The study showed that the situation in all geographical areas of Armenia is the same, which means that the challenges facing the pediatric service in all geographical areas are almost the same in content and form.

**Keywords:** diseases in children, Armenia.

#### РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЕЗНЕЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ РАЙОНОВ АРМЕНИИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Симонян К.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра педиатрии №1, Ереван, Армения*

Изучена структура заболеваемости у госпитализированных в 2003-2009 годах детей из различных регионов Армении. Установлено, что на протяжении этого периода она претерпела определенные изменения, хотя постоянно преобладали респираторные заболевания, врожденные дефекты и перинатальные проблемы. Во всех медико-географических районах Армении постоянно преобладают заболевания органов дыхания, врожденные аномалии (аномалии развития), дефекты

и хромосомные нарушения, а также некоторые состояния, возникающие в перинатальном периоде. Установлено, что задачи, стоящие перед педиатрической службой различных регионов Армении примерно одинаковы как по содержанию, так и по форме, исходя из этого, методика решения этих проблем во всех медико-географических районах может оказаться идентичной, что требует дальнейших наблюдений в этом направлении.

რეზიუმე

სომხეთის რესპუბლიკაში ბავშვთა სომატური პათოლოგიის შესახებ მედიკო-გეოგრაფიული რაიონირება

კ. სიმონიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრიის კათედრა №1, ერევანი, სომხეთი

სომხეთის რესპუბლიკაში 2003-2009 წ.წ. განმავლობაში ბავშვთა ჰოსპიტალიზაციის ნოზოლოგიური სტრუქტურის შესწავლით გამოვლინდა, რომ აღნიშნული პერიოდის მანძილზე ამ ნოზოლოგიურმა სტრუქტურამ განიცადა გარკვეული ცვლილებები, თუმცა მუდმივ ხასიათს ატარებდნენ რესპირატორული სისტემის დაავადებანი, თანდაყოლილი დეფექტები და პერინატალური პათოლოგია. სომხეთის რესპუბლიკაში აღნიშნული სტრუქტურის თავისებურებანი სისტემატიურად განისაზღვრება და ზუსტდება.

დადგენილია, რომ სომხეთის რესპუბლიკის ყველა მედიკო-გეოგრაფიულ რაიონში მუდმივად

სჭარბობენ სასუნთქი ორგანოების დაავადებები, თანდაყოლილი ანომალიები (განვითარების ანომალიები, დეფექტები და ქრომოსომული დარღვევები), აგრეთვე, ზოგიერთი სხვა, პერინატალურ პერიოდში განვითარებული მდგომარეობანი. ამასთანავე, სტატის ავტორის დასკვნით, მედიკო-გეოგრაფიული ფაქტორი გარკვეულწილად არსებით ფაქტორად უნდა იქნას მიჩნეული, რაც გასათვალისწინებელია სომხეთის რესპუბლიკაში პედიატრიული სამსახურის სპეციფიკაციის (გაერთიანების ან დიფერენცირების) საკითხის გადასაჭრელად.

სომხეთის რესპუბლიკაში ბავშვთა სომატური პათოლოგიის მედიკო-გეოგრაფიული რაიონირების ასპექტების კვლევით, ავტორის დასკვნით, გამოვლენილია, რომ ყველა მედიკო-გეოგრაფიული რაიონის არსებული მონაცემები მიუთითებენ იმაზე, რომ პედიატრიული სამსახურის წინაშე არსებული ამოცანები, როგორც შინაარსით, ასევე ფორმით, მეტნაკლებად მსგავს ხასიათს ატარებს. ავტორს მიანია, რომ არ არის გამორიცხული შესწავლილი პრობლემის ყველა მედიკო-გეოგრაფიული რაიონში იდენტიფიცირება, რისთვისაც საჭიროა შემდგომი დაკვირვებები და კვლევა აღნიშნული მიმართულებით.

## СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ

Симонян К.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра педиатрии №1, Ереван, Армения*

Половые особенности нозологической структуры детской соматической патологии изучались множеством авторов, однако проблема по сей день остается актуальной.

Алексеева А.В. [1], изучив особенности заболеваемости хроническим гастродуоденитом (ХГД) у детей г. Самары (n=1221) в возрасте от 2 до 17 лет за период 2005-2006 г.г., отмечает динамику роста числа больных с *Helicobacter pylori* (HP)+ХГД, в частности, среди девочек в возрасте от 12 до 17 лет. По заключению автора, необходимо проведение профилактических мероприятий у детей, входящих в группу риска инфицирования.

Пилипцевич Н.Н., Мощик К.В., и соавт. [4] за 2002-2004 г.г. выявили рост онкологической заболеваемости среди детей Республики Беларусь в пределах от 13,8% до 16,3% на 100 тыс. у мальчиков и от 12,2% до 14,7% - у девочек.

Marzian O. [10] представил данные проспективного изучения лечения детей женского и мужского пола в возрасте 2-17 лет с диагнозом «острый бронхит» в 60 медицинских офисах частнопрактикующих врачей-педиатров и семейных врачей в Германии с ноября 2005 г. по март 2006 г. Сроки лечения и наблюдения были стандартизированы (973 пациента получали монотерапию экстрактом травы тимьяна и листьев плюща, 135

пациентов - экстракт в комбинации с антибиотиками и 126 пациентов - экстракт в комбинации с другими травами).

Подлевских Т.С., Попова И.В., Беляков В.А. [5] определение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) у детей раннего возраста при различных уровнях адаптации. Проведено комплексное обследование 121 ребенка раннего возраста I и II группы здоровья. Нарушения адаптации выявлены в 72% случаев. Установлено, что по мере ухудшения адаптационных возможностей организма, увеличивается число изменений на ЭКГ: при удовлетворительной адаптации изменения на ЭКГ зафиксированы в 56,5% случаев, а при нарушениях адаптации (напряженная и неудовлетворительная) – в 80,3 и 80,8% случаев соответственно.

Шарапова В.И., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А., Воропаева Я.В. [9] на основании результатов мониторинга диспансеризации детского населения получили данные о том, что в РФ у детей 6-летнего возраста гастроэнтерологические заболевания в 2005-2007 г.г. составляли 10699 на 100 тыс. детского населения, а у подростков 14-25 лет - в среднем, на 25%.

По данным Севковской З. [7], в Республике Беларусь девочки, сравнении с мальчиками, чаще страдают хроническими заболеваниями нервной системы, органов пищеварения, аллергией, вследствие чего среди них выше показатель обращаемости в лечебные учреждения, пропусков учебных занятий.

Запруднов А.М., Григорьев К.И. [2] отмечают, что своего пика по частоте распространенности болезни органов пищеварения достигают в подростковом возрасте: в 13-17 лет у лиц мужского пола, в 12-16 лет - женского пола.

По данным Филина В.А., Супруна О.И. [8] среди детей и подростков, проживающих в Астраханском регионе, современные особенности гендерного распределения хронической патологии органов пищеварения характеризуются более частой заболеваемостью мальчиков по сравнению с девочками.

Садькова Т.И. [6] изучив заболеваемость и распространенность заболеваний среди девушек 15-17 лет в Республике Татарстан за период 1993-2002 г.г., выявила, что уровень заболеваемости по данным обращаемости за эти годы возрос в 1,5 раза - с 635,6 до 972,5%. Ведущими в структуре заболеваемости, помимо болезней органов дыхания, в 2002 г. являются болезни нервной и мочеполовой систем, органов чувств, травмы. Уровень распространенности

заболеваний возрос в 1,7 раза - с 1000,2‰ в 1993 г. до 1693,7‰ в 2002 г. Ведущее место в структуре распространенности заболеваний стабильно занимали болезни органов дыхания, нервной системы, органов чувств и пищеварения.

Целью исследования явился анализ особенностей нозологической структуры детской соматической патологии с учетом пола за 2003-2009 г.г. в Республике Армения.

**Материал и методы.** Проанализированы 7349 историй болезни детей (мальчиков – 4188, девочек – 3161) в возрасте 0-17 лет, обследованных и леченных по причине соматической патологии в детской университетской клинике за 2003-2009 г.г. Применялись социально-гигиенический, статистический, клинический и некоторые другие методы. Определяли удельный вес явления, частоту его распространения, достоверность разницы относительных величин [3].

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены данные больных детей, госпитализированных в 2003-2009 г.г. с учетом пола и нозологических форм.

Сравнительный анализ различных заболеваний среди детей выявил, что среди девочек в сравнении с мальчиками чаще наблюдается:

- 1) достоверное нарастание интенсивного показателя госпитализации по поводу болезней органов дыхания;
- 2) тенденция снижения интенсивного показателя госпитализации по поводу болезней органов пищеварения;
- 3) достоверное возрастание интенсивного показателя болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани;
- 4) тенденция снижения интенсивного показателя болезней мочеполовой системы;
- 5) статистически достоверное (в два раза) снижение интенсивного показателя состояний, возникших в перинатальном периоде;
- 6) достоверное снижение интенсивного показателя госпитализации по поводу врожденных отклонений, дефектов и хромосомных нарушений.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в сравнении с мальчиками у девочек показатели госпитализации по причине соматической патологии характеризуются разнонаправленными изменениями, особенно отчетливо по трем нозологическим группам: при болезнях органов дыхания имело место достоверное нарастание, а при отдельных состояниях, возникших в перинатальном периоде, врожденных отклонениях, дефектах и хромосомных нарушениях, наоборот, достоверное снижение.

Таблица. Характеристика детей, госпитализированных в 2003-2009 г.г. с учетом пола и нозологических форм (на 100 человек)

Нозологии	Показатели	Мальчики	Девочки	Всего случаев
Болезни органов дыхания	n	1139	1407	2546
	p±m	15,5±0,42	19,1±0,46*	
Болезни органов пищеварения	n	71	68	139
	p±m	1,0±0,11(**)	0,9±0,11(**)	
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	n	103	140	243
	p±m	1,4±0,14(**)	1,9±0,16(**)	
Болезни мочеполовой системы	n	204	184	388
	p±m	2,8±0,19(**)	2,5±0,18(**)	
Отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде	n	1671	560	2231
	p ±m	22,7±0,49(**)	7,6±0,31*(**)	
Врожденные отклонения, дефекты и хромосомные нарушения	n	974	771	1745
	p±m	13,3±0,40(**)	10,5±0,36*(**)	
Другие заболевания	n	26	31	57
	p±m	0,4±0,07(**)	0,4±0,08(**)	
Всего		4188	3161	7349

примечание: \* - различие с группой «мальчики» в своей строке достоверно;  
\*\* - различие с группой «болезни органов дыхания» в своей колонне достоверно

На следующем этапе мы провели сравнение интенсивных показателей по отдельным нозологическим группам для мальчиков и девочек отдельно.

Установлено, что для мальчиков характерно: достоверное снижение показателей болезней органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, врожденных отклонений, дефектов и хромосомных нарушений, прочих заболеваний; достоверное повышение интенсивного показателя

госпитализации по причине состояний, возникших в перинатальном периоде.

Среди девочек, в сравнении с мальчиками, отмечается достоверное снижение интенсивного показателя госпитализации по причине всех рассматриваемых заболеваний и состояний. На рис. представлена структура нозологических форм у детей, госпитализированных в 2003-2009 г.г. с учетом пола.

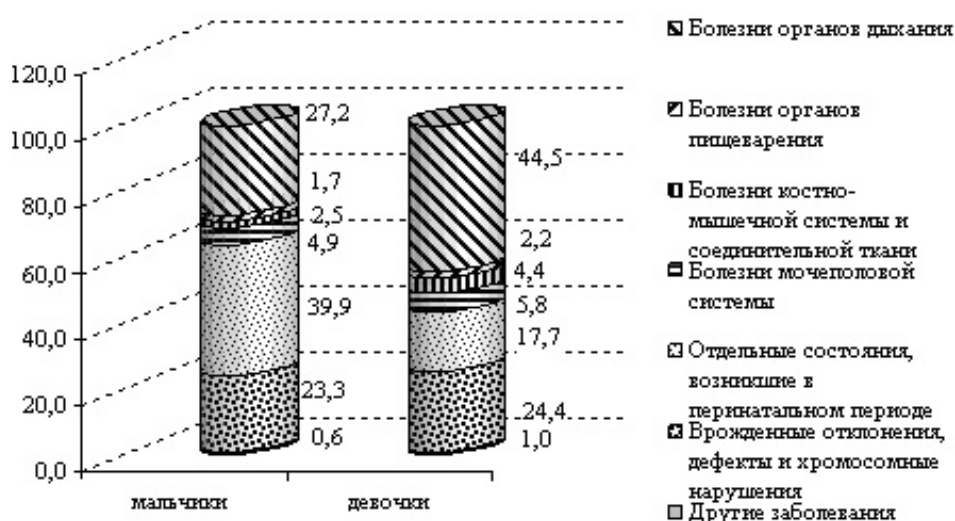


Рис. Структура нозологических форм у детей, госпитализированных в 2003-2009 г.г. с учетом пола (%)

Таким образом, в группе мальчиков в нозологической структуре госпитализаций первые три ведущих места занимают состояния, возникшие в перинатальном периоде - 39,8%, болезни органов дыхания - 27,2%, и врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения - 23,3%; их суммарное значение составляет 90,3%.

У девочек нозологическая структура госпитализаций несколько иная: первое место по удельному весу занимают болезни органов дыхания - 44,5%, второе - врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения - 24,4%, третье место - состояния, возникшие в перинатальном периоде - 17,7%; суммарное значение вышеприведенных состояний составляет 86,6%.

На основании приведенных данных считаем возможным заключить, что среди детей за период 2003-2009 г.г. в Республике Армения болезни органов дыхания, отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде и врожденные отклонения (аномалии развития), дефекты и хромосомные нарушения как среди мальчиков, так и девочек, отчетливо преобладают, что свидетельствует о необходимости единого подхода при планировании функционирования отдельных звеньев педиатрической службы. Различия в нозологической структуре госпитализированных мальчиков и девочек, по-видимому, свидетельствуют о неоднородности проведенных мероприятий, особенно при разработке тактики и стратегии профилактики и лечения подобных больных.

Считаем необходимым заострить внимание педиатров на вопросах, находящихся на стыке специальностей - гинекология и педиатрия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева А.В. Особенности заболеваемости хроническим гастродуоденитом у детей г. Самара. «Науки о

человеке»: Материалы IX конгресса молодых ученых и специалистов. Томск: 2008; 37-38.

2. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии. Педиатрия 2011; 2: 6-13.

3. Миняев В.А., Вишняков Н.И. Общественное здоровье и здравоохранение. Санкт-Петербург: 2006; 528.

4. Пилипцевич Н.Н., Мощик К.В., Малахова Н.В., Вангель С.А. и соавт. Тенденции в динамике онкозаболеваемости и смертности населения Беларуси от злокачественных новообразований за период с 1990 года. Вопросы организации и информатизации здравоохранения 2001; 1: 11-17.

5. Подлевских Т.С., Попова И.В., Беляков В.А. Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с различным уровнем адаптации. Педиатрия 2012; 1: 54-57.

6. Садыкова Т.И. Об уровнях и структуре заболеваемости девушек-подростков в Республике Татарстан. Общественное здоровье и здравоохранение 2004; 1: 17-22.

7. Севковская З. Состояние здоровья детей в Республике Беларусь, 2001.

8. Филин В.А., Супрун О.И. Клинико-морфологические особенности течения поражений гастродуоденальной зоны у детей и подростков, проживающих в Астраханском регионе. Педиатрия 2011; 2: 127-130.

9. Шарапова В.И., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А., Воропаева Я.В. Мониторинг диспансеризации детского населения: состояние и задачи по повышению его эффективности. Росс. вест. перинатологии и педиатрии 2009; 4: 4-10.

10. Marzian O. «Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Fluussigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Efeublättern». MMW-Fortschritte der Medizin Originalien, Nr. II/2007 (149. Jg.), S. 69-74.

#### SUMMARY

### THE STRUCTURE OF SOMATIC PATHOLOGY ACCORDING TO SEX IN HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS IN ARMENIA

Simonyan K.

*Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Department of Pediatrics №1, Yerevan, Armenia*

The aim of the investigation was the analyzes of somatic pathology according to sex in hospitalized pediatric patients in Armenia in 2003-2009.

The study showed the prevail of respiratory diseases, congenital abnormalities, defects and chromosomal abnormalities and certain states arising in the perinatal period.

The structure of diseases according to sex showed boys and girls itself is somewhat different, which may suggest diversity of the undertaken activities, especially in developing tactics and strategies for prevention and treatment of such patients.

**Keywords:** somatic pathology, nosological structure, diseases of respiratory organs.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА  
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ

Симонян К.Г.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра педиатрии №1, Ереван, Армения*

Целью исследования явился анализ особенностей детской соматической патологии в зависимости от пола у госпитализированных пациентов в 2003-2009 г.г. в Армении.

Подчеркивается необходимость заострения внимания на следующие условия: в 2003-2009 г.г. преобладают заболевания органов дыхания, некоторые состояния, возникающие в перинатальном периоде, врожденные аномалии (аномалии развития), дефекты и хромо-

сомные нарушения у больных детей обоего пола, что свидетельствует о необходимости общего подхода к планированию медицинских услуг.

Нозологическая структура госпитализации мальчиков и девочек в определенной мере отличается друг от друга, что следует принять во внимание при разработке оздоровительных мероприятий, особенно в схеме тактики и стратегии профилактики и лечения подобных больных.

რეზიუმე

ბავშვთა სომატური პათოლოგიის ნოზოლოგიური სტრუქტურის თავისებურებანი სომხეთის რესპუბლიკაში სქესის გათვალისწინებით

კ. სიმონიანი

მ. გერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
პედიატრიის კათედრა №1, ერევანი, სომხეთი

შესწავლილია ბავშვთა ჰოსპიტალიზაციის ნოზოლოგიური სტრუქტურა სომხეთის რესპუბლიკაში 2003-2009 წ.წ. ნაჩვენებია, რომ სხვადასხვა წლებში აღნიშნული სტრუქტურა გარკვეულად შეიცვალა, თუმცა ყოველთვის სჭარბობენ რესპირატორული დაავადებები, თანდაყოლილი დეფექტები და პერინატალური პრობლემები; მთი თავისებურებანი სომხეთის რესპუბლიკაში ყოველწლიურად ზუსტდება.

სპეციალური ყურადღება გამახვილებულია შემდეგ გარემოებებზე: 2003-2009 წ.წ. სჭარბობდნენ სასუნთქი ორგანოების დაავადებები, ზოგიერთი

მდგომარეობა, რომელიც ვითარდება პერინატალურ პერიოდში, თანდაყოლილი ანომალიები (განვითარების ანომალიები), დეფექტები და ქრომოსომული დარღვევები ორივე სქესის ავადმყოფ ბავშვთა შორის, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ სამედიცინო მომსახურების დაგეგმვისას საჭიროა შემუშავდეს ზოგადი ხასიათის მიდგომა. ბიჭების და გოგონების ჰოსპიტალიზაციის ნოზოლოგიური სტრუქტურა გარკვეულწილად განსხვავდება ერთმანეთისაგან, რაც ყურადსაღებია გამაჯანსაღებელი ღონისძიებების შემუშავებისას, განსაკუთრებით პროფილაქტიკის და მკურნალობის ტაქტიკისა და სტრატეგიის სქემაში.

## CHOLINERGIC STIMULATION OF ADRENAL MEDULLA IS ESSENTIAL FOR THE GRANULOCYTOPOIETIC RESPONSE TO LITHIUM

<sup>1</sup>Gedevanishvili M., <sup>2</sup>Mushkiashvili N., <sup>2</sup>Gogitidze N.

<sup>1</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; <sup>2</sup>I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi, Georgia

Granulocytopenic response to Li<sup>+</sup> was noticed at first as clinically manifested leukocytosis in psychiatric patients undergoing treatment by the drug. However, the mechanism of either psychotropic, and/or hematologic actions of this rather simple chemical compound is still obscure [2]. Granulocytopenic response to Li<sup>+</sup>, epinephrine (E) and also to diverse group of pharmacological agents appeared particularly well pronounced in the myelotoxic drug-induced acute leucopenia in mice and rats. Interestingly, response to all of these agents in mice was eliminated uniformly by alpha1-adrenergic blocking drugs [3,4]. In this study interaction of Li<sup>+</sup> and more selective alpha1-adrenergic blocking agent, as well as of the N-cholinolytic (ganglionic-blocking) agent was examined in cyclophosphamide (CPh)-induced acute leucopenia in rats; effects were evaluated by means of WBC and WBC differential counts.

**Materials and methods.** Acute myelotoxic leucopenia was induced in groups of albino rats (outbred Wistar) weighing approximately 150 gm, by single intraperitoneal (i.p.) administration of CPh (Endoxan, Baxter Oncology, Frankfurt, Germany) in two respective experimental settings, "A" and "B". In the "A" variant Li<sup>+</sup> (as Lithium carbonate - Alhavi, Tehran, Iran), 230 mg/kg was administered per- orally (p.o.) by gavage at 72 hour, and repeatedly at 96h after 125mg/kg CPh single i.p. injection. Effects of CPh, group IA (control), and of CPh+Li<sup>+</sup> (group IIA) on the total WBC and WBC differential counts were estimated at 72h (CPh alone), 96th and 120 h, and thereafter at the 8th day. Also, while the granulocytopenic response was of the main interest,

absolute granulocyte (G) counts, and separately large and small lymphocyte percentages were considered ("Lge" and "Sm" respectively). In the experiment "B" all animals were similarly exposed to single dose of 150 mg/kg CPh, and Li<sup>+</sup> was administered 72h and 96h later in three groups of rats. Additionally, in the group IB ganglionic -blocking drug Gangleron (ganglefene hydrochloride, Institute of Fine Organic Chemistry, Yerevan, Armenia), 20 mg/kg was injected i.p. approximately 10 min prior to Li<sup>+</sup> administration. In animals of group IIB alpha1-adrenergic blocking agent Doxazosin ( doxazosin mesilate, Pfizer, Illertissen, Germany), 20 mg/kg was administered p.o. approximately 20 min prior to Li<sup>+</sup>. In the control group IIIB effect of Li<sup>+</sup> was estimated, and the additional control group IVB indicated the extent of CPh – induced leucopenia. Effects of pharmacological antagonists were examined at the 120th h, i.e. following 2 sequential administrations of receptor- blocking agents. Blood samples were obtained also before the initiation of experiments from randomly grouped intact animals of the same strain by tip of the tail amputation, as in experimental groups. No less than 6 animals comprised each experimental group.

Data were expressed as mean±SD, and confidence limits defined to compare the effects of pharmacological agents; a P value of .05 was considered statistically significant in Student, s t test performed by " Biostat 2008" (Biology and Medicine Oriented Statistical Software). This experimental study was performed under an animal protocol approved by the Sci. Council of the Institute of Bioeffective Technologies, Biology Dept, State University of Tbilisi.

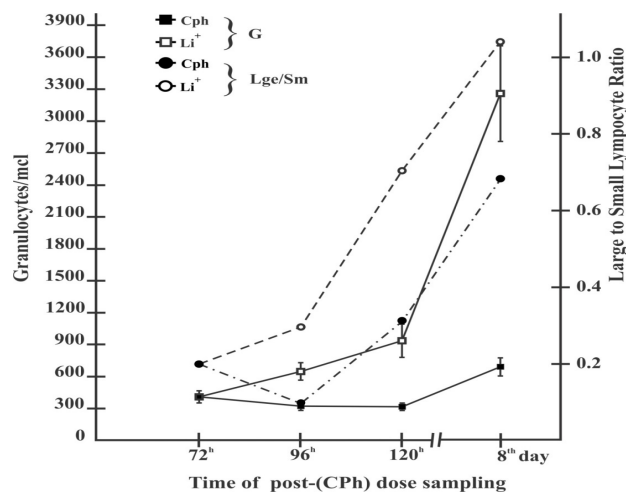


Fig. 1. Increase in "large" lymphocyte ratio preceding the increment of granulocyte counts  
Lithium carbonate administered at 72 and 96<sup>th</sup> hours later the cyclophosphamide dose

Heavy lines: granulocytes (G)

Dashed lines: Large to small lymphocyte ratio

Error bars represent the confidence intervals of mean deviations in G counts

**Results and their discussion.** Experiment “A”: The favorable effect of two daily administrations of  $\text{Li}^+$  on G-restitution was evident at 120th h of observation: absolute G counts increased approximately by 3-fold in  $\text{Li}^+$ -treated rats compared to control CPh group ( $P < 0.05$ , Fig. 1). Thereafter, in response to  $\text{Li}^+$  in this short-term experiment increase in total WBC counts appeared particularly pronounced at the 8-th day of CPh-induced leucopenia, despite the administration of  $\text{Li}^+$  was discontinued ( $5200 \pm 278/\text{mcl}$  and  $2300 \pm 190/\text{mcl}$ , group IIA and group IA respectively,  $P < 0.01$ ). Typically, absolute G counts approximated normal values ( $3260 \pm 173/\text{mcl}$ ), and granulocyte to lymphocyte ratio reversal became also evident at this later phase of leukocyte restitution ( $G/Ly = 1.7$ ).

Respectively, in intact rats total leukocyte counts averaged  $10300 \pm 1000$  [ $8000 - 12600$ ], and G to Lymphocyte ratio comprised 0.5. Notably, at the initial stages of leukocyte restitution, i.e. 3d and 4th days of CPh-induced leucopenia relative increase in Lge was manifested, as indicated by Lge to Sm lymphocyte ratio (Fig. 1). The fraction of Lge increased gradually throughout the experiment (i.e. ratio - from 0.2 up to 1.25) and comprised more than 50% of total lymphocytes at the 8th day of observation. Under the

“Lge”, intermediate- and large-sized, 10 to 15  $\mu\text{m}$  in diameter, lymphoid variations in peripheral blood (PB) were considered, often referred to as “reactive” lymphocytes [cf.1]. Enlargement of the Lge fraction could be observed also in the spontaneously rehabilitating groups of animals as depicted in Fig 1, and can be traced also in Fig. 2 (e.g.  $\text{Li}^+$  and CPh groups data), that is - the increase in Lge fraction precedes the increment in G counts.

In the experiment “B” a promoting action of  $\text{Li}^+$  on the total leukocyte, and G restitution was eliminated by alpha1-adrenergic antagonist Doxazosin, and also independently by ganglionic blocking N-cholinolytic agent Gangleron (Fig. 2). Moreover, not only the effect of  $\text{Li}^+$ , but even the spontaneous restitution of total white blood cells appeared considerably suppressed, especially in Doxazosin group. As mentioned above, in the similar experimental setting (acute myelotoxic leucopenia) accelerated restitution of leukocytes in mice induced by E or phenylephrine was inhibited by alpha1- adrenal antagonists, such as phentolamine and/or chlorpromazine. Notably, beta-adrenergic antagonist isoproterenol and N-cholinoceptor blocking agent hexamethonium appeared ineffective in this respect [4].

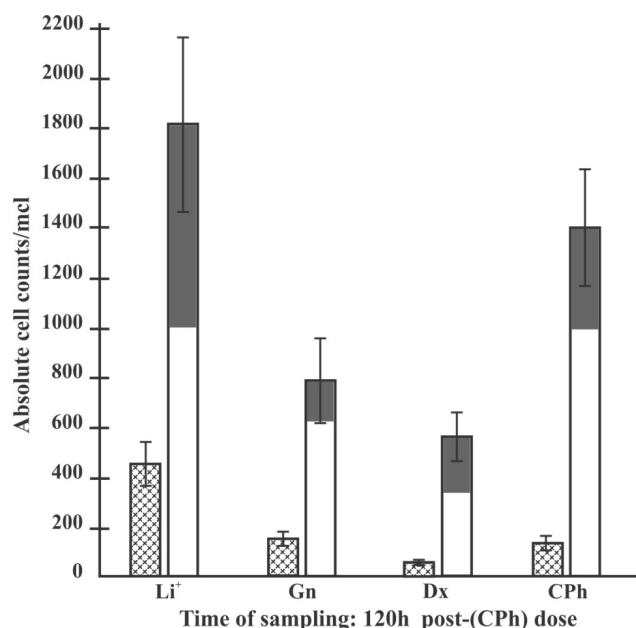


Fig.2. Elimination of Lithium carbonate effects by alpha<sub>1</sub>-adrenergic and N-cholinergic receptor-blocking agents

Indicated at bottom are corresponding PB samples of rats treated after cyclophosphamide administration by lithium carbonate ( $\text{Li}^+$ ), gangliefene hydrochloride (Gn) and  $\text{Li}^+$ , doxazosin mesilate (Dx) and  $\text{Li}^+$ , and untreated control (CPh).

Dashed bars: granulocytes

Open bars: lymphocytes; shaded areas – Large lymphocyte fraction

Error bars represent confidence limits of absolute granulocyte and lymphocyte counts

Accordingly, it was concluded that catecholamines directly activate alpha1-receptors on hematopoietic cells. On the other hand, while effect of  $\text{Li}^+$  is eliminated not only by alpha1-adrenergic antagonist, but also by the

N-cholinoceptor blocking agent additional cholinergic pathway could be considered in the  $\text{Li}^+$  action. The hypothesis seems reasonable if it is assumed, that  $\text{Li}^+$  provokes release of acetylcholine from cholinergic nerve endings,



which activates N-cholinoceptors in the adrenal medulla, and this particular effect is eliminated by N-cholinergic blocking agents. Actually, CA secretion from the adrenal medulla is mediated by nicotinic cholinergic receptors present on chromaffine cells. In addition, it is well known that muscarinic receptors are also present on chromaffine cells and these may be involved in CA release. Consequently, nicotinic blocking agent Gangleron appeared not as effective in elimination of Li<sup>+</sup>-action as alpha-adrenergic antagonist. In the rat adrenal gland, most of the preganglionic cholinergic fibers are concentrated in the medulla forming an extensive network in which CA secreting chromaffine cells are embedded [5]. Thus, the influence of Li<sup>+</sup> could be mediated by the increase in E secretion from adrenal medulla, and for this reason Li<sup>+</sup> and the E promote quantitatively equal G-poietic responses in short term experiments [1]. Therefore, the G-poietic response to Li<sup>+</sup> could actually be eliminated by alpha1-adrenergic, as well as by the ganglionic-blocking agents, i.e. augmented secretory activity of chomafine cells seems mandatory for initiation of the G-poietic response by Li<sup>+</sup>. Indeed, alpha1-receptors have been found to activate the same MAP-kinase pathway associated with peptide growth factors [7].

Concerning the role of increase in Lge fraction in the G-poietic response to Li<sup>+</sup>, this fraction of cells may contain recruited PBPC, which contribute to G restitution. In this respect it seems practicable to identify Lge in PB smears to assess the individual outcomes of the mobilization regimens in oncologic or hematologic patients and/or donors prior to autologous or allogeneic PBPC transplantation [6].

## REFERENCES

1. Boldt D.H. Abnormal nucleated blood cell counts. In: Stein J.H ed. Internal Medicine. St.Louis: Mosby; 1994:770-778.
2. Focosi D, Azzarà A, Kast R.E. Carulli G, Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses. J.LB 2009; 85: 20-28.
3. Gedevanishvili M. Biogenic amines and their functional analogs in cell proliferation. Thesis, Institute Developm. Biol., Rus.Acad. Sci. M: 1983.
4. Gedevanishvili M, Mushkiashvili N, Tkabladze Z. Granulocytopenic responses mediated by epinephrine. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A, 2002; 28: 21-25.
5. Parker T.L, Kesse W.K, Mohamed A.A, Afework M. The innervation of the mammalian adrenal gland. J Anat. 1993;183:265-276.
6. Pelus L.M. Peripheral blood stem cell mobilization. Curr Opin Hematol. 2008; 15:285-292.
7. Zhong H, Minneman K. Differential activation of mitogen- activated protein kinase pathways in PC12 cells by closely related alpha1-adrenergic receptor subtypes. J Neurochem. 1999; 72: 2388- 2396.

## SUMMARY

### CHOLINERGIC STIMULATION OF ADRENAL MEDULLA IS ESSENTIAL FOR THE GRANULOCYTOPOIETIC RESPONSE TO LITHIUM

<sup>1</sup>Gedevanishvili M., <sup>2</sup>Mushkiashvili N., <sup>2</sup>Gogitidze N.

<sup>1</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; <sup>2</sup>I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi, Georgia

Granulocytopenic response to lithium carbonate (Li<sup>+</sup>) in rat was eliminated completely by N-cholinergic blocking agent, and independently by alpha-1-adrenergic antagonist. A link between these two contradictory events is explained by release of acetylcholine from the cholinergic preganglionic nerve endings in adrenal medulla triggered by Li<sup>+</sup>, and subsequent discharge of catecholamines (CA) from medullar chromaffin cells, which on their part activate adrenergic receptors of alpha-1 class on hematopoietic progenitor cells. Respectively, granulocytopenic response to Li<sup>+</sup> is blocked by cholinergic N-blocking agent at the level of adrenal medulla, and by the alpha-adrenergic blocking agent at the level of the hematopoietic cells proper. The stimulatory action of Li<sup>+</sup> on granulocytopenic cells is indirect, while is mediated by CA release from adrenal chromaffine cells. At the initial stages of leukocyte restitution in the acute myelotoxic leucopenia relative increase in "large" lymphocyte fraction (Lge) preceding the increment in granulocyte counts is evident. In this fraction of lymphocytes peripheral blood progenitor cells (PBPC) are expected.

**Keywords:** Granulocytopenic response, lithium carbonate, N-cholinergic blocking agent, alpha-1-adrenergic antagonist, cholinergic effect of lithium, myelotoxic leucopenia.

## РЕЗЮМЕ

### ПРЕГАНГЛИОНАРНАЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКА НЕОБХОДИМА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРАНУЛОЦИТОПОЭТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА КАРБОНАТ ЛИТИЯ

<sup>1</sup>Гедеванишвили М.Д., <sup>2</sup>Мушкиашвили Н.И., <sup>2</sup>Гогитидзе Н.М.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, <sup>2</sup>Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

Гранулоцитопэтическая реакция на карбонат лития у крыс выключалась полностью N-холинолитиком и, с другой стороны, также и альфа-1-адреноблокатором. Связь между этими противоречивыми явлениями

объясняется тем, что литий непосредственно вызывает высвобождение ацетилхолина из преганглионарных холинергических окончаний в мозговом слое надпочечника, который со своей стороны стимулирует выход в кровь катехоламинов из хромафинных клеток. Катехоламины, в свою очередь, активируют рецепторы альфа-1-класса в клетках предшественниках гранулоцитарного ряда и пролиферацию последних. Следовательно, гранулоцитопоэтическая реакция на литий выключалась N-холинолитиком на уровне надпочечника в то время, как антагонист катехоламинов блокировал реакцию в собственно

гемопоэтических клетках. Таким образом, известное стимулирующее влияние лития на гранулоцитопоэтические клетки опосредовано секрецией катехоламинов из хромафинных клеток надпочечника, т.е. эффект лития является непрямым. На начальных стадиях восстановления лейкоцитов у крыс, подвергшихся воздействию миелотоксического средства, отчетливо выявляется относительное увеличение фракции «больших лимфоцитов», предшествующее повышению числа гранулоцитов. В данной фракции предполагается наличие клеток-предшественников гранулоцитарного ряда.

### რეზიუმე

ლითიუმის კარბონატზე გრანულოპოეზურ რეაქციაში თირკმელზედა ჯირკვლის პრეგანგლიური ქოლინერგული სტიმულაციაა გადამწყვეტი

მ. გედევანიშვილი, ზნ. მუშკიაშვილი, ზნ. გოგიტიძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;  
ზი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ლითიუმის კარბონატზე გრანულოციტოპოეზური რეაქცია ვირთავაში გაბათილდა, ერთი მხრით, N-ქოლინერგული ანტაგონისტით და, მეორე მხრით, ალფა-1-ადრენერგული ანტაგონისტითაც. ამ ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო მოვლენის არსებობა აიხსნება აცეტილქოლინის გამოთავისუფლებით ქოლინერგული პრეგანგლიური ტერმინალებიდან თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვან შრეში, რაც უშუალოდ ლითიუმითაა გამოწვეული და, ამის საპასუხოდ ქრომაფინული უჯრედებიდან კატექოლამინების გამოსვლით სისხლში. კატექოლამინებმა, თავის მხრით, გამოიწვია ადრენერგული რეცეპტორების გააქტივება გრანულოციტური რიგის უჯრედებში. შესაბამისად, გრანულოციტოპოეზური რეაქცია ლითიუმზე გამოითიშა N-ქოლინერგული ანტაგონისტით თირკმელზედა

ჯირკვლის დონეზე, ხოლო ალფა-1-ადრენერგული ანტაგონისტით კი საკუთრივ ჰემოპოეზური უჯრედების დონეზე. ამგვარად, ლითიუმით გამოწვეული გრანულოციტოპოეზის სტიმულაცია არაპირდაპირია, ვინაიდან ქრომაფინული უჯრედებიდან კატექოლამინების გაძლიერებული გამოყოფითაა განპირობებული, და არა ლითიუმის უშუალო ზემოქმედებით გრანულოციტური რიგის უჯრედებზე. მიელოტოქსიკური აგენტით ზემოქმედების შემდეგ ლეიკოციტების აღდგენის საწყის ფაზაში აშკარად იყო გამოხატული “დიდი ლიმფოციტების” ფრაქციის შეფარდებითი ზრდა, რომელიც გრანულოციტების მატებას წინ უსწრებდა. ლიმფოციტების ამ ფრაქციაში გრანულოციტური წინამორბედი უჯრედების არსებობაა სავარაუდო.

## ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ФОРМЕ 1,0% И 2,5% ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Зурабашвили З.А., Гиоргобани И.Б.

*Институт психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси;  
Республиканский хроматографический центр, Тбилиси;  
Тбилисский государственный медицинский университет,  
Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

Растительные масла, обладая богатым содержанием и уникальным соотношением жирных кислот (ЖК) широко используются не только в качестве косметических средств [1,8], являясь источником эссенциальных компонентов, а также рекомендуются в качестве пищевых добавок [10]. По данным ряда авторов [9,11], пальмитиновое масло необычайно богато пальмитиновой кислотой (до 50%), в хлопковом масле оно не превышает 25%. В кокосовом масле содержится до 50% лауриновой кислоты. В льняном масле содержание линолевой кислоты может достигать 70%. Большое количество олеиновой кислоты находится в оливковом масле [12]. В подсолнечном и кукурузном маслах основной ЖК является линоленовая кислота. В этом аспекте наибольший интерес представляют исследования группы линоленосодержащих масел, к которым относится масло косточек винограда [4]. Оно обладает уникальной композицией ЖК (триглицериды линолевой 70% и олеиновой 25% кислот), а также пальмитиновой, миристиновой, стеариновой, линоленовой, арахидоновой и др. кислот, содержание которых может меняться. В настоящее время в большинстве работ по изучению масел растительного происхождения и масла косточек винограда основное внимание уделяется их ЖК составу, в то время как данные экспериментальных наблюдений действия масел в качестве пищевых добавок приводятся в меньшей степени [2,7]. В предыдущих исследованиях [5,6] изучено действие масла косточек винограда в качестве 5,0% и 10,0% пищевых добавок на содержание ЖК в липидах печени мышей. Указанная композиция пищевых добавок существенно изменила ЖК состав и их количественное соотношение в фосфолипидной и триацилглицеридной фракциях липидов печеночной ткани мышей в условиях 15-дневного эксперимента. Показано, что 5,0% и 10,0% пищевые добавки практически одинаково изменили состав и количественное соотношение ЖК фосфолипидных и триацилглицеридных фракций липидов печеночной ткани мышей. Таким образом, представляет интерес более детальное определение уровня активности (оптимизация) пищевой добавки масла косточек винограда.

Целью исследования явилось определение уровня свободных жирных кислот в масле косточек винограда и

сравнение особенности действия 1,0% и 2,5% пищевых добавок этого масла на содержание жирных кислот в липидах печеночной ткани мышей.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 90 беспородных мышцах весом около 5,0 г и представлены тремя группами наблюдений по 30 мышей в каждой. I группа считалась контрольной и питалась стандартным пищевым рационом.

Мыши II группы питались тем же рационом, к которому по весу добавляли 1,0%, а мышам III группы 2,5% по весу масла косточек винограда. Животных подвергли эвтаназии на 15 день эксперимента. Предварительно определены физико-химические параметры масла: кислотное число - в пределах 2,15 мг КОН/г; число омыления в интервале - 180-210 мг КОН/г; йодное число - в пределах 150-180%; массовая доля общей золы не превышала 0,4%. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии качественно и количественно идентифицированы ЖК: линолевая (65%), линоленовая (1,5%), олеиновая (17%), пальмитиновая (8,0%), стеариновая (4,4%) и арахидоновая (0,6%) кислоты. Анализ проведен согласно положению департамента стандартизации, метрологии и сертификации Национального стандарта Грузии (2000, № 138).

Данные статистически обработаны на основе компьютерной программы SPSS v. 16.0 [3].

**Результаты и их обсуждение.** Согласно таблице, в фосфолипидной фракции липидов печени мышей (контрольная группа) преобладают пальмитиновая и стеариновая кислоты (25,0±1,0 ррм% и 24,8±0,9 ррм%). В последующих группах наблюдений также преобладают пальмитиновая и стеариновая кислоты: 25,9±1,0 ррм% и 20,4±1,0 ррм%, во II группе и 23,4±1,0 ррм% и 18,1±1,0 ррм% - в III группе наблюдений. Сравнительный анализ показал, что уровень пальмитиновой кислоты по отношению к контролю не изменился только во II группе наблюдений ( $p > 0,05$ ), в то время как в III группе достоверно снизился ( $p < 0,01$ ). Уровни стеариновой кислоты во II и III группах наблюдений также снизились. По отношению к контролю снижение достоверно для обеих групп

( $p < 0,01$ ). Вариационно-статистический анализ подтвердил различие (снижение) уровней стеариновой кислоты между II и III группами наблюдений ( $p < 0,001$ ). Во II группе наблюдений уровень линолевой кислоты возрос до  $14,2 \pm 0,9$  ррм%, ( $p < 0,01$ ), а в III группе до  $16,6 \pm 1,0$  ррм%, ( $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ II и III групп наблюдений показал, что в случае 2,5% пищевой добавки увеличение более выражено ( $p < 0,01$ ). В фосфоглицеридной фракции контрольной группы наблюдений уровни олеиновой и арахидоновой кислот соответствовали  $16,4 \pm 1,0$  ррм% и  $14,8 \pm 1,0$  ррм%. Среди мышей, получавших в качестве пищевой добавки 1,0% и 2,5% масла косточек винограда, уровни указанных кислот не изменились и не отличались от контроля. Во II группе наблюдений имеем  $15,8 \pm 0,9$  ррм% ( $p < 0,05$ ) и  $15,6 \pm 1,0$  ррм% ( $p < 0,05$ ), а в III группе наблюдений -  $17,0 \pm 1,0$  ррм% ( $p < 0,05$ ) и  $15,0 \pm 1,0$  ррм% ( $p < 0,05$ ). Уровень линоленовой кислоты изменился (возрос) только в группе мышей, получавших 2,5% пищевую добавку. В группе контроля он соответствовал  $3,4 \pm 0,9$  ррм%, а в группе мышей, получавших 1,5% пищевую добавку, не превышал  $3,5 \pm 0,9$  ррм%. Вариационно-статистический анализ не подтвердил достоверности различия ( $p < 0,05$ ). Только в группе мышей, получавших 2,5% пищевую добавку, уровень линоленовой кислоты возрос до  $4,8 \pm 0,8$  ррм% ( $p < 0,01$ ). В отличие от фосфоглицеридной фракции, в триацилглицеридной фракции печени мышей уровни пальмитиновой и стеариновой кислот практически не изменились и достоверно не отличались от контроля. В контрольной группе они равнялись  $20,0 \pm 1,0$  ррм% и  $3,8 \pm 0,9$  ррм%. Во II группе наблюдений соответственно имеем  $21,0 \pm 1,0$  ррм%

( $p < 0,05$ ) и  $3,4 \pm 0,9$  ррм% ( $p > 0,05$ ). В III группе наблюдений эти показатели равны  $19,9 \pm 1,0$  ррм% ( $p > 0,05$ ) и  $3,0 \pm 0,9$  ррм% ( $p > 0,05$ ) соответственно. Также как в фосфоглицеридной фракции, в триацилглицеридной фракции липидов печени мышей, получавших 1,0% и 2,5% пищевые добавки, уровень арахидоновой кислоты не изменился и практически не отличался от контроля. В I группе соответственно имеем  $1,5 \pm 0,8$  ррм%, в то время как во II группе -  $1,7 \pm 0,9$  ррм%. Достоверности различия по отношению к I группе не наблюдается ( $p < 0,05$ ). В III группе наблюдений достоверных изменений по отношению к I группе также не обнаружено ( $1,8 \pm 0,8$  ррм%,  $p < 0,05$ ).

В отличие от фосфоглицеридной фракции, в триацилглицеридной фракции уровень олеиновой кислоты достоверно уменьшился. В I группе наблюдений имеем  $43,0 \pm 1,0$  ррм%, во II группе показатель снизился до  $40,6 \pm 1,0$  ррм%, ( $p < 0,01$ ). Уменьшение еще более рельефно выступает в III группе наблюдений ( $39,0 \pm 0,9$  ррм%,  $p < 0,001$ ). Заслуживает внимания увеличение уровня линоленовой кислоты во II группе ( $4,0 \pm 0,7$  ррм%) и в III группе ( $5,6 \pm 0,8$  ррм%) наблюдений. По сравнению с данными I группы ( $3,0 \pm 0,8$  ррм%) увеличение достоверно ( $p < 0,01$ ). В отличие от сказанного уровень линолевой кислоты в триацилглицеридной фракции липидов печени мышей изменился (увеличился) только в III группе наблюдений ( $25,0 \pm 1,0$  ррм%,  $p < 0,01$ ). В группе контроля он не превышал  $22,8 \pm 1,0$  ррм%. Среди мышей, получавших 1,0% пищевую добавку, этот показатель достоверно не отличался от контрольных величин ( $23,4 \pm 1,0$  ррм%,  $p < 0,05$ ).

Таблица. Уровень ЖК в липидах печени мышек (ррм%)

Жирные кислоты (ррм%)	Фосфоглицериды			Триацилглицериды		
	Группы наблюдений					
	I	II	III	I	II	III
Пальмитиновая	$25,0 \pm 1,0$	$25,9 \pm 1,0$	$23,4 \pm 1,0$	$20,0 \pm 1,0$	$21,0 \pm 1,0$	$19,9 \pm 1,0$
Стеариновая	$24,8 \pm 0,9$	$20,4 \pm 1,0$	$18,1 \pm 1,0$	$3,8 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,9$	$3,0 \pm 0,9$
Олеиновая	$16,4 \pm 1,0$	$15,8 \pm 0,9$	$17,0 \pm 1,0$	$43,0 \pm 1,0$	$40,6 \pm 1,0$	$39,0 \pm 0,9$
Линолевая	$9,4 \pm 0,9$	$14,2 \pm 0,9$	$16,6 \pm 1,0$	$22,8 \pm 1,0$	$23,4 \pm 1,0$	$25,0 \pm 1,0$
Линоленовая	$3,4 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,8$
Арахидоновая	$14,8 \pm 1,0$	$15,6 \pm 1,0$	$15,0 \pm 1,0$	$1,5 \pm 0,8$	$1,7 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,8$

Таким образом, 1,0% и 2,5% пищевые добавки масла косточек винограда проявляют различную биологическую активность. На 15 день эксперимента изменения более рельефны в триацилглицеридной фракции липидов печени мышей. Оптимизация применения пищевой добавки играет важную роль в поддержании физиологических потребностей организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адекенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты. Материалы Международной научно-практической

конференции “Фармакология Казахстана: интеграция науки, образования и производства” 2009; 1:201-208.

2. Адекенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты, перспективы применения в медицине и организация их производства. Караганда, Казахстан: АО «Научно-производственный центр Фитохимия»; 2009: 125.

3. Брейтман А.Я., Голубев А.А. Рекомендации по статистической обработке результатов исследования. М.: Наука; 1999: 46.

4. Дейнека В.И., Дейнека Л.А. Видовой состав триглицеридов масел семян. Химия природных соединений 2004; 2: 157-159.

5. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А. Жирнокислотный состав масла косточек винограда и его действие в форме пищевой добавки. Медицинские новости Грузии 2011; 2(191): 73-76.
6. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б. Основные физико-химические константы масла косточек винограда и его действие в форме пищевой добавки. Медицинские новости Грузии 2011; 6(195): 85-88.
7. Лекарственные растения: фармакологические и фитохимические исследования: производство фитопрепаратов. Материалы Международной научно-практической конференции "Фармакология Казахстана: интеграция науки, образования и производства" 2009; 3: 87.
8. Материалы Международной научно-практической конференции "Фармакология Казахстана: интеграция науки, образования и производства" 2009; 1: 303.
9. Руководство по методам исследования, технологическому контролю и учету производства в масложировой промышленности. М.: ВНИИЖ; 2004: кн. 2; 134.
10. Статистический обзор «Российский рынок продуктов питания». М.: Москвнешнеформ; 2007: 12.
11. Султанова Ю.А., Нечаев А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Московский институт пищевой промышленности. Сборник работ. М.: 2008; 64-76.
12. Murkovic M., Lechner S., Pietzka A. Analysis of minor components in olive oil. J. Biochem., Biophys. 2004; 6 (1-2): 155-160.

## SUMMARY

### FATTY ACIDS OF GRAPE SEED OIL AND ITS BIOLOGICAL ACTIVITY AS 1,0% AND 2,5% FOOD-ADDITIVE

Kikalishvili B., Zurabashvili D., Turabelidze D., Zurabashvili Z., Giorgobiani I.

*Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Tbilisi; Chromatography Center, Tbilisi; Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

Using high-performance liquid chromatography were qualitatively and quantitatively identified high fatty acids contained in grape seed oil and compare its biological activity as 1,0% and 2,5% food-additive and fatty acids composition contained in lipids of mice livers. Investigation were carried out on 90 inbred mice 5,0 g weight. Using high-performance liquid chromatography methods in grape seed oil is identified linoleic (65,0%), linolenic (1,5%), oleic (17,0%), palmitic (8,0%), stearic (4,4%) and arachidonic (0,6%) acids.

After 15 days fatty acids are carried out from mouse liver and individual identified. In paper is showed that 1,0% and 2,5% grape seed oil food-additive have a different biological activity. The investigation demonstrated that after 15 days the grape seed oil takes marked part in lipid metabolism of biological necessary components.

**Keywords:** high-performance lipid chromatography, fatty acids, grape seed oil.

## РЕЗЮМЕ

### ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЛА КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ФОРМЕ 1,0% И 2,5% ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б.

*Институт психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси;  
Республиканский хроматографический центр, Тбилиси;  
Тбилисский государственный медицинский университет,  
Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

Цель исследования - определить уровень свободных жирных кислот в масле косточек винограда и сравнить особенности действие 1,0% и 2,5% пищевых добавок этого масла на содержание жирных кислот в фосфолипидной и триацилглицеридной фракциях липидов печени мышек. Исследования проведены на 90 беспородных мышках, которые подверглись эвтаназии на 15 день эксперимента. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии идентифицированы

следующие жирные кислоты: линолевая (65,0%), линоленовая (1,5%), олеиновая (17,0%), пальмитиновая (8,0%), стеариновая (4,4%) и арахидоновая (0,6%). Показано, что в фосфолипидной и триацилглицеридной фракциях липидов печени мышек на 15 день эксперимента количественное содержание и композиция вышеуказанных жирных кислот значительно меняется. Изменения более рельефны в триацилглицеридной фракции.

## რეზიუმე

ყურძნის წიპწის ზეთის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები და მათი 1,0% და 2,5% კვებითი დანამატების ბიოლოგიური აქტივობა

ბ. კიკალიშვილი, დ. ზურაბაშვილი, დ. ტურაბელიძე, ზ. ზურაბაშვილი, ი. გიორგობიანი

ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკოლოგიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი; ქრომატოგრაფიული ცენტრი, თბილისი; თბილისის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომის მიზანია ყურძნის წიპწის ზეთის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობის დადგენა და ამ ზეთის 1,0% და 2,5% კვებითი დანამატების მოქმედების შედარება თავის ღვიძლის ცხიმოვანი მჟავების ფოსფოგლიცერიდულ და ტრიაცილ-გლიცერიდულ ფრაქციებში. კვლევები ჩატარებულია 90 უჯიშო თავგებზე. მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიით ყურძნის თესლის ზეთში დადგენილია შემდეგი ცხიმოვანი მჟავები: ლინოლის (65%), ლინოლენის (1,5%), ოლეინის (17,0%), პალმიტინის (8%), სტეარინის (4,4%) და არახიდონის (0,6%). დადგენილია, რომ ყურძნის

თესლის ზეთის 1,0% და 2,5% კვებითი დანამატების ბიოლოგიური აქტივობა განსხვავებულია. ექსპერიმენტის მე-15 დღეს თავგების ღვიძლის ლიპიდების ფოსფოგლიცერიდულ და ტრიაცილ-გლიცერიდულ ფრაქციებში შემოაღნიშნული ცხიმოვანი ზეთების რაოდენობითი კომპოზიციები მნიშვნელოვნად იცვლება. ცვლილებები უფრო რელიეფურია ტრიაცილ-გლიცერიდულ ფრაქციაში, ყურძნის წიპწის ზეთის კვებითი დანამატების ოპტიმალური გამოყენება მნიშვნელოვანია ორგანიზმის ფიზიოლოგიური მოთხოვნილებების შესანარჩუნებლად.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ ДЛЯ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СООБЩЕНИЕ 2. СРАВНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ *PS.AERUGINOSA* И *E.COLI* (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Гамбашидзе К.Г., Каландаришвили К.Г., Хорава П.А., Азаладзе Т.Н.,  
Ласареишвили Б.Г., Джагани Э.Г., Тедиашвили М.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава, Тбилиси, Грузия*

В наши дни, ученые занимающиеся вопросами онкологии, большое внимание уделяют развитию методов ранней диагностики и разработке эффективных способов лечения онкологических заболеваний. Несмотря на огромные усилия ученых, проблема лечения рака по сей день не решена. Следует отметить, что хирургические методы лечения имеют ограниченные возможности, а лучевая, гормональная и химиотерапии сопровождаются серьезными побочными эффектами. Поэтому разработка новых альтернативных методов лечения злокачественных образований не теряет своей актуальности. Считаем, что иммунотерапия, суть которой заключается в увеличении эффективности противоопухолевой защиты, заложенной в природе иммунитета

здорового человека [2,3], позволяет решить целый ряд проблем, стоящих перед вышеперечисленными методами. Препараты микробного происхождения активируют факторы естественной резистентности организма - системы мононуклеарных фагоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и натуральных киллеров (НК). Вакцинация бактериальными препаратами и активация неспецифической резистентности часто приводит к задержке роста злокачественной опухоли. Этот факт неоднократно был доказан многочисленными экспериментами, проведенными на экспериментальных животных и даже в клинике при лечении онкологических пациентов [5,6,10]. Однако, несмотря на положительные результаты лечения, этот метод иммунотерапии по

сей день широко не внедрен в клиническую практику ввиду сопутствующих токсико-пирогенных побочных эффектов. Исходя из этого, для стимуляции противоопухолевой активности организма мы решили изучить эффекты вакцинации с применением грамотрицательных, условно-патогенных бактерий. Проведенные нами ранее исследования [8] показали, что введение бактериальных вакцин хорошо переносится экспериментальными животными и не способствует росту опухоли. Более того, установлено, что бактериальные фаголизаты отличаются большой иммуногенностью и минимальными побочными эффектами по сравнению с бактериальными термолизатами. Предположительно, разрушение стенок бактерий происходит таким образом, что освобожденные паттерн-содержащие конгломераты не вызывают гиперстимуляцию иммунной системы и проявление реактивных побочных эффектов доведено до минимального уровня.

Целью исследования явилось изучение противоопухолевой эффективности бактериальных термо- и фаголизатов грамотрицательной условно-патогенной бактерии *Ps.aeruginosa* и сравнительный анализ полученных результатов с таковыми, полученными при исследовании противоопухолевых лечебных эффектов с применением термо- и фаголизатов *E.coli*.

**Материал и методы.** Бактериальные термолизаты и фаголизаты *Ps.aeruginosa* и *E.coli*, а также очищенные суспензии соответствующих бактериофагов были получены на базе стандартных методик [4,7,9] и разработанных нами отдельных модификаций. Противоопухолевые лечебные эффекты бактериальных термо- и фаголизатов *Ps.aeruginosa* были изучены на 30 беспородных половозрелых лабораторных мышцах массой тела 20-25 г. Для получения модели злокачественного опухолевого роста всем животным была привита карцинома Эрлиха путем введения прививочной опухоли ( $1 \times 10^6$  клеток) под кожу. Экспериментальные животные были подразделены на 2 группы по 15 лабораторных мышей в каждой. Условно назовем их II и III группами, так как в дальнейшем будет проведено сравнение результатов исследования с аналогичными исследованиями по противоопухолевому воздействию фаголизатов *E.coli* (IV группа) и термолизатов *E.coli* (V группа), а также с данными, полученными для контрольной группы (I) - животные которой не подвергались какому-либо медикаментозному воздействию [1]. Животным II группы внутриперитонеально вводили 0,5 мл фаголизата *Ps.aeruginosa*, III группы - 0,5 мл термолизата *Ps.aeruginosa*. Инъекции препаратов во всех группах (кроме контрольной) производили трижды: на 2, 6 и 11 дни после прививки опухоли в одинаковых условиях. В качестве критерия развития злокачественной опухоли и оценки антиопухолевой эффективности бактериальных препаратов была выбрана динамика изменения ее объема.

Объем опухоли рассчитывали по формуле:  
 $V = \pi/6(A \times B \times C)$ ,

где А - длина, В - ширина и С - выпуклость опухоли над поверхностью кожи.

Среднее значение объема опухоли для каждой экспериментальной группы животных во все сроки, прошедшие после прививки опухоли, вычисляли по формуле:

$$[(V_k - V_0) / V_k] \times 100\%$$

где  $V_k$  - объем опухоли в контрольной группе, а  $V_0$  - объем опухоли в экспериментальной группе. В различные сроки развития опухоли рассчитывали процент торможения ее роста.

Для оценки эффективности препаратов нами была разработана полуматематическая модель, описывающая изменения объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего с момента ее прививки.

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS v. 16.0 for Windows.

**Результаты и их обсуждение.** На основании полученных для всех пяти групп животных экспериментальных данных построены графики зависимости объема злокачественной опухоли от времени, прошедшего после ее прививки (рис. 1а). На рисунке указаны моменты введения животным препаратов (термо- и фаголизаты *Ps.aeruginosa* и *E.coli*) во II, III, IV и V экспериментальных групп, а также момент прививки опухоли. Нами установлено, что формирование опухоли начинается примерно на четвертый день после ее прививки, и поэтому именно этот день был принят за точку отсчета времени при описании динамики ее развития. Первую прививку бактериальных препаратов можно воспринимать, как некую превентивную меру. Из рисунков следует, что все примененные нами методы лечения приводят к замедлению темпа роста злокачественной опухоли. Замедление развития опухоли особенно хорошо проявляется в первые 12-13 суток после прививки опухоли, т.е. в период, когда животным вводились препараты. Следует отметить, что в этот период все препараты приводят к существенному уменьшению темпа роста злокачественной опухоли и их эффективность сравнительно незначительно отличается друг от друга. Начиная примерно с 15 суток после прекращения инъекций, действие препаратов в меньшей степени останавливает развитие опухоли и эффективность их действия существенно различается.

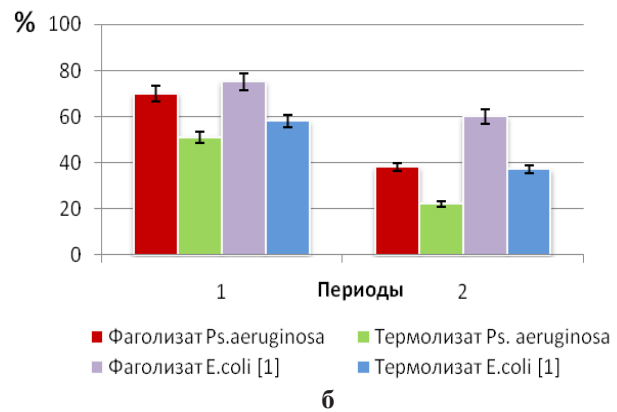
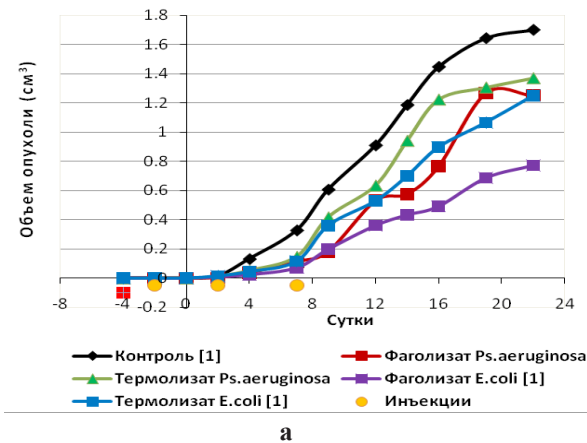


Рис 1. Динамика развития опухоли у экспериментальных мышей с карциномой Эрлиха при лечении различными бактериальными препаратами (а;) процент торможения роста опухоли при лечении фаго- и термолизитами (б)

Процесс условно можно разделить на 2 периода: начальный, когда животным периодически вводится препарат, и конечный – спустя некоторое время после прекращения инъекций. Для сравнения эффективности препаратов нами был вычислен процент торможения роста опухоли во все сроки ее развития. На основании этих данных были определены средние значения процента торможения роста опухоли в начальном и конечном периодах применения препаратов. Результаты представлены на рис. 1б. Из приведенных на рис. 1б гистограмм явствует, что в начальном периоде (1) эффективность применения фаголизатов на 15-20% больше, чем термолизатов. Сравнение процента торможения роста опухоли в конечном периоде (2) выявило явное преимущество фаголизата E.coli над всеми остальными тестируемыми нами препаратами. Как нами уже отмечалось ранее [1], увеличение объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего после ее прививки, с достаточной степенью точности может быть описано посредством экспоненциальной функции. Однако, в отличие от предыдущего исследования [1], в качестве начала отсчета нами выбран не момент прививки опухоли, а момент начала ее формирования, что в формуле отразилось следующим образом:

$$V=V_0[\exp(t/T)-1],$$

где  $V_0$  - некий объем, характерный для данного вида опухоли (в нашем случае карциномы Эрлиха),  $t$  – время, прошедшее после начала формирования опухоли. В таком виде формула позволяет более точно проводить анализ процессов, происходящих при развитии злокачественной опухоли (исключает преисторию ее развития до момента формирования).

Как уже отмечалось, ключевым является параметр  $T$ , который обозначает время, необходимое для достижения опухолью характерного для нее объема  $V_0$ . Параметр  $T$  не зависит от размеров опухоли, а

характеризует лишь скорость ее роста. Чем больше указанный параметр, тем медленнее протекает процесс развития опухоли в организме животного. Сравнение величин параметра  $T$  при различных методах лечения дает возможность объективной оценки эффективности того или иного препарата. В соответствии с вновь введенной формулой расчетная кривая и график зависимости увеличения объема опухоли с учетом времени для контрольной группы животных представлен на рис. 2.

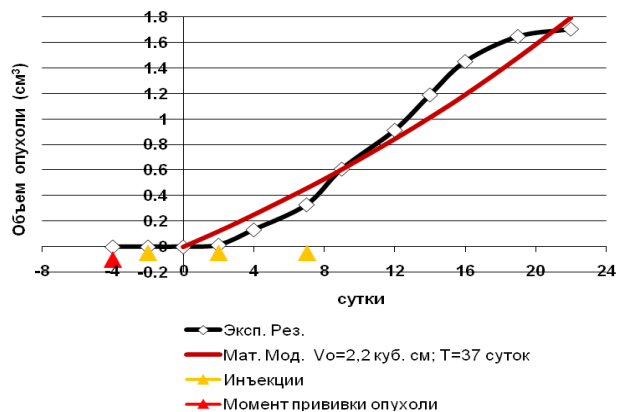


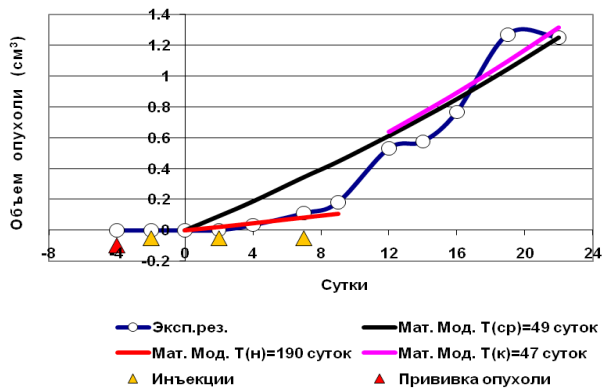
Рис. 2. Динамика развития опухоли у мышей с карциномой Эрлиха в контрольной группе

Из рис. 2 явствует, что расчетная кривая достаточно хорошо совпадает с экспериментальной кривой, и таким образом вышеприведенная формула с высокой степенью точности описывает процесс увеличения объема опухоли в зависимости от времени. Параметр  $V_0$  составил  $2,2 \text{ см}^3$ , а параметр  $T=37$  суток.

Для животных, которым проводилось лечение, нами введены 3 значения  $T$  для каждой экспериментальной кривой, а именно – для развития опухоли за весь период наблюдения за животными  $T(\text{cp})$ , характеризующее развитие опухоли в среднем; в начальном периоде -  $T(\text{н})$ ,

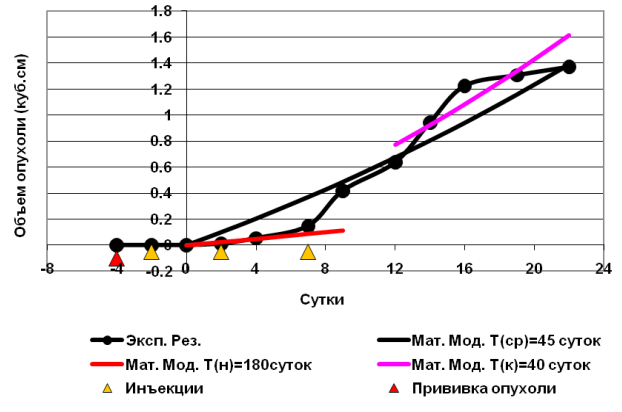


когда животные находились под воздействием препарата; в конечном периоде -  $T(\kappa)$ , когда инъекции были прекращены. На рис. 3а представлены экспериментальная и расчетная кривые увеличения объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего после прививки опухоли, для группы животных (II), которым был введен фаголизат *Ps.aeruginosa*. В этой группе  $V_0$  составил также  $2,2 \text{ см}^3$ ,  $T_{cp}=49$  суток,  $T_n=190$  суток, а  $T_{\kappa}=47$  суток.



а

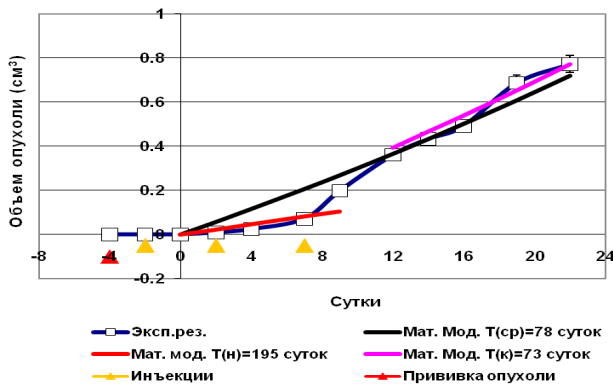
На рис. 3б представлены экспериментальная и расчетная кривые увеличения объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего после прививки опухоли, для группы животных (III), которым был введен термолизат *Ps.aeruginosa*. В этой группе животных параметр  $V_0$  составил также  $2,2 \text{ см}^3$ ,  $T_{cp}=45$  суток,  $T_n=180$  суток, а  $T_{\kappa}=40$  суток.



б

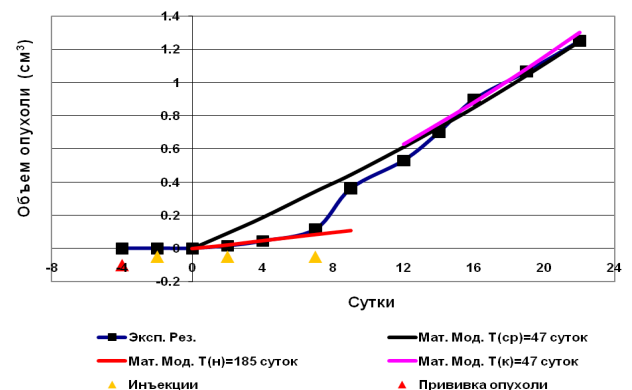
Рис. 3. Динамика развития опухоли у мышей с карциномой Эрлиха при лечении фаголизатом (а) и термолизатом *Ps.aeruginosa* (б)

Для сравнения приведены графики и расчетные кривые [1], перестроенные в соответствии с вновь введенной формулой, для группы животных (IV), которым был введен фаголизат *E.coli* (Рис. 4а)



а

( $T_{cp}=78$  суток,  $T_n=195$  суток, а  $T_{\kappa}=73$  суток), и для группы животных (V), которым был введен термолизат *E.coli* (Рис. 4б) ( $T_{cp}=47$  суток,  $T_n=185$  суток, а  $T_{\kappa}=47$  суток).



б

Рис. 4. Динамика развития опухоли у мышей с карциномой Эрлиха при лечении фаголизатом (а) и термолизатом *E.coli* (б)

В обоих случаях параметр  $V_0$  также составил  $2,2 \text{ см}^3$ . Исходя из того, что в исследуемых нами группах животных  $V_0$  составил одну и ту же величину, можно с уверенностью утверждать, что он является параметром, характеризующим данный вид опухоли, а именно карциному Эрлиха. Впрочем, не исключено, что он может зависеть как от вида лабораторного животного, так и от количества опухолевых клеток, вводимых животному в процессе прививки.

Для лучшего понимания параметра  $T$ , характеризующего скорость роста опухоли, целесообразно ввести величину  $T(x) = T \ln 2$ . Путем несложных математических преобразований можно заключить, что  $T(x)$  – это период времени, за который величина опухоли достигает характерного для нее объема  $V_0$ . Значения параметра  $T(x)$  для всех экспериментальных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметр  $T(x)$  при лечении термо- и фаголизатами *Ps.aeruginosa* и *E.coli*.

Параметр $T(x)$ (сутки)	Контроль	Фаголизат <i>Ps. aeruginosa</i>	Термолизат <i>Ps. aeruginosa</i>	Фаголизат <i>E.coli</i>	Термолизат <i>E.coli</i>
	I	II	III	IV	V
$T(x)$ среднее	26	34	31	54	33
$T(x)$ начальное	26	133	125	135	128
$T(x)$ конечное	26	33	28	51	33

Информативным, на наш взгляд, является введение такого параметра, как скорость роста опухоли  $W$ , который определяется как отношение объема опухоли  $V$  к времени  $t$ , прошедшего после начала ее развития. Исходя из формулы, примененной нами для описания процесса, получаем, что  $W = \{Vo[\exp(t/T)-1]\}/t$ . Анализируя это математическое выражение можно заключить,

что скорость роста опухоли не является постоянной величиной, а зависит от времени, прошедшего после начала ее развития. На Рис.5 представлены графики изменения средней (за весь период) скорости роста опухоли в зависимости от времени, прошедшего после начала ее развития для всех протестированных нами препаратов, а также контрольной группы.

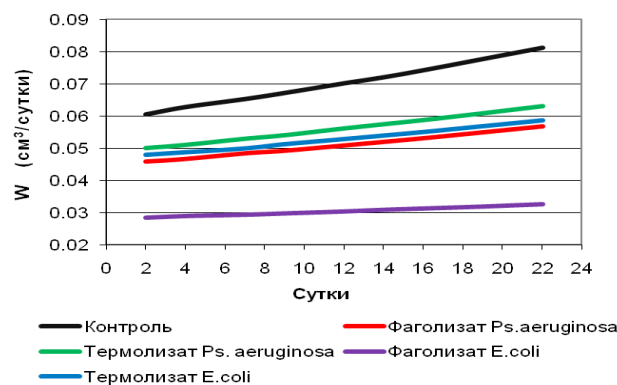


Рис. 5. Динамика изменения скорости роста опухоли при лечении термо- и фаголизатами

Из графиков видно, что во всех случаях скорость роста опухоли увеличивается по мере ее развития, и что все примененные нами бактериальные препараты приводят к сдерживанию

роста опухоли. В таблице 2 приведены расчетные скорости роста опухоли спустя 2 дня и 2 недели после прекращения инъекций бактериальных препаратов.

Таблица 2. Скорость роста опухоли у мышей при лечении термо- и фаголизатами

Препарат	Скорость роста опухоли $W$ (см³/сутки)			
	Спустя 2 дня после прекращения инъекций		Спустя 2 недели после прекращения инъекций	
	$W(нач)$	$W(ср)$	$W(кон)$	$W(ср)$
Контроль	0,067	0,067	0,080	0,080
Фаголизат <i>Ps.aeruginosa</i>	0,026	0,049	0,052	0,055
Термолизат <i>Ps.aeruginosa</i>	0,028	0,054	0,062	0,060
Фаголизат <i>E.coli</i>	0,025	0,030	0,032	0,032
Термолизат <i>E.coli</i>	0,027	0,060	0,052	0,057

Таблица 3. Замедление скорости роста опухоли при лечении бактериальными препаратами по сравнению со скоростью роста опухоли с контрольной группой (раз)

Препарат	Спустя 2 дня после прекращения инъекций		Спустя 2 недели после прекращения инъекций	
	в начальный период	в среднем (тенденция)	в конечный период	в среднем (тенденция)
Фаголизат <i>Ps.aeruginosa</i>	2,6	1,4	1,5	1,5
Термолизат <i>Ps.aeruginosa</i>	2,4	1,2	1,3	1,3
Фаголизат <i>E.coli</i>	2,7	2,2	2,5	2,5
Термолизат <i>E.coli</i>	2,5	1,1	1,5	1,4

Исходя из полученных результатов, можно вычислить во сколько раз конкретный бактериальный препарат замедляет скорость роста опухоли в тот или иной период ее развития, а также его влияние на общую тенденцию (в среднем) развития опухоли. Данные приведены в таблице 3.

Сравнивая значения параметра  $T(x)$  и скорости роста опухоли  $W$  для различных препаратов, можно прийти к следующим выводам:

1. В начальный период развития карциномы Эрлиха противоопухолевое действие всех препаратов практически одинаково и замедляет скорость роста опухоли примерно в 2,5 раза.
2. Бактериальные препараты, созданные на базе фаголизатов как *E.coli*, так и *Ps.aeruginosa*, более эффективны, чем бактериальные препараты, созданные на базе термолизатов.
3. После прекращения инъекций (конечный период) скорость роста опухоли примерно равна средней скорости ее развития (за весь период).
4. В конечном периоде скорость увеличения объема опухоли при применении фаголизата *E.coli* примерно в 1,6 раза меньше, чем при применении фаголизата *Ps.aeruginosa* и термолизата *E.coli* и почти в 2 раза меньше, чем при применении термолизата *Ps.aeruginosa*.
5. Сравнение средней скорости развития опухоли при использовании различных препаратов следует заключить, что эффективность фаголизата *E.coli* примерно в 1,6-1,7 раз превышает эффективность остальных препаратов, что, по-видимому, связано с продолжительностью действия данного препарата. Косвенное подтверждение пролонгированного действия бактериальных препаратов созданных на базе *E.coli* дает и тот факт, что после прекращения инъекций скорости увеличения объема опухоли в случаях лечения термолизатом *E.coli* и фаголизатом *Ps.aeruginosa* практически одинаковы, несмотря на явное преимущество фаголизатов над термолизатами.

Следует отметить, что экспериментальные данные получены в условиях использования одинаковых доз и периодичности введения всех протестированных бактериальных препаратов. Предполагаем, что каждый из них требует индивидуального подхода с точки зрения дозировки и периодичности инъекций.

**Благодарность.** Работа проводилась в рамках финансирования гранта УНТЦ № 5148.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гамбашидзе К., Хорава П., Каландаришвили К. и др. Применение бактериальных термо- и фаголизатов для задержки развития злокачественных опухолей. Сообщение 1. Противоопухолевая активность термо- и фаголизатов *E. Coli*. Georgian Medical News 2012; 1(202): 42-47.

2. Потебня Г. Противоопухолевые вакцины - перспективное терапевтическое направление в онкологии. Статья опубликована на сайте <http://www.medafarm.ru>
3. Потебня Г., Лисовенко Г., Ялкупт С. Противоопухолевые аутовакцины: перспективы применения. Доктор 2002; 2.
4. Adams N. Bacteriophages. Interscience Publishers, Inc.; New York: 1959: 27-31.
5. Akhmatova N., Lebedinskaia E., et al. Effect of bacterial vaccine on anti-tumor immunity and functional activity of mononuclears suppressed by cisplatin. Siberian Oncology J. 2009; 1: 53-55.
6. Cann SAH, van Netten J., van Netten C. - Dr William Coley and tumor regression: a place in history or in the future. Postgrad Med J. 2003; 79:672-80.
7. Clokie M, Kropinski A. Bacteriophages. Methods and Protocols: v.1: Isolation, Characterization and Interactions. Humana Press: 2009; 54-75.
8. Gambashidze K., Khorava P., Bejitaashvili N. - Anti-tumor effects of polyvaccine of Staphylococcus-Proteus-Escherichia-Klebsiella and polychemotherapy. Georgian International Journal of Science and Technology 2010; 2(1); 7-13.
9. Mdzinarashvili T., Mrevlishvili G., Khvedelidze M., et al. Pycnometric, viscometric and calorimetric studies of the process to release the double-stranded DNA from the Un bacteriophage. Biophysical Chemistry 2006; 124(1): 43-57.
10. Seya, T., Akazawa, et al. Role of toll-like receptors and their adaptors in adjuvant immunotherapy for cancer. Anticancer Res. 2003; 23:4369-76.

## SUMMARY

### APPLICATION OF BACTERIAL THERMO- AND PHAGELYSATES FOR SUPPRESSION OF MALIGNANT TUMOR GROWTH IN EXPERIMENTAL STUDIES: 2 COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTICANCER EFFICACY OF THERMO- AND PHAGELYSATES OF *PS.AERUGINOSA* AND *E.COLI*

**Gambashidze K., Kalandarishvili K., Khorava P., Azaladze T., Lasareishvili B., Jaiani E., Tediashvili M.**

*Tbilisi State Medical University; G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia*

In the presented work antitumor effects of thermo- and phagelysates of *Ps.aeruginosa* and *E.coli* on Ehrlich carcinoma growth in mice have been studied. The treatment efficacy was evaluated according to the dynamic changes in volume of cancer tissue, cancer growth inhibition percent and calculations using Semi-empirical mathematical model describing cancer volume variations in relation to time passed after carcinoma inoculation. It was shown that at the early stage of cancer growth all tested bacterial preparations significantly inhibit cancer growth. Antitumor treatment effects were better expressed in animal studies using bacterial phagelysates in comparison to that of thermolysates.

Comparative analysis of anticancer treatment efficacy of *Ps.aeruginosa* and *E.coli* phagelysates have shown that *E.coli* phagelysates reveal stronger and more prolonged anticancer treatment properties than phagelysates of *Ps.aeruginosa*.

**Keywords:** cancer, *Ps.aeruginosa*, *E.coli* phagelysates, thermolysates, vaccination.

## РЕЗЮМЕ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ ДЛЯ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СООБЩЕНИЕ 2. СРАВНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ТЕРМО- И ФАГОЛИЗАТОВ *PS.AERUGINOSA* И *E.COLI* (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Гамбашидзе К.Г., Каландаришвили К.Г.,  
Хорава П.А., Азаладзе Т.Н., Ласаренишвили Б.Г.,  
Джаиანი Э.Г., Тедиашвили М.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава, Тбилиси, Грузия*

Изучены противоопухолевые лечебные эффекты термо- и фаголизатов *Ps.aeruginosa* и *E.coli* на мышцах с привитой карциномой Эрлиха. Эффективность препаратов определялась с учетом динамики роста злокачественной опухоли и процента торможения ее роста. На основании разработанной полуматематической модели, описывающей изменения объема опухоли в зависимости от времени, прошедшего с момента ее прививки установлено, что в начальный период развития неоплазмы все бактериальные препараты существенно сдерживают рост злокачественной опухоли, хотя в динамике, фаголизаты более эффективны при лечении злокачественных опухолей, чем термолизаты. Сравнительный анализ противоопухолевой активности термо- и фаголизатов *Ps.aeruginosa* и *E.coli* выявил, что противоопухолевое воздействие фаголизата *E.coli* более эффективно и более пролонгировано, чем фаголизата *Ps.aeruginosa*.

## რეზიუმე

ბაქტერიული თერმო- და ფაგოლიზატების გამოყენება ავთვისებიანი სიმსივნური ზრდის შეჩერების მიზნით ექსპერიმენტში. შეტყობინება 2. *Ps.aeruginosa*-ს და *E.coli*-ს თერმო- და ფაგოლიზატების სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობის შედარებითი ანალიზი

ქ. ღამბაშიძე, კ. კალანდარიშვილი, პ. ხორავა,  
თ. აზალაძე, ბ. ლასარენიშვილი, ე. ჯაიანი,  
მ. თედიაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

წარმოდგენილ ნაშრომში შესწავლილი იყო *Ps.aeruginosa*-ს და *E.coli*-ს თერმო- და ფაგოლიზატების სიმსივნის ზრდის საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი ერლიხის კარცინომის განვითარების პროცესში. გამოთვლილია სიმსივნური ქსოვილის მოცულობის ცვლილებები დინამიკაში და სიმსივნური ზრდის შეფერხების პროცენტი. შემუშავებულია ნახევრადემპირიული მათემატიკური მოდელი, რომელიც ასახავს სიმსივნური ქსოვილის მოცულობის ცვლილებას სიმსივნის გადანერგვის მომენტიდან გასულ დროსთან მიმართებაში. ნახევრები რომ სიმსივნური ზრდის საწყის ეტაპზე ყველა ბაქტერიული პრეპარატი მნიშვნელოვნად აფერხებს ავთვისებიან ზრდას. მეტად გამოხატული სიმსივნის საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი გამოვლინდა ბაქტერიული ფაგოლიზატებით მკურნალობის შემთხვევაში. *Ps.aeruginosa*-ს და *E.coli*-ს ფაგოლიზატების სიმსივნის ზრდის საწინააღმდეგო ეფექტის შედარებითი ანალიზით დადგინდა, რომ *E.coli*-ს ფაგოლიზატების სიმსივნის საწინააღმდეგო სამკურნალო ეფექტი აღემატება *Ps.aeruginosa*-ს ფაგოლიზატებით სამკურნალო ეფექტს.

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЯДА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Цагарейшвили Г.В., Башура А.А., Алексеева М.А., Башура Г.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Грузия; Украинский национальный фармацевтический университет, Харьков

Установление механизма и закономерностей процессов образования деформаций (разрушения) пространственных структур бентонитов и различных растворов полимерных и дисперсных систем – одна из важнейших проблем современной коллоидной химии, которая имеет большое значение для теории и практики в области технологии лекарств и косметических средств [3-6]. Поэтому, реологические свойства мягких лекарственных форм (МЛФ) и КС – один из центральных моментов, на который обращают самое пристальное внимание технологи, их разработчики.

В наших работах [1,2] по исследованию структурно-механических (реологических) свойств растворов высокомолекулярных соединений (ВМС) и поверхностно-активных веществ (ПАВ) было показано, что они зависят от химической природы веществ, их концентрации, температуры и добавок различных растворителей.

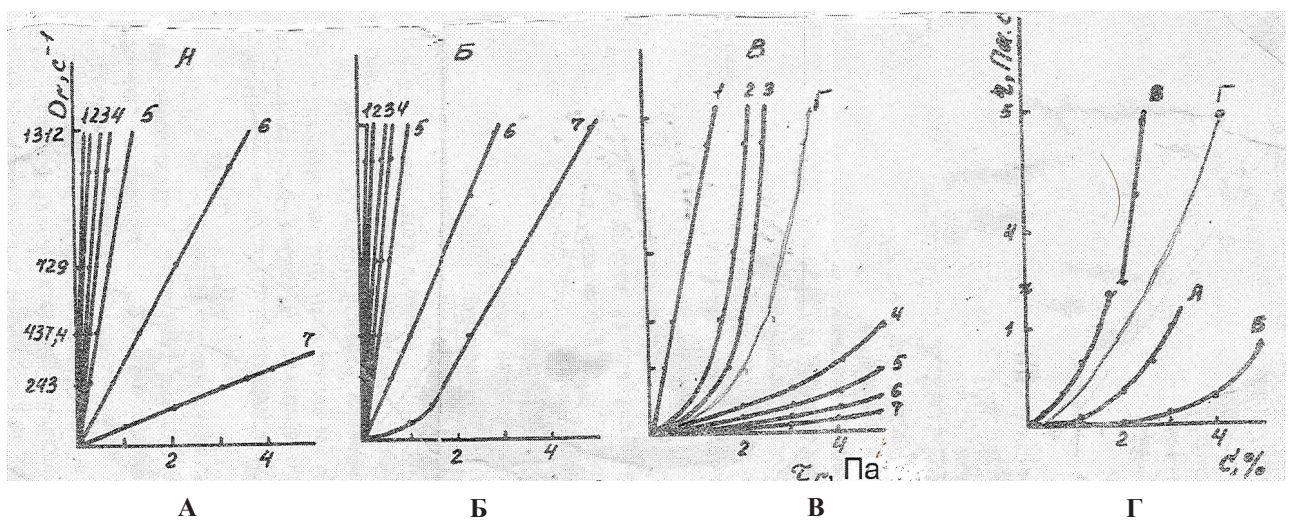
Целью исследования явилось определение некоторых реологических свойств высокомолекулярных соединений и поверхностно-активных веществ, влияющих на вязкость разрабатываемых лекарственных форм и косметических средств.

**Материал и методы.** Изучены эфиры целлюлозы (МЦ, Na-КМЦ, ОПМЦ и др.), полиэтиленгликоли (ПЭГ-400,

1500, 4000), оксиглицированные продукты (твин-80, ОС-20), спирты шерстного воска, спирты, кислоты, фенолы), алкилсульфаты первичные (натрия лаурилсульфат и др.), растворители (спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, ДМСО) и их смеси, блоксополимеры оксидов этилена и пропилена.

Реологические исследования растворов ВМС и ПАВ, проводили на приборе Реотест-2 и вискозиметре Хеплера. Строили реограммы (кривые текучести), отражающие зависимость касательного сдвига от градиента скорости. Определяли тип течения системы, структурную вязкость, экстраполированное напряжение сдвига, наличие тиксотропных свойств. Испытания проводили сразу же после приготовления растворов, спустя несколько часов, суток и месяцев в зависимости от времени их структурообразования.

**Результаты и их обсуждение.** Типичные реограммы текучести некоторых растворов приведены на рис. 1, из которого видно, что водные растворы ПВП имеют ньютоновский тип течения; у растворов ПВС с концентрацией выше 10% наблюдается переход к псевдопластическому типу течения; этот переход для растворов МЦ наблюдается уже при концентрации 2%, динамическая вязкость растворов ПВП незначительно увеличивается с ростом концентрации (в отличие от ПВС и МЦ).



А – ПВП (1 – 10%, 2 – 15%, 3 – 20%, 4 – 30%, 5 – 40%, 6 – 50%, 7 – 60%); Б – ПВС (1 – 4%, 2 – 5%, 3 – 6%, 4 – 7%, 5 – 8%, 6 – 9%, 7 – 10%); В – МЦ (1 – 1%, 2 – 2%, 3 – 2,5%, 4 – 3%, 5 – 4%, 6 – 5%, 7 – 6%); Г – карбомер 940 – 2%.

Рис. 1. Реограммы текучести некоторых растворов полимеров (А-В) и их структурная вязкость при различных концентрациях

Установлено, что вязкость водных растворов ПВП и ПВС при хранении не изменяется в течение 4 месяцев. Растворы же МЦ разжижаются, вязкость их уменьшается. Аналогично влияет на структурную вязкость растворов МЦ изменение рН. На вязкость растворов ПВП изменение рН не оказывает влияния. Вязкость растворов ПВС незначительно увеличивается с повышением рН.

При введении в растворы ПВП различных гидрофильных растворителей ньютоновский тип течения сохраняется, хотя при этом повышается динамическая вязкость. Растворители по-разному влияют на свойства растворов ПВС и МЦ. По степени влияния на реологические свойства растворов ПВП и ПВС неводные растворители можно расположить в следующем порядке:  
для ПВП: глицерин > ПЭО-400 > пропиленгликоль > этанол;  
для ПВС: глицерин > пропиленгликоль > этанол.  
В растворах ПВП этанол можно использовать в разных концентрациях, пропиленгликоль – до 30%. Вязкость растворов ПВС с растворителями существенно зависит

от времени хранения. Добавление растворителей к растворам МЦ вызывает появление тиксотропных свойств, что свидетельствует об образовании коагуляционных структур.

Для изучения влияния ПАВ различной природы на реологические свойства растворов полимеров были исследованы ПАВ трех классов; анионоактивные (АПАВ) – алкилсульфаты первичные фракции  $C_{10}-C_{13}$ , натрия лаурилсульфат; катионоактивные (КПАВ) – катамин АБ и неионогенные (НПАВ) – препарат ОС-20, твин-80. Концентрация ПАВ в растворах составила для АПАВ и НПАВ 1–5%, КПАВ – 0,1–0,5%.

При введении в растворы ПВП ПАВ различных классов в концентрациях 1-5%, они сохраняют ньютоновский тип течения, а их вязкость практически не изменяется.

Катамин АБ не влияет на вязкость всех изученных полимеров (рис. 2А).

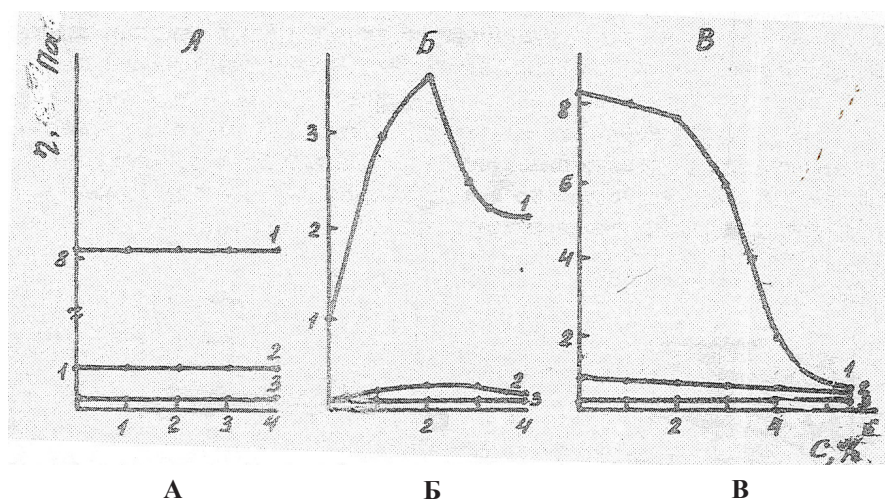


Рис. 2. Зависимость вязкости водных растворов полимеров от концентрации КПАВ (А), АПАВ (Б), НПАВ (В): 1-2,5% раствор МЦ; 2-6% раствор ПВС; 3-15% раствор ПВП

Алкилсульфаты первичные при концентрации 1-2% также мало влияют на реологические параметры ПВС (рис. 2Б), однако, при 5% АПАВ вязкость растворов ПВС снижается, составы коагулируют.

НПАВ способны снижать вязкость растворов ПВС (рис. 2В). Начиная с 3%, препарат ОС-20 вызывает в растворах появление псевдопластического типа течения и тиксотропных свойств. При 5%-м содержании препарата ОС-20 растворы полимера коагулируют.

Алкилсульфаты первичные в концентрации свыше 1% способствуют проявлению тиксотропных свойств растворов МЦ и резко повышают вязкость системы, достигая максимума при концентрации их 2%, затем

вязкость резко падает. При 3% ПАВ наблюдается коагуляция растворов МЦ.

Сравнивая реологические свойства растворов полимеров в зависимости от добавок ПАВ различных классов и концентраций, следует заключить, что растворы ПВП сохраняют ньютоновский тип течения независимо от природы и концентрации ПАВ, открывая возможности для их совместного применения в технологии жидких лекарственных форм и косметических средств.

Приведем еще один пример из наших исследований перспективных ПАВ, которые имеют преимущества перед ланолином и выделенными из него спиртами

шерстного воска (СШВ). Это оксиэтилированные спирты шерстного воска (ОЭСШВ). Исследования вязкости проводили с водными растворами (0,05–10,0%) ОЭСШВ с различной длиной оксиэтильной цепи (10, 20, 35, 45, 55 молей оксида этилена).

Из рис. 3 и 4 видно, что с увеличением концентрации ОЭСШВ вязкость растворов всех образцов возрастает в 3 раза. При концентрации спиртов 2–6% вязкость растворов не зависит от длины оксиэтильной цепи, а при более высоких концентрациях она возрастает с удлинением цепи.

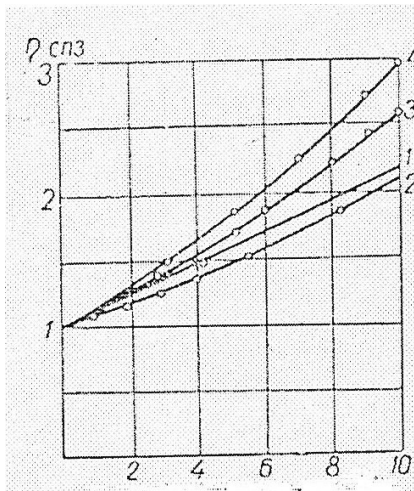


Рис. 3. Вязкость растворов ОЭСШВ в функции концентрации: 1 – ОЭСШВ–10; 2 – ОЭСШВ–20; 3 – ОЭСШВ–30; 4 – ОЭСШВ–50

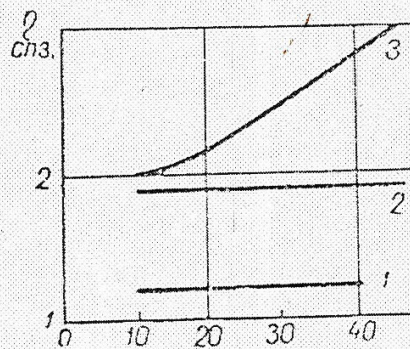


Рис. 4. Вязкость растворов ОЭСШВ в зависимости от длины оксиэтильной цепи: 1 – 2% раствор; 2 – 6% раствор; 3 – 10% раствор

Изменения вязкости водных растворов ОЭСШВ с длиной цепи этилена 20 и 30 в функции температуры показаны на рис. 5.

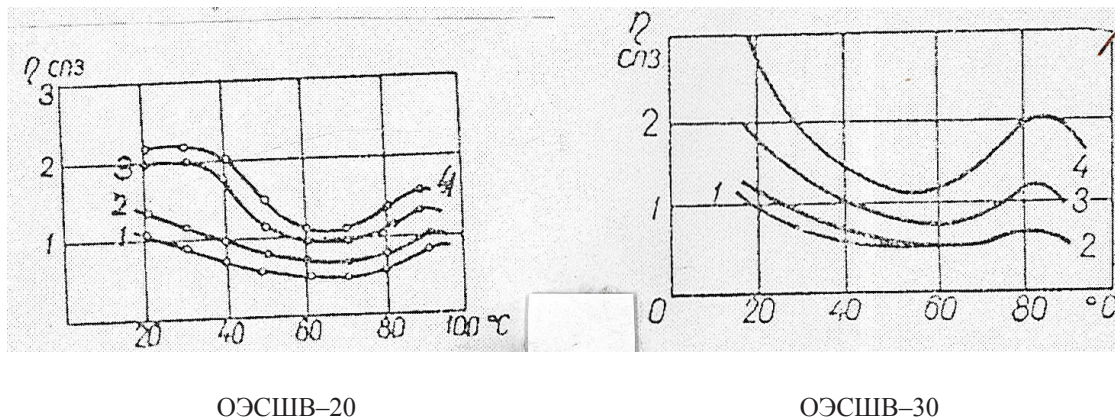


Рис. 5. Кривые зависимости вязкости растворов ОЭСШВ 20 и 30 в функции температуры 1-4 соответственно 0,5, 2, 5 и 10% водные растворы

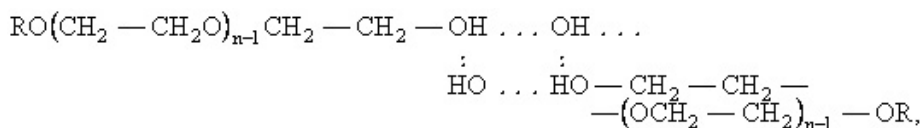
Установлено, что для разбавленных растворов повышение температуры при одинаковой концентрации сначала приводит к снижению вязкости, а затем к ее аномальному возрастанию, достигая максимума при температуре помутнения. Для всех растворов характерны две температуры: 1) соответствующая началу роста вязкости и 2) максимальной вязкости системы. Этим изменениям в растворах НП АВ, по-видимому, предшествуют процессы гидратации-дегидратации молекул ПАВ, а это приводит к изменению форм и размеров как молекул ПАВ в мицеллах, так и самих мицелл и их агрегатов. Повышение температуры может привести

как к разрушению первичных связей в объеме раствора, так и к образованию новых структур в результате уменьшения поверхностной гидратации молекул ПАВ и изменению гидратации полиоксидных цепей, изменяющих свою форму в результате клубкования [6].

Уменьшение вязкости раствора происходит до температуры, соответствующей началу роста вязкости системы, что связано с исчезновением структурных связей в объеме раствора. Убывающий ход кривых указывает на постепенное завершение процессов, которые происходят при повышенных температурах. Дальнейшее

повышение вязкости, очевидно, сопровождается уменьшением степени гидратации и далее формы агрегатов. Это приводит к увеличению взаимодействия между первичными агрегатами присутствием в системе сферических мицелл. Происходит непрерывная смена формы и агрегации мицелл – от сферических к вытянутым, эллипсоидным.

При температуре, соответствующей максимальной вязкости системы, продолжается дегидратация эфирных групп ПЖГ-цепей и изменение их концентрации. В наших исследованиях максимум вязкости для ОЭСШВ-20 находится в области 90-95°C, для ОЭСШВ-30 – 80-85°C. При дальнейшем нагревании процессы дегидратации полностью заканчиваются, молекулы ПЭГ-цепей не содержат ни гидратированной, ни «сшивающей» воды.

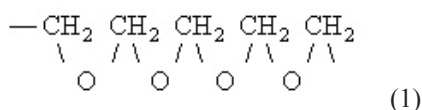


где:

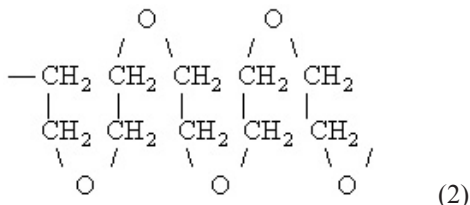
R – радикал кислоты, спирта и др.;

n – степень конденсации этиленоксида.

В отличие от близких по составу полиоксиметиленов, имеющих зигзагообразное строение



полиоксиэтилены имеют меандровидную (извилистую) форму цепи



Как видно из схем 1 и 2, пространственное расположение молекулы полиэтиленоксида в зигзагообразной форме разрешает присоединение большого количества молекул воды, нежели в меандровидной; при зигзагообразной форме могут разместиться вокруг атома кислорода четыре молекулы воды, а вокруг атома кислорода меандровидной формы - цепи не более двух молекул воды.

Для объяснения выявленного соотношения O/H<sub>2</sub>O, равного 4, допускают, что в одной и той же молекуле оксиэтилированного вещества оксиэтильные звенья могут располагаться и в зигзагообразной и меандровидной формах [9].

В среднем 10 оксиэтилированных звеньев полиэтиленгликоля или его производного сшиваются одной молекулой воды с образованием более высокомо-

Характер образования структур и их взаимные переходы в растворах вышеперечисленных ВМС и ПАВ при изменении концентрации, температуры, различных добавок и т.д. определяются химической природой молекул этих веществ, а также их взаимодействием с растворителями, лекарственными и косметическими средствами. Ранее Башурой Г.С. с соавт. [1,2] при изучении реологических свойств ПЭГ была обнаружена аномалия вязкости его смесей с малыми количествами воды. Это же свойственно для многих изучаемых оксиэтилированных соединений – спиртов, кислот, фенолов. Методами вискозиметрии, электрографии и др. исследованиями показано, что оксиэтилированные соединения также способны «сшиваться» молекулами воды и др. отдающими протон в комплексы, образуя сетчатые структуры типа

лекулярных продуктов, что отвечает содержанию воды 2-5%.

На основании приведенных данных аномальная вязкость водных растворов полиэтиленгликолевых эфиров высокомолекулярных жирных кислот, фенолов и спиртов может быть объяснена следующим образом: вначале образуются тетрагидраты, которые в начальной стадии нагревания ведут себя как нормальные ньютоновские жидкости; вязкость их монотонно понижается с повышением температуры. При достижении известной температуры, зависящей от гидрофильно-липофильного баланса, от гидрата начинают отщепляться большие или меньшие количества молекул воды. Гидраты ПЭГ-производного, содержащего меньшие количества воды, обладают недостаточной растворимостью в воде, вследствие чего растворы становятся более насыщенными и вязкость их растет. Восходящая ветвь кривой вязкости,



аномально повышающаяся с повышением температуры, характеризует поведение этих систем в процессе постепенной потери воды их гидратами. По-видимому, тетрагидрат вначале превращается в три-, затем в ди- и, наконец, в моногидрат, при этом растворимость образующихся в такой последовательности гидратов равномерно падает. Когда в результате дальнейшего повышения температуры теряется последняя молекула воды, в растворе остается «сшитая» небольшим количеством воды макромолекула оксиэтилированного производного, обладающая наименьшей растворимостью и благодаря этому образующая наиболее вязкий раствор. В наших опытах этот максимум вязкости лежит в области температур 45-55°C. При дальнейшем нагревании рвутся и водородные связи, участвовавшие в сшивании молекул оксиэтилированных соединений. Ход вязкости таких растворов характеризуется равномерно опускающейся кривой с повышением температуры, если длина ПЭГ-цепи достаточно велика, или не очень велика, но имеет зигзагообразную структуру. В тех случаях, когда гидрофильность ПЭГ-цепи не преобладает над гидрофобными свойствами введенного в молекулу алкилфенола, кислоты или спирта, достигается минимальная растворимость соединения и наступает расслоение раствора на две фазы. Нисходящая ветвь кривой вязкости после достижения максимума оказывается очень короткой.

Среди ряда технологов доминирует мнение, что ПЭГ и их производные химически инертны. Это не совсем так, поскольку они способны вступать во взаимодействие с некоторыми консервантами и рядом лекарственных и косметических веществ, что приводит к инактивации последних. На основании результатов наших исследований мы предполагаем, что ПЭГ и др. НПВ образуют с этими веществами комплексы благодаря реакции гидроксильного, карбоксильного, фенольного водорода с эфирным кислородом гликоля. Такое взаимодействие приводит к уменьшению или инактивации, или наоборот, к повышению активности лекарств и КС [7].

В свете этих представлений можно объяснить несовместимость фенола с ПЭГ, который теряет свои дезинфицирующие свойства. Взаимодействуют с ПЭГ и др. оксиэтилированными соединениями - резорцин, нафтол, катехин, гидрохинон, пирогаллол и др. протонодонорные вещества.

Проведенные нами исследования показали, что твин-80 образует комплексы с фенолом уже при концентрации их в растворе 0,001 и 0,01% соответственно. С увеличением концентрации фенола в ПЭГ и твин-80 вязкость растворов возрастает и достигает максимума в точке помутнения. Дальнейшее увеличение концентрации приводит к осаждению комплекса и уменьшению вязкости. Экспериментально показано усиление антимикробного действия некоторых антибиотиков при условии их

растворения в ПЭГ-400 [10]. Показана возможность сорбиновой кислоты взаимодействовать с эмульгаторами Т-1 и Т-2 за счет ассоциации атома водорода карбоксильной группы кислоты с нуклеофильными атомами кислорода в молекулах эмульгаторов, а также с возможностью гидрофобного связывания.

Для определения свойств разрабатываемых лекарственных форм и косметических средств необходимо точно установить факторы, влияющие на вязкость выбранного загустителя (ВМС или ПАВ), так как различные загустители обладают разными вязкостными и реологическими свойствами.

Данные исследования положены в основу комбинированного лекарственного средства «gel» с декамитоксеном, экстрактом каштана конского и пробиотиком.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Башура Г.С., Ляпунов Н.Л., Мнушко В.И. и др. Реологические свойства растворов полимеров. Передовой производственный опыт в мед. пром-сти, рекомендации для внедрения. М.: ВНИИСЭНТИ. 1991; Вып. 5: 30-34.
2. Башура Г.С., Ляпунов Н.Л., Мнушко В.И. и др. Реологические и пенообразующие свойства растворов полимеров. Передовой производственный опыт в мед. пром-сти, рекомендации для внедрения. М.: ВНИИСЭНТИ; 1991; Вып. 6: 16-20.
3. Голетиани К.М., Цагарейшвили Г.В. Адсорбционная бентонитовая основа. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის „მაცნე“, ქიმიის სერია, 2007; 33(3): 342-344.
4. Кутузов И.В., Степанов Ю.В., Бабанова И.К. Реологические свойства мазей с полиненасыщенными жирными кислотами микробиологического происхождения. Фармация 1991; 2: 30-34.
5. Раевский О.А., Трепалина Е.П., Трепалин С.В. SLIPPER – новая программа для расчета растворимости, липофильности и липосомной проницаемости. Хим.-фармац. журн. 2000; 1: 34-36.
6. Boer Y., Cox H., Pijnenburg N. Über die Stabilität von Ergotamin in Suppositorien. Acta Pharm. Technol. 1980; 26(4): 243-246.
7. Ioshi G.V., Kevadiya B.D., Bajaj H.C. Discipline of Inorganic Materials and Catalysis, Central Salt and Marine Chemicals Research Institute, Council of Scientific and Industrial Research (CSIR), Bhavnagar, Gujarat, India. Drug Dev Ind. Pharm. 2010.
8. Lin H. Wei IC, Uang TV, Tsai WC. Institute of Polymer Science and Engineering, National Taiwan University, Taipei, Taiwan. Langmuir, 2007.
9. Lin FH, Chen CH, Cheng WT, Kuo TF. Institute of Biomedical Engineering, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan. Biomaterials, 2006.
10. Panchagnula P., Thomas N. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics in drug research. Int. J. Pharmac. 2000; 131-150.

## SUMMARY

### RHEOLOGIC PROPERTIES OF SOME PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS IN DRUG FORMS AND COSMETIC PREPARATION TECHNOLOGY

Tsagareishvili G., Bashura A., Alekseeva M., Bashura G.

*Tbilisi State Medical University, Kutateladze Institute of Pharmakochemistry, Georgia;  
Ukraine National University of Pharmaceutics, Charkiv*

The establishment of mechanisms and principles of the formation of deformation (fracture) of spatial structure of bentonite solutions and various solutions and disperse systems is one of the most important problems of modern pharmaceutical technology.

and surfactants on the properties of designed dosage drug forms and cosmetic preparation. Research data, as the basis for drug combinations "gel" with dekamitoksin, extract Aesculus hippocastanum L and probiotics.

The article presents the results of a long-term research of influence of high-molecular compounds

**Keywords:** high-molecular compounds, surfactants, pharmaceutical technology.

## РЕЗЮМЕ

### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЯДА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Цагарейшвили Г.В., Башура А.А., Алексеева М.А., Башура Г.С.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе,  
Грузия; Украинский национальный фармацевтический университет, Харьков*

Установление механизма и закономерностей процессов образования деформаций (разрушения) пространственных структур растворов бентонитов и различных растворов полимерных и дисперсных систем – одна из важнейших проблем современной фармацевтической технологии. В работе представлены итоги многолетней работы по изучению влияния применяемых высоко-

молекулярных соединений и поверхностно-активных веществ на свойства разрабатываемых лекарственных форм и косметических средств.

Данные исследования положены в основу комбинированного лекарственного средства «gel» с декамитоксином, экстрактом каштана конского и пробиотиком.

## რეზიუმე

რიგი დამხმარე ნივთიერებების რეოლოგიური თვისებები სამკურნალწამლო ფორმებისა და კოსმეტიკური საშუალებების ტექნოლოგიაში

გ. ცაგარეიშვილი, ა. ბაშურა, მ. ალექსეევა, გ. ბაშურა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო; უკრაინის ნაციონალური ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი

ბენტონიტებისა და პოლიმერების სხვადასხვა ხსნარების და დისპერსული სისტემების დეფორმაციის (დაშლის) პროცესების წარმოქმნის მექანიზმისა და კანონზომიერებების დადგენა თანამედროვე ფარმაცევტული ტექნოლოგიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა.

თიერებების სამკურნალწამლო ფორმებისა და კოსმეტიკური საშუალებების თვისებებზე გავლენის მრავალწლიანი კვლევის შედეგები.

აღნიშნული კვლევები დაედო საფუძვლად დეკამიტოქსინის, ცხენის წაბლის ექსტრაქტის და პრობიოტიკის შემცველი კომბინირებული სამკურნალწამლო საშუალების – «gel»-ის შემუშავებას.

სტატიაში წარმოდგენილია მაღალმოლეკულური შენაერთებისა და ზედაპირულად აქტიური ნივ-

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ТЕРАПИИ КОЛЛОИДНЫМ СЕРЕБРОМ

<sup>1</sup>Половьян Е.С., <sup>1</sup>Чемич Н.Д., <sup>2</sup>Москаленко Р.А., <sup>2</sup>Романюк А.Н.

*Сумский государственный университет, <sup>1</sup>кафедра инфекционных болезней;*

*<sup>2</sup>кафедра патоморфологии Сумы, Украина*

На сегодняшний день значительный теоретический и практический интерес вызывают научные разработки по выяснению биофизических механизмов действия наночастиц на функции клеток и их структур в норме и при различных патологических состояниях [6]. Во многих отраслях медицины наблюдается расширение спектра применения наноразмерных материалов: от покрытия поверхностей медицинского инструментария до дезинфекции и создания биологически активных добавок [7]. В практике инфекциониста для лечения острых кишечных инфекций (ОКИ), вызванных условно патогенными микроорганизмами (УПМ), нашло применение коллоидное серебро с размерами частиц 25 нм как альтернатива традиционному этиотропному лечению [5]. Одной из предпосылок для выбора данного микроэлемента стал характер антисептического действия, специфичного не по виду возбудителя, а по типу клеточной стенки [1]. В то же время, учитывая изменение физико-химических свойств элементов в нанометровом диапазоне, необходимо создание базиса нанофармакологии и нанотоксикологии для предупреждения ятрогенных микроэлементозов, в данном случае, аргирозов [7].

Цель исследования – изучение морфологических изменений стенки тонкого и толстого кишечника при экспериментальных острых кишечных инфекциях, вызванных условно патогенными микроорганизмами, в условиях терапии коллоидным серебром.

**Материал и методы.** *Моделирование кишечной инфекции.* Эксперимент проводили согласно положениям “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, Франция, 1985 г.). I группу (контрольную) составили 8 интактных половозрелых крыс самцов массой 200-250 г; здоровым крысам II группы (n=8) перорально вводили по 2 мл коллоидного серебра (0,02 мг/сутки), стабилизированного лимонной кислотой, с концентрацией 10 мг/л каждые (24±2) часа в течение 7 дней. ОКИ вызывали у 16 крыс самцов путем перорального введения 1,0 мл смеси культур УПМ каждые 4 часа на протяжении 5 дней (*E. coli* гемолизирующая 10<sup>10</sup> КОЕ/мл, *K. pneumoniae* 10<sup>10</sup> КОЕ/мл, *St. aureus* (гиалуронидазная, лецитиназная, коагулазная, геагглютинирующая активность) 10<sup>10</sup> КОЕ/мл, *Ps. aeruginosa* 10<sup>10</sup> КОЕ/мл, *Enterobacter cloacae* 10<sup>10</sup> КОЕ/мл, *Str. faecalis* 10<sup>10</sup> КОЕ/мл). В зави-

симости от схемы лечения, экспериментальные животные были подразделены на две группы по 8 особей в каждой: крысам III группы в качестве базисной терапии перорально вводили регидрон (2,5 мл/сутки), смекту (0,15 г/сутки в 3 приема) и панкреатин (12 мг/сутки в 3 приема); крысам IV группы на фоне базисной терапии перорально давали по 2 мл коллоидного серебра (0,02 мг/сутки), стабилизированного лимонной кислотой, с концентрацией 10 мг/л каждые (24±2) часа в течение 7 дней. Раствор наносеребра необходимой концентрации готовили *ex tempore*. Общая длительность эксперимента составила 14 дней.

*Гистологическое исследование.* После выведения животных из эксперимента путем декапитации в условиях эфирного наркоза, осуществлялось взятие фрагментов толстой и тонкой кишок. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином по стандартной методике. В тонкой кишке измеряли толщину стенки, глубину крипт, длину и диаметр ворсинок; в толстой – толщину стенки, глубину крипт, длину и диаметр полунных складок [4]. Микрофотографии гистологических препаратов получали и обрабатывали с помощью цифровой системы вывода изображения «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» и морфометрической программы «SEO Image Lab 2.0» (Сумы, Украина).

**Результаты и их обсуждение.** В ходе эксперимента у исследуемых животных II группы не наблюдалось изменений поведенческих реакций и двигательной активности, а у крыс III и IV групп на (2,88±0,18) день введения смеси культур УПМ происходило угнетение познавательной и двигательной активности, снижение аппетита. К (4,63±0,13) дню присоединились жажда, жидкий стул зелено-коричневого цвета без примесей слизи, крови, а масса тела уменьшилась в среднем на (9,81±0,3).

У крыс III и IV групп на 2,13±0,53 день от начала терапии наблюдалось восстановление аппетита, поведенческих и двигательных реакций. Использование различных схем лечения больше повлияло на длительность диарейного синдрома. Так, у крыс IV группы быстрее в сравнении с III, происходила нормализация испражнений, на (3,88±0,13) и (5,38±0,18) сутки от начала лечения соответственно, *p*<0,001. За весь период наблюдения гибели животных не отмечалось.

Гистологическое исследование образцов тонкого кишечника крыс I и II групп отклонений от нормы не выявило, а у животных с моделированной ОКИ наблюдались явления энтерита, более выраженные при использовании базисной терапии (рис. 1).

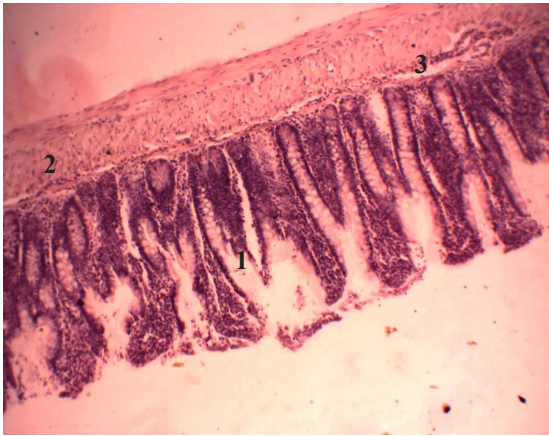


Рис. 1. Тонкая кишка крысы после базисного лечения ОКИ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100. 1 – деструкция ворсинок, 2 – воспалительная инфильтрация подслизистой пластинки и мышечной оболочки, 3 – отек

Как видно на рис. 2, деструкция ворсинок, отек тканей были менее выражены, а лимфогистиоцитарная инфильтрация локализовалась преимущественно в подслизистом слое.

При этом в препарате значительный объем занимали разрушенные ворсинки, наблюдалась воспалительная инфильтрация всех слоев кишечника с формированием крипт-абсцессов. В условиях введения коллоидного серебра в состав терапии была выявлена оптимизация гистологической структуры тонкого кишечника (рис. 2).

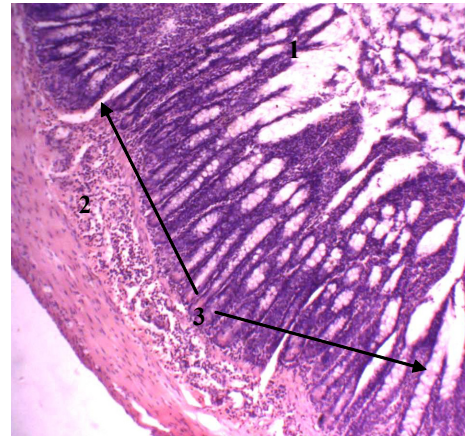


Рис. 2. Тонкая кишка крысы после лечения коллоидным серебром на фоне базисной терапии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x100. 1 – частичная деструкция ворсинок, 2 – воспалительная инфильтрация подслизистого слоя, 3 – отек

Сравнение данных морфометрии тонкого кишечника крыс не выявило достоверных различий между показателями I и II групп, в то же время наблюдались различия в группах с моделированной ОКИ (таблица 1).

Таблица 1. Морфометрические показатели стенки тонкой кишки крыс ( $M \pm m$ )

Группа	Толщина стенки, мкм <sup>2</sup>	Длина ворсинки, мкм	Диаметр (ширина) ворсинки, мкм	Длина (глубина) крипты, мкм
I (n=8)	925,29±12,12	503,81±8,28	102,26±6,38	92,91±6,96
II (n=8)	933,13±28,03	490,04±14,95	92,02±3,9	94,15±5,29
III (n=8)	716,19±30,73 a, b	198,43±18,57 a, b	64,63±3,76 a, b	158,0±7,88 a, b
IV (n=8)	777,62±22,48 c, d	470,08±13,17 c, e	68,3±2,92 c, d	124,8±8,8 c, d, e

примечание: достоверная разница показателей групп животных ( $p < 0,05-0,001$ ):

a – между I и III; b – между II и III; c – между I и IV; d – между II и IV; e – между III и IV

Как видно из таблицы 1, происходило уменьшение толщины стенки сравнительно с контролем на 22,60% ( $p < 0,001$ ) у крыс III группы, а у животных IV – на 18,99% ( $p < 0,001$ ). Данные изменения обусловлены дистрофическими и деструктивными изменениями слизистой оболочки тонкого кишечника вследствие активной десквамации эпителия ворсинок, разрушения их верхушек и воспалительной инфильтрации. Так, по сравнению с крысами I и II групп, у подопытных животных, получавших лишь базисную терапию,

длина ворсинок уменьшалась на 60,60% ( $p < 0,001$ ), а в условиях введения коллоидного серебра дополнительно к базисной терапии уменьшение составило всего 6,70% ( $p < 0,05$ ). Характерно, что с уменьшением длины ворсинок при базисной терапии происходило и уменьшение их ширины сравнительно с контролем ( $p < 0,001$ ). Имело место также углубление кишечных крипт у крыс III группы на 70,06% от значений I группы ( $p < 0,001$ ), а по сравнению с IV – на 21,01% ( $p < 0,05$ ). Указанные различия можно объяснить тем, что при

базисной схеме лечения ОКИ наблюдается более выраженный отек воспалительного характера, чем при введении коллоидного серебра в схему терапии. Данные микроскопии толстого кишечника характеризовались однонаправленными гистологическими изменениями, свидетельствующими о проявлениях колита у крыс с ОКИ, вызванной УПМ, что более выражено было у животных III группы (рис. 3).

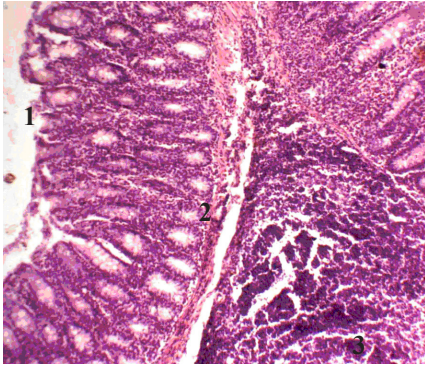


Рис. 3. Толстая кишка крысы после базисного лечения. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 100$ . 1 – десквамация эпителия, 2 – воспалительная инфильтрация, 3 – лимфоидный узелок с центром пролиферации

При использовании альтернативной схемы лечения ОКИ явления колита имели минимальную степень выраженности, на что указывает частичная деструкция полулунных складок, менее выраженные явления дисциркуляторных изменений и отека (рис. 4).

Вследствие эндотоксикоза происходила десквамация эпителия кишечника, отек тканей с полнокровием и деструкцией сосудов подслизистого слоя, а лимфатические узелки содержали в себе светлые центры пролиферации, что свидетельствует о выраженной активности воспалительного ответа на патоген.



Рис. 4. Толстая кишка крысы после лечения коллоидным серебром на фоне базисной терапии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 100$ . 1 – складки, 2 – крипта, 3 – мышечная оболочка

При морфометрии стенки толстого кишечника выявились увеличение его толщины как в условиях базисной терапии ОКИ, так и при лечении коллоидным серебром (на 195,62% и 125,87% соответственно,  $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2. Морфометрические показатели стенки толстой кишки крыс ( $M \pm m$ )

Группа	Толщина стенки, мкм <sup>2</sup>	Длина полулунной складки, мкм	Диаметр полулунной складки, мкм	Длина (глубина) крипты, мкм
I (n=8)	988,11±21,3	759,46±17,17	899,9±27,65	306,56±17,16
II (n=8)	1000,38±25,38	761,06±43,93	889,44±44,97	290,45±10,95
III (n=8)	1932,91±24,5 a, b	1227,99±56,04 a, b	734,78±22,47 a, b	668,0±34,37 a, b
IV (n=8)	1243,78±70,33 c, d, e	992,16±79,8 c, d, e	764,92±12,62 c, d	334,89±15,85 d, e

примечание: достоверная разница показателей групп животных ( $p < 0,05-0,001$ ):

a – между I и III; b – между II и III; c – между I и IV; d – между II и IV; e – между III и IV

В III и IV группах подопытных животных отмечалось увеличение длины полулунных складок при уменьшении их диаметра и углублении крипт. При этом, указанные изменения были сильнее выражены в условиях базисной терапии ОКИ сравнительно с альтернативной схемой лечения. Так, длина полулунных складок была больше на 23,77% ( $p < 0,01$ ), а глубина крипты – на 99,47% ( $p < 0,001$ ). Подобные изменения структуры толстой кишки можно объяснить большей интенсивностью воспалительной инфильтрации стенки, гиперплазии лимфоидных элементов и тканевого отека. Различия

морфометрических показателей в сравниваемых группах показывает эффективность коллоидного серебра в лечении ОКИ.

При анализе морфологических изменений кишечника крыс в условиях моделирования ОКИ следует отметить более выраженные деструктивные изменения в тонком кишечнике, о чем свидетельствуют данные морфометрии. Общая толщина стенки тонкой кишки уменьшается, а толстой – увеличивается. Этот феномен возникает ввиду того, что толщина стенки тонкой киш-

ки в значительной степени зависит от длины ворсинок слизистого слоя, которые подвергаются выраженным десквамативным и деструктивным изменениям. В то же время, в толстой кишке преобладают компенсаторно-приспособительные механизмы в ответ на воспаление – явления отека всех слоев стенки с гиперплазией лимфоидной ткани, вследствие чего явления деструкции выражены меньше.

Результаты проведенного исследования вместе с данными об отсутствии ДНК-детергентного действия наночастиц серебра в тестовой культуре эукариотических клеток [2], а также биосовместимость со стимулирующим влиянием на штаммы *Bifido bacterium bifidum* при pH 7,0 *in vitro* на модели, имитирующей физиолого-биохимические процессы пищеварения в верхних отделах кишечника человека [3], в целом, указывают на отсутствие токсических свойств коллоидного серебра и его позитивный терапевтический эффект.

#### Выводы:

Пероральное введение коллоидного серебра интактным крысам не вызывает токсического воздействия и не приводит к изменению морфометрических показателей в структурах стенки тонкого и толстого кишечника.

При моделированной условно патогенными микроорганизмами острой кишечной инфекции у крыс в периоде ранней реконвалесценции в тонкой и толстой кишке наблюдаются как деструктивные, так и компенсаторно-приспособительные процессы в виде десквамации кишечного эпителия, деструкции ворсинок, воспалительной клеточной инфильтрации и выраженного тканевого отека.

Активность воспалительной реакции и выраженность морфологических изменений тканей толстого и тонкого кишечника в условиях моделированной острой кишечной инфекции, вызванной условно патогенными микроорганизмами, в группе животных, получавших коллоидное серебро, достоверно снижается, что свидетельствует о позитивном эффекте исследуемого препарата в сравнении с базисной терапией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гармашева И.Л., Коваленко Н.К., Ливинська О.П. Синтез наночастинок серебра с использованием штаммов пробиотических молочнокислых бактерий. Доклады и здоров'я: матеріали наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2012: тези доп. – Т.: 2012; 28-29.
2. Дибкова С.М., Романько М., Грузина Т. Визначення ушкоджень ДНК наночастишками металів, перспективних для біотехнології. Біотехнологія 2009; 2(3): 80–85.

3. Дибкова С.М. Оцінка стану мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини при дії наночастинок золота і срібла. Вісник проблем біології і медицини 2010; 3: 223–227.

4. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов. Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина; 1996: 542.

5. Полов'ян К.С., Чемич М.Д. Зміни цитокінів, мікробіоценозу кишечнику та клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій при використанні наносрібла. Інфекційні хвороби. 2012; 2(68): 46–51.

6. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику. Український медичний часопис 2008; 5(67): 63–68.

7. Chaloupka K., Malam Y., Seifalian AM. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. Trends Biotechnol. 2010; 28 (11): 580-588.

Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. Br. J. Pharmacol. 2007; 150: 552–558.

#### SUMMARY

#### MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE INTESTINE IN EXPERIMENTAL ACUTE INTESTINAL INFECTION IN THE TREATMENT OF COLLOIDAL SILVER

<sup>1</sup>Polovyan E., <sup>1</sup>Chemych M., <sup>2</sup>Moskalenko R., <sup>2</sup>Romanyuk A.

<sup>1</sup>Sumy State University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology; <sup>2</sup>Department of Pathomorphology Sumy, Ukraine

At the present stage of infectionist practice in the treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic microorganisms, colloidal silver is used with a particle size of 25 nm as an alternative to conventional causal therapy.

In 32 rats, distributed in 4 groups of 8 animals each (intact; healthy, got colloidal silver; with a modeled acute intestinal infection in the basic treatment and with the addition of colloidal silver), histological examination was performed of small and large intestine of rats.

Oral administration of colloidal silver at a dose of 0.02 mg/day to intact rats did not lead to changes in morphometric parameters compared to the norm, and during early convalescence in rats with acute intestinal infections were observed destructive and compensatory changes in the intestine, which depended on the treatment regimen. With the introduction of colloidal silver decreased activity of the inflammatory process and the severity of morphological

changes in tissues of small and large intestine, indicating that the positive effect of study drug compared with baseline therapy.

**Keywords:** intestine, rats, acute intestinal infection, conditionally pathogenic microorganisms, colloidal silver.

## РЕЗЮМЕ

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ТЕРАПИИ КОЛЛОИДНЫМ СЕРЕБРОМ

<sup>1</sup>Половьян Е.С., <sup>1</sup>Чемич Н.Д., <sup>2</sup>Москаленко Р.А., <sup>2</sup>Романюк А.Н.

*Сумский государственный университет, <sup>1</sup>кафедра инфекционных болезней; <sup>2</sup>кафедра патоморфологии Сумы, Украина*

На современном этапе, в практике инфекциониста в лечении острых кишечных инфекций, вызванных условно патогенными микроорганизмами, используется коллоидное серебро с размерами частиц 25 нм как альтернатива традиционному этиотропному лечению.

У 32 крыс, распределенных в 4 группы по 8 особей в каждой: 1) интактные; 2) здоровые, получившие коллоидное серебро; 3) с моделированной острой кишечной инфекцией в условиях базисной терапии и 4) с добавлением коллоидного серебра проводили гистологическое и морфометрическое исследование стенки тонкой и толстой кишки.

Показано, что пероральное назначение коллоидного серебра в дозе 0,02 мг/сутки интактным крысам не привело к изменению морфометрических показателей сравнительно с нормой; а в период ранней реконвалесценции у крыс с острой кишечной инфекцией в зависимости от схемы лечения наблюдались деструктивные и компенсаторные изменения в кишечнике. При введении коллоидного серебра в указанных дозах уменьшалась активность воспалительного процесса и выраженность морфологических изменений в структурах стенки толстого и тонкого кишечника, что свидетельствует о позитивном эффекте исследуемого препарата в сравнении с базисной терапией.

## რეზიუმე

ნაწლავის მორფოლოგიური ცვლილებები მწვავე ექსპერიმენტული ნაწლავური ინფექციის დროს კოლოიდური ვერცხლით მკურნალობის პირობებში

<sup>1</sup>ე. პოლოიანი, <sup>1</sup>ნ. ჩემიჩი, <sup>2</sup>რ. მოსკალენკო, <sup>2</sup>ა. რომანიუკი

*სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ინფექციურ სნეულებათა კათედრა; <sup>2</sup>პათომორფოლოგიის კათედრა, სუმი, უკრაინა*

ინფექციურ დაავადებათა პრაქტიკაში უკანასკნელ წლებში ფართოდ იხერხება კოლოიდური ვერცხლით თერაპიის მეთოდი, როგორც პირობითად პათოგენური მიკროფლორით გამოწვეული მწვავე ნაწლავური ინფექციების ტრადიციული ეტიოტროპული მკურნალობის ალტერნატივა; კოლოიდური ვერცხლის ნაწილაკების ზომა შეადგენდა 25 ნმ. ცდაში აყვანილი იყო 32 ლაბორატორული მამრი ვირთხა, ცდის მიზნების მიხედვით ყველა ცხოველი განაწილდა 4 ჯგუფად, თითოეულ ჯგუფში 8 ვირთხა: 1) ინტაქტური; 2) ჯანმრთელი ვირთხაგვები, რომლებიც დებულობდნენ კოლოიდური ვერცხლს; 3) მოდელირებული მწვავე ნაწლავური ინფექცია ბაზისური თერაპიის პირობებში; 4) იგივე, კოლოიდური ვერცხლის დამატებით. წერილი და მსხვილი ნაწლავის კედლების გამოკვლევა ხდებოდა ჰისტოლოგიური და მორფომეტრიული მეთოდებით.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ კოლოიდური ვერცხლის ნაწილაკები დოზით 0,02 მგ \ დღე-ღამეში არ იწვევს ინტაქტური ცხოველების ნაწლავის კედლის ჰისტოლოგიურ და მორფომეტრიულ მახასიათებელთა ცვლილებებს ნორმასთან შედარებით; მწვავე ინფექციის მოდელირების დროს რეკონვალესცენციის ადრეულ პერიოდში ბაზისური თერაპიის სქემის მიხედვით აღინიშნა დესტრუქციული და კომპენსატორული პროცესების დამახასიათებელი სურათი წერილი და მსხვილი ნაწლავის კედლების სტრუქტურებში. კოლოიდური ვერცხლის დასახელებული დოზებით დამატებამ მკვეთრად შეამცირა ანთებითი და დესტრუქციული ცვლილებების აქტივობა ნაწლავის კედლებში, რაც გამოსაკვლევი პრეპარატის პოზიტიურ ეფექტზე მიუთითებს ბაზისური თერაპიის მეთოდთან შედარებით.

\* \* \*