

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (220-221) Июль-Август 2013

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლე

GEORGIAN MEDICAL NEWS

№ 7-8 (220-221) 2013

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

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

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

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

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

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Lauri Managadze - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

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

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

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

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

8. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

9. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

5. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

6. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

7. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

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

8. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

9. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

10. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა 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 სანდობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Бодяка В.Ю. РОЛЬ ТЕПЛООВОГО ПОТОКА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В МОНИТОРИНГЕ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЕЕ ОРГАНОВ.....	7
Зильфян А.А., Авагян С.А., Зильфян А.В. ФИБРОНЕКТИН И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ И ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ	13
Мищенко О.Н. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ С ПОМОЩЬЮ НАЗУБНОГО КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННОГО АППАРАТА.....	20
Щербань Т.Д. ЭКСПРЕССИЯ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ НЕЙТРОФИЛАМИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ	24
Кузнецов А.А. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОСТРОГО ПЕРИОДА МОЗГОВОГО ИШЕМИЧЕСКОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА	27
Рябокоть Ю.Ю. РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И МАНИФЕСТАЦИИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С	34
Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Mgaloblishvili N., Gamkrelidze A. TRENDS IN THE PREVALENCE OF CHILDHOOD ASTHMA AND ALLERGY IN WESTERN PART OF GEORGIA	39
Цимакуридзе Мар.П., Хунашвили Н.Г., Кверенчиладзе Р.Г., Цимакуридзе Майя П., Бакрадзе Л.Ш. ВОЗРАСТНЫЕ И СТАЖЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ТБИЛИССКОГО МЕТРОПОЛИТЕНА	43
Мestiaшвили И.Г. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ.....	49
Самсония М.Д., Канделаки М.А. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МАГНИЯ СУЛЬФАТА, ЕГО ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ И БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ.....	59

Жилюк В.И., Левых А.Э., Мамчур В.И. РОЛЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПОТЕНЦИРОВАНИИ АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПИРАЦЕТАМА У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ.....	64
Modebadze I., Rukhadze M., Bakuradze E., Dzidziguri D. PANCREATIC CELL PROTEOME - QUALITATIVE CHARACTERIZATION AND FUNCTION.....	71
Мехтиев Т.В. СТРЕСС, ТРЕВОГА, ДЕПРЕССИЯ И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	77

РОЛЬ ТЕПЛОВОГО ПОТОКА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В МОНИТОРИНГЕ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЕЕ ОРГАНОВ

Бодяка В.Ю.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Несмотря на значительное развитие современной хирургии, результаты лечения больных острым распространенным перитонитом (ОРП) и острой кишечной непроходимостью (ОКН) продолжают оставаться неудовлетворительными. По данным множества авторов, средняя летальность при ОРП, в стадии септического шока составляет 80-90%, а при ОКН - около 20% [2,4].

Послеоперационный период вышеуказанной хирургической патологии характеризуется развитием внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), которая согласно данным литературы имеет место почти у каждого третьего пациента [6,7,9].

Положительные результаты лечения данных заболеваний в значительной степени зависят от своевременной адекватной диагностики, поскольку это обеспечивает выбор оптимальной тактики лечения.

Показателем скорости протекания биологических процессов в организме человека является тепловой поток внутренних органов, величина которого изменяется при различных патологических состояниях [1].

Измерение теплового потока поверхности тела человека в проекции патологически пораженных органов при ОРП и ОКН позволит улучшить результаты ранней дифференциальной диагностики, сформулировать новые концепции лечебной тактики и мониторинга общего состояния пациента в раннем послеоперационном периоде.

Целью исследования явилось изучить тепловыделение брюшной полости у больных острым распространенным перитонитом и острой кишечной непроходимостью с учетом степени внутрибрюшной гипертензии.

Материал и методы. Обследовано 47 больных ОРП и 42 – ОКН, средний возраст $41,81 \pm 1,80$ лет, больные находились на лечении в хирургических отделениях ГКУ “Больница скорой медицинской помощи” г. Черновцы.

Больные ОРП были разделены на три группы, в зависимости от характера экссудата брюшной полости (серозный, серозно-фибринозный и фибринозно-гнойный); больные ОКН - на две группы: с обтурационной и странгуляционной непроходимостью.

В зависимости от величины внутрибрюшного давления (ВБД) и длительности его действия, все больные были разделены на три группы: без ВБГ, с ВБГ I-II и с III-IV степени.

Пациенты были репрезентативные по возрасту.

Пациенты получали лечение согласно протоколам оказания медицинской помощи больным с неотложной хирургической патологией органов живота [8].

Измерение теплового потока брюшной полости осуществляли контактным способом, используя термоэлектрический медицинский тепломмер [5].

В зависимости от расположения дренажей брюшной полости, термоэлектрический сенсор теплового потока фиксировали в вертикальном положении, в правой или левой боковой области живота.

Для стабилизации показателей тепломера каждое измерение проводили в течение 15 минут, перед оперативным вмешательством и на протяжении первых семи дней раннего послеоперационного

периода. При измерении тепловыделения брюшной полости учитывали температуру внешней среды, которая составляла $23,17 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

Всем пациентам измеряли ВБД каждые 6 часов. Определяли ВБД общепринятым трансвезикальным методом, согласно рекомендациям Международного общества по изучению синдрома абдоминальной компрессии (WSACS), используя предложенное нами устройство для его измерения [3].

Для оценки степени ВБГ использовали классификацию, которая была предложена на конференции WSACS, согласно которой при I степени ВБД составляет 10-15 мм рт. ст., при II степени – 16-20 мм рт. ст., при III степени – 21-25 мм рт. ст., а при IV степени – превышает 25 мм рт. ст. [10].

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета программ статистической обработки PAST. Для проверки нормальности распределения данных использовали критерии Shapiro-Wilk. Достоверность различий

между группами исследования определяли с помощью критериев Mann-Whitney. Результат считали достоверным, если коэффициент достоверности составлял $\leq 0,05$, что общепринято в медико-биологических исследованиях.

Результаты и их обсуждение. Представленные в таблице 1 результаты исследования теплового потока брюшной полости при ОПГ указывают на достоверное преобладание показателей при фибринозно-гнойном экссудате, на протяжении всего исследования. В послеоперационном периоде тепловыделение при серозно-фибринозном перитоните выше серозного, однако, эта разница достоверна только на II-III сутки исследования. Показатели тепловыделения фибринозно-гнойного перитонита выше серозно-фибринозного, но эта разница достоверна только на II-V сутки исследования. В первые сутки раннего послеоперационного периода, при всех формах перитонита, отмечалось увеличение показателей теплового потока (динамика достоверна только при серозно-фибринозном и фибринозно-гнойном); с четвертых суток наблюдения достоверное снижение показателей тепловыделения брюшной полости наблюдалось при всех формах перитонита.

Таблица 1. Показатели тепловыделения брюшной полости при остром распространенном перитоните в зависимости от характера экссудата брюшной полости в разные сроки наблюдения ($M \pm m$), мВ

Сроки наблюдения	Серозный	Серозно-фибринозный	Фибринозно-гнойный
До операции	$88,3 \pm 4,631$ n=10	$92,14 \pm 3,204$ n=21 p>0,05	$99,69 \pm 2,461$ n=16 p<0,05
I сутки	$93,7 \pm 3,503$ n=10 p ₁ >0,05	$101,52 \pm 3,153$ n=21 p>0,05; p ₁ <0,05	$107,56 \pm 2,477$ n=16 p<0,05; p ₁ <0,05
II-III сутки	$81,2 \pm 3,841$ n=10 p ₁ >0,05	$90,905 \pm 2,502$ n=21 p<0,05; p ₁ >0,05	$101,13 \pm 2,591$ n=15 p<0,001; p ₁ >0,05 *
IV-V сутки	$67,9 \pm 4,301$ n=10 p ₁ <0,01	$77,16 \pm 2,502$ n=19 p>0,05; p ₁ <0,01	$86,833 \pm 2,106$ n=12 p<0,01; p ₁ <0,01 *
VI-VII сутки	$52,3 \pm 3,263$ n=10 p ₁ <0,001	$62,056 \pm 3,507$ n=18 p>0,05; p ₁ <0,001	$67,182 \pm 3,924$ n=11 p<0,05; p ₁ <0,01

примечания: n – количество наблюдений; p – в сравнении с показателями серозного перитонита соответствующих сроков наблюдения; p₁ – в сравнении с показателями до операции;

* - достоверно по отношению к показателям серозно-фибринозного перитонита соответствующего срока наблюдения

Оценивая результаты исследования в зависимости от степени ВБГ, которые представлены в таблице 2, следует отметить преобладание показателей ВБГ на протяжении всего срока исследования, за исключением того, что их динамика при I-II степени достоверна только до оперативного

вмешательства и в первые сутки раннего послеоперационного периода. На протяжении всего срока исследования показатели теплового выделения брюшной полости при ВБГ III-IV степени достоверно превышают таковые I-II. Развитие ВБГ приводит к достоверному увели-

чению тепловыделения в первые сутки раннего послеоперационного периода, которое на четвертые сутки начинает снижаться. У пациентов

без ВБГ имеет место достоверное снижение теплового потока брюшной полости только на VI-VII сутки наблюдения.

Таблица 2. Показатели тепловыделения брюшной полости при остром распространенном перитоните в зависимости от степени внутрибрюшной гипертензии в разные сроки наблюдения ($M \pm m$), мВ

Сроки наблюдения	Пациенты без ВБГ	Пациенты с ВБГ	
		I-II степени	III-IV степени
До операции	82,75±4,043 n=8	93,069±2,407 n=29 p<0,05	105,2±2,784 n=10 p<0,01*
I сутки	92,53±3,056 n=17 p ₁ >0,05	104,88±1,89 n=24 p<0,01; p ₁ <0,001	116,67±3,712 n=6 p<0,01; p ₁ <0,05*
II-III сутки	87,67±5,193 n=9 p ₁ >0,05	91,19±2,422 n=26 p>0,05; p ₁ >0,05	100,36±3,345 n=11 p>0,05; p ₁ >0,05 *
IV-V сутки	73,15±3,753 n=13 p ₁ >0,05	77,05±2,637 n=20 p>0,05; p ₁ <0,001	86,88±3,182 n=8 p<0,05; p ₁ <0,01*
VI-VII сутки	56,49±4,148 n=14 p ₁ <0,001	59,84±2,356 n=19 p>0,05; p ₁ <0,001	75,33±5,863 n=6 p<0,05; p ₁ <0,05*

примечания: n – количество наблюдений; p – в сравнении с показателями группы сравнения соответствующего срока наблюдения; p₁ – в сравнении с предыдущими показателями соответствующей группы; * - достоверно по отношению к показателям группы пациентов с ВБГ I-II степени соответствующего срока наблюдения

Анализируя результаты исследования теплового потока брюшной полости при ОКН, которые представлены в таблице 3, следует отметить преобладание тепловыделения при обтурационной ее форме на протяжении всего срока наблюдения, однако эта разница недостоверна. В первые трое суток

раннего послеоперационного периода отмечается увеличение тепловыделения, которое достоверно только при обтурационной кишечной непроходимости. Начиная с четвертых суток наблюдения, имеет место снижение теплового потока брюшной полости, однако, динамика недостоверна.

Таблица 3. Показатели тепловыделения брюшной полости при острой кишечной непроходимости в зависимости от ее вида в разные сроки наблюдения ($M \pm m$), мВ

Сроки наблюдения	Странгуляционная	Обтурационная
До операции	58,21±2,849 n=14	64,21±2,596 n=28 p>0,05
I сутки	65,429±3,864 n=14 p ₁ >0,05	70,96±2,714 n=28 p>0,05; p ₁ <0,05
II-III сутки	73,58±3,178 n=12 p ₁ <0,05	78,04±3,14 n=24 p>0,05; p ₁ <0,01
IV-V сутки	67,56±3,477 n=9 p ₁ >0,05	68,55±3,593 n=22 p>0,05; p ₁ >0,05
VI-VII сутки	53,88±4,011 n=8 p ₁ >0,05	57,73±2,946 n=15 p>0,05; p ₁ >0,05

примечания: n – количество наблюдений; p – в сравнении с показателями при странгуляционной кишечной непроходимости соответствующего срока исследования; p₁ – в сравнении с показателями до оперативного вмешательства

Представленные в таблице 4 результаты исследования теплового потока брюшной полости при ОКН, в зависимости от степени ВБГ, указывают

на преобладание показателей при действии повышенного ВБД, но эта разница достоверна только до выполнения оперативного вмешательства и в

первые трое суток раннего послеоперационного периода при ВБГ III-IV степени. В первые трое суток раннего послеоперационного периода имеет место достоверное увеличение тепловыделения в обеих группах пациентов. Начиная с четвертых суток, наблюдается снижение показателей в обе-

их исследуемых группах пациентов, однако эта динамика недостоверна. На протяжении всего срока исследования отмечается преобладание показателей при ВБГ III-IV степеней, но эта разница достоверна только на II-III сутки наблюдения.

Таблица 4. Показатели тепловыделения брюшной полости при острой кишечной непроходимости в зависимости от степени внутрибрюшной гипертензии в разные сроки наблюдения ($M \pm m$), $M \pm m$

Сроки наблюдения	Пациенты без ВБГ	Пациенты с ВБГ	
		I-II степени	III-IV степени
До операции	53,17±5,167 n=6	59,67±2,828 n=15 p>0,05	66,62±3,151 n=21 p<0,05
I сутки	62,27±4,875 n=11 p ₁ >0,05	69,54±2,642 n=24 p>0,05; p ₁ <0,05	78,43±4,825 n=7 p<0,05; p ₁ >0,05
II-III сутки	68,57±3,624 n=7 p ₁ <0,05	73,71±3,331 n=17 p>0,05; p ₁ <0,01	85,25±3,764 n=12 p<0,01; p ₁ <0,01*
IV-V сутки	63,45±3,829 n=11 p ₁ >0,05	70,08±5,209 n=13 p>0,05; p ₁ >0,05	72,43±3,709 n=7 p>0,05; p ₁ >0,05
VI-VII сутки	53,3±3,627 n=10 p ₁ >0,05	57,75±3,337 n=8 p>0,05; p ₁ >0,05	60,4±6,337 n=5 p>0,05; p ₁ >0,05

примечания: n – количество наблюдений; p – в сравнении с показателями группы сравнения соответствующего срока наблюдения; p₁ – в сравнении с предыдущим показателем соответствующей группы пациентов; * – достоверно по отношению к показателям группы пациентов с ВБГ I-II степени соответствующего срока наблюдения

Таким образом, тепловой поток брюшной полости отражает степень тяжести гнойно-воспалительных процессов ее органов и тканей, на что указывает достоверная разница показателей между серозным и фибринозно-гнойным перитонитами.

При ОКН показатели ниже в сравнении с ОРП, что объясняется отсутствием воспалительных изменений брюшины, патологической дилатацией кишечной трубки, нарушением ее кровообращения, некрозом, а также растяжением передней брюшной стенки. Преобладание показателей при obturationalной форме кишечной непроходимости в первые сутки раннего послеоперационного периода можно объяснить сравнительно долгим анамнезом заболевания, вследствие чего развиваются патологические изменения в организме, а именно в брюшной полости.

Теоретически, патологическое увеличение ВБД должно снижать тепловой поток брюшной полости вследствие нарушения кровообращения внутренних органов, на что указывают полученные результаты при ОКН, но показатели при ВБГ III-IV степени достоверно превышают таковые

I-II степени. Это можно объяснить тем, что ВБГ III-IV степени существенно ускоряет и усугубляет патологические изменения внутренних органов, вызванных основным заболеванием.

Суммируя результаты проведенного исследования, следует отметить, что тепловой поток брюшной полости в полной мере отражает степень гнойно-воспалительных процессов ее органов, тем самым может использоваться с целью дополнительной диагностики и мониторинга заболеваний.

Выводы:

Тепловой поток брюшной полости отражает степень гнойно-воспалительных процессов ее органов и может быть использован с целью дополнительной диагностики и мониторинга заболеваний.

Развитие внутрибрюшной гипертензии III-IV степени непосредственно влияет на величину теплового потока, что объясняется ускорением и усугублением патологических изменений внутренних органов, вызванных основным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анатичук Л.І., Гіба Р.Г., Кобилянський Р.Р. Про деякі особливості використання медичних тепломірів при дослідженні локальних тепловиділень людини. *Термоелектрика* 2013; 2: 67-73.
2. Бенедикт В.В. Гостра непрохідність кишки. Операційне чи консервативне лікування. *Шпитальна хірургія* 2012; 3: 48-51.
3. Бодяка В.Ю. Порівняльна характеристика способів вимірювання внутрішньочеревного тиску. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія* 2010; 9(4): 73-76.
4. Бойко В.В., Криворучко І.А., Тесленко С.М., Сивожелізов А.В. Поширений гнійний перитоніт: монографія. Х.: Прапор, 2008; 280.
5. Гищук В.С. Модернізований прилад для вимірювання теплових потоків людини. *Термоелектрика* 2013; 2: 91-95.
6. Гольбрайх В.А., Федулова І.Б., Голуб В.А., Ко-

- сивцов О.А. Клинико-диагностические аспекты интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома (Обзор литературы). *Бюл. Волгоград. науч. центра РАМН*. 2010; : 17-19.
7. Мазур А.П., Лисун Ю.Б. Показания к мониторингу внутрибрюшного давления и алгоритм его проведения. *Біль, знеболення і інтенсивна терапія* 2008; 1: 2-7.
- 8 Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання медичної допомоги хворим з невідкладною хірургічною патологією органів живота. Науково-методичне видання. За редакцією Березинського Я.С., Фоміна П.Д. К.: ТОВ "Доктор-Медіа": 2010; 470.
9. Brush K.A. Abdominal compartment syndrome: the pressure is on. *Nursing* 2007; 31: 37-40.
10. Cheatham M.L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *New Horiz* 2004; 7: 96-115.

SUMMARY

ROLE OF HEAT FLOW GENERATED BY AN ABDOMINAL CAVITY IN MONITORING OF ACUTE SURGICAL PATHOLOGY OF ABDOMINAL ORGANS

Bodyaka V.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Despite of significant development of modern surgery results of treatment of acute diffused peritonitis and acute intestinal obstruction are still unsatisfactory. Successful treatment of these conditions depends considerably on timely and adequate diagnosing as it gives a choice of optimal treatment tactics.

Measuring of a human body heat flow in areas of organs affected by pathology in cases of acute diffused peritonitis and acute intestinal obstruction provides a possibility to improve the principles of early differential diagnosing, to form new approaches to treatment tactics and monitoring of general health status of a patient during early postoperative treatment.

47 patient suffering from acute diffused peritonitis and 42 patients suffering from acute intestinal obstruction have been examined; the patients were divided into groups based on abdominal cavity exudates character, intestinal obstruction type and intra-abdominal hypertension grade. Measurement of abdominal cavity heat flow was performed by a contact method with use of thermoelectric medi-

cal thermometer. Intra-abdominal hypertension was measured by generally used transvesical method.

It has been established that abdominal cavity heat flow correlates with character of abdominal cavity exudates; this is also confirmed by reliable difference between serous peritonitis and fibrinopurulent peritonitis indices. Indices in case of acute intestinal obstruction are lower than ones in case of acute diffused peritonitis as there are no inflammatory changes of peritoneum. Development of intra-abdominal hypertension of grades 3-4 directly influences the heat flow extent; this is explained by accelerated and aggravated pathological changes of inner organs caused by the main disease.

Thus, abdominal cavity heat flow fully reflects degree of purulent and inflammatory processes of abdominal cavity organs and can be used for additional diagnosing and clinical course monitoring.

Keywords: acute diffused peritonitis, acute intestinal obstruction, abdominal cavity heat, intra-abdominal hypertension.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ТЕПЛОГО ПОТОКА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ В МОНИТОРИНГЕ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЕЕ ОРГАНОВ

Бодяка В.Ю.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Несмотря на значительное развитие современной хирургии, результаты лечения больных острым распространенным перитонитом и острой кишечной непроходимостью продолжают оставаться неудовлетворительными.

Положительные результаты лечения данных заболеваний в значительной степени зависят от своевременной адекватной диагностики, поскольку это обеспечивает выбор оптимальной тактики лечения.

Измерение теплового потока поверхности тела человека в проекции патологически пораженных органов при остром распространенном перитоните и острой кишечной непроходимости позволит улучшить результаты ранней дифференциальной диагностики, сформулировать новые концепции лечебной тактики и мониторинга общего состояния пациента в раннем послеоперационном периоде.

Обследовано 47 больных острым распространенным перитонитом и 42 - острой кишечной непроходимостью, которые в зависимости от характера экссудата брюшной полости, вида кишечной непроходимости и степени внутрибрюшной гипертензии были распределены на группы. Измерение теплового потока брюшной полости проводили контактным способом, используя термоэлектрический медицинский тепломер. Внутрибрюшное давление измеряли общепринятым трансвезикальным методом.

Установлено, что тепловой поток брюшной полости отражает характер ее экссудата, на что указывает достоверная разница показателей между серозным и фибринозно-гнойным перитонитами. Показатели при острой кишечной непроходимости ниже в сравнении с острым распространенным перитонитом, поскольку воспалительные изменения брюшины менее выражены. Развитие внутрибрюшной гипертензии III-IV степени не-

посредственно влияет на величину теплового потока, что объясняется ускорением и углублением патологических изменений внутренних органов, вызванных основным заболеванием.

Таким образом, тепловой поток брюшной полости в полной мере отражает степень гнойно-воспалительных процессов ее органов, тем самым может быть использован с целью дополнительной диагностики и мониторинга заболеваний.

რეზიუმე

მუცლის ღრუს სითბური ნაკადის როლი მისი ორგანოების მწვავე ქირურგიული პათოლოგიის დროს

ვ. ბოდიაკა

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

მიუხედავად თანამედროვე ქირურგიის დიდი მიღწევებისა, მწვავე გავრცელებული პერიტონიტით და მწვავე ნაწლავური გაუვალობით ავადმყოფების მკურნალობის შედეგები სადღეისოდაც არ არის დამაკმაყოფილებელი.

ცნობილია, რომ მკურნალობის დადებითი შედეგი ბევრად არის დამოკიდებული დროულ და ადეკვატურ დიაგნოსტიკასთან, რაც უზრუნველყოფს მკურნალობის ოპტიმალური ტაქტიკის არჩევას.

ადამიანის სხეულის ზედაპირის სითბური ნაკადის გაზომვა დაზიანებული ორგანოების პროექციაში მწვავე გავრცელებული პერიტონიტის და მწვავე ნაწლავური გაუვალობის დროს ხელს შეუწყობს ადრეულ დიფერენციალურ დიაგნოსტიკას, აქედან გამომდინარე კი - მკურნალობის ტაქტიკის ჩამოყალიბებას და ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში პაციენტის საერთო მდგომარეობის ადეკვატურ მონიტორინგს.

დაკვირვება წარმოებდა მწვავე გავრცელებული პერიტონიტით 47 და მწვავე ნაწლავური გაუვალობით 42 ავადმყოფზე. ავადმყოფები, მუცლის ღრუს ექსუდატის ხასიათის, ნაწლავური გაუვალობის სახეობის და მუცლის ღრუს შიდა ჰიპერტენზიის ხარისხის გათვალისწინებით დაიყო ჯგუფებად.

მუცლის ღრუს სითბური ნაკადის გაზომვა ხორციელდებოდა თერმოელექტრონული სამედიცინო თბომეტრით, ხოლო მუცლის შიდა წნევის გაზომვა – საყოველთაოდ მიღებული ტრანსვეზიკალური მეთოდით.

დადგენილია, რომ მუცლის ღრუს სითბური ნაკადი ასახავს მისი ექსუდატის ხასიათს, რაზეც მეტყველებს სარწმუნო სხვაობა სეროზულ და ფიბროზულ-ჩირქოვან მანვენებლებს შორის.

მწვავე ნაწლავური გაუვალობის დროს მანვენებლები უფრო დაბალია, ვიდრე მწვავე გავრცელებული პერიტონიტის

დროს, ვინაიდან მუცლის ღრუს ანთებითი ცვლილებები ნაკლებადაა გამოხატული. მუცლის ღრუს III-IV ხარისხის შიდა ჰიპერტენზიის განვითარება უშუალოდ ზემოქმედებს თბილი ნაკადის რაოდენობაზე, რაც შინაგანი ორგანოების პათოლოგიური პროცესების დაჩქარებაზე და გადრმავებაზე მეტყველებს.

ამგვარად, მუცლის ღრუს სითბური ნაკადი სრულად ასახავს მისი ორგანოების ჩირქოვანი და ანთებითი პროცესების ხარისხს და, აქედან გამომდინარე, შეიძლება გამოყენებულ იქნას დიაგნოსტიკის და მონიტორინგის დამატებით საშუალებად.

ФИБРОНЕКТИН И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ И ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ

^{1,2,3}Зильфян А.А., ¹Авагян С.А., ¹Зильфян А.В.

¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
Научно-исследовательский центр; ² кафедра офтальмологии;
³Медицинский центр «Шенгавит», Ереван, Армения

Термин «глаукома» объединяет широкий круг заболеваний глаз, характеризующихся разнообразием клинических форм, в большинстве случаев, хроническим течением и неблагоприятным прогнозом. В развитых странах частота потери зрения вследствие глаукомы устойчиво держится на уровне 15-20% от общего числа всех слепых [2].

Установлено, что среди различных клинико-анатомических проявлений глаукоматозного процесса, передняя открытоугольная глаукома является наиболее часто диагностируемой формой.

Трудности при интерпретации аспектов патогенеза передней открытоугольной глаукомы связаны с тем обстоятельством, что данная разновидность

глаукомы весьма часто ассоциируется с катарактой и псевдоэкзофолитивным синдромом (ПЭС).

За последние годы накопилось достаточное количество сведений, в которых на клиническом и экспериментальном уровнях дискутируется роль выработанных *in situ*, т.е. в конкретных оболочках глаза, биологически активных веществ в механизмах возникновения передней открытоугольной глаукомы.

Согласно современным данным, в конкретных структурах глаза (склера, трабекулярная сеть, роговица, ресничное тело, радужка, сетчатка) клетки эпителиального ряда, помимо их основной функции, наделены также способностью

продуцировать биологически активные вещества медиаторного спектра действия – простагландины группы E [8-10,16,21], фибронектин [4,6,15,17], инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 [3,5,7,20].

Целью настоящего исследования явилось определение роли фибронектина и инсулиноподобного фактора роста-1 в патогенезе первичной открытоугольной и псевдоэкзофиальной глаукомы у больных сенильными и осложненными катарактами.

Предпосылкой для проведения подобных исследований послужило то обстоятельство, что процессы выработки *in situ* фибронектина (ФН) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) находятся в прямой зависимости от синтеза в роговой оболочке и трабекулярной сети глаза трансформирующего фактора роста β -2 (ТФР $_{\beta-2}$) [4,14,15], которому в последнее время отводится немаловажная роль в механизмах повышения внутриглазного давления (ВД) при первичных и вторичных глаукомах.

Материал и методы. Под наблюдением находились 480 пациентов с сенильной и осложненной катарактами. Больные были прооперированы в Медицинском центре «Шенгавит» за период с 2008 по 2011 гг. Степень помутнения хрусталика оценивалась по известной колориметрической классификации Emery и общепринятой классификации катаракты, предложенной Буратто; учитывались состояние капсулы хрусталика, складчатость, наличие элементов фиброзных тяжей, псевдоэкзофиальные отложения на передней поверхности капсулы, наличие подвывиха хрусталика той или иной степени с учетом классификации факодонеза, предложенной Паштаевым. Наличие выраженности ПЭС учитывалось на основании классификации, предложенной Ерошевой.

Исследуемые группы больных представлены гражданским контингентом жителей г. Еревана и марзов в возрасте от 40 до 82 лет. Все оперированные больные были подразделены на три группы.

Первую группу составили больные сенильной катарактой (160 пациентов); вторую группу - больные осложненной катарактой на фоне имеющейся первичной открытоугольной глаукомы и начальной и развитой стадией глаукоматозного процесса (160

пациентов); третью группу составили больные осложненной катарактой на фоне псевдоэкзофиальной глаукомы (160 пациентов).

В ходе исследования применялись основные, принятые в офтальмологии, клиничко-лабораторные методы исследования. Всем пациентам, независимо от степени и стадии катаракты, выполнялась микрокоаксиальная факоэмульсификация (Microincisional Cataract Surgery -MICS) – через 2,0 мм разрез с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы. Интракамерное введение антибиотиков в данных группах нами не применялось.

Все прооперированные больные находились под пристальным наблюдением и получали соответствующее постоперационное восстанавливающее лечение. Наблюдения проводили в раннем послеоперационном периоде.

Методика извлечения внутриглазной жидкости (ВГЖ) выполнялась интраоперационно в стерильных условиях. Инсулиновым шприцем производился корнеоцентез через лимб. Извлекалось 0,1-0,2 мл ВГЖ, которая находилась в шприце до момента лабораторных исследований, проводимых сразу же после поступления материала в Научно-исследовательский центр ЕГМУ.

К сожалению, по объективным причинам, малые количества извлекаемой ВГЖ (0,1-0,2 мл), полученной для иммуноферментных и ион-селективных исследований, не позволили одновременно (в одной и той же пробе) определить оба указанных параметра биологически активных соединений. Именно поэтому, при проведении иммуноферментных исследований (ELISA) на предмет определения содержания ФН и ИФР-1 в каждой группе использовали по 160 проб ВГЖ (по 80 проб для определения ФН и ИФР-1, соответственно).

Содержание ФН и ИФР-1 во ВГЖ определяли с использованием соответствующих наборов производства «DRG-International Inc.» (США). Иммуноферментный анализ проводили на автоматическом спектрофотометре «Stat-Fax 3200» (США) в диапазоне длины волны поглощения 420-450 нм. Содержание ФН и ИФР-1 выражали в нг/мл.

Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием критериев Стьюдента и программы SPSS v13.

Результаты и их обсуждение. Результаты иммуноферментного анализа на предмет определения ФН и ИФР-1 во внутриглазной жидкости пациен-

тов с сенильными и осложненными катарактами приведены в таблице.

Таблица. Содержание ФН и ИФР-1 во внутриглазной жидкости пациентов с сенильными и осложненными катарактами

Исследуемые показатели Группы больных	ФН (нг/мл)	ИФР-1 (нг/мл)
I (n=160)	11,26±0,99	1,10±0,18
II (n=160)	20,71±2,37 0,0005<p*<0,005	2,50±0,46 0,0005<p*<0,005
III (n=160)	33,83±5,97 0,0005<p*<0,005 0,025<p**<0,05	2,60±0,39 0,0005<p*<0,005 p**>0,4

примечание: p* – достоверность отличия второй и третьей групп по сравнению с первой группой;
p** – достоверность отличия третьей группы по сравнению со второй группой

Из таблицы явствует, что у пациентов с катарактами, протекающими на фоне первичной открытоугольной глаукомы (II исследуемая группа), уровень ФН во внутриглазной жидкости в 1,8 раз превышает аналогичный уровень во внутриглазной жидкости у больных сенильными катарактами. В случаях, когда катаракта протекала на фоне псевдоэкзофалиативной глаукомы (III исследуемая группа), во внутриглазной жидкости определялись наиболее высокие показатели ФН, которые превышали аналогичные показатели ФН во внутриглазной жидкости пациентов I и II исследуемых групп в 3,0 и 1,6 раз, соответственно.

Аналогичная закономерность прослеживалась и при определении сдвигов в содержании ИФР-1 во внутриглазной жидкости исследуемых пациентов. Как видно из таблицы, во внутриглазной жидкости пациентов II и III исследуемых групп были зарегистрированы приблизительно одинаковые показатели ИФР-1, которые превышали аналогичные показатели внутриглазной жидкости пациентов I исследуемой группы в 2,3 и 2,4 раз, соответственно.

Обсуждение полученных нами результатов иммуноферментного анализа на предмет определения ФН и ИФР-1 во внутриглазной жидкости пациентов с катарактами, ассоциированными с первичной открытоугольной и псевдоэкзофалиативной глаукомой, проводили в сравнении с литературными данными об источниках синтеза указанных веществ в конкретных оболочках

глаза и их возможных биологических эффектов, реализуемых на уровне межклеточных взаимосвязей в различных клеточных популяциях глаза.

В указанном плане, в первую очередь, учитывалась значимая роль, которая уделяется биологической активности продуцируемого в роговице и трабекулярной сети глаза трансформирующего фактора роста (ТФР_{β-2}) в механизмах межклеточных взаимоотношений, обеспечивающих *in situ* дренажную функцию глаза.

Известно, что при сенильных и осложненных катарактах в роговой оболочке и трабекулярной сети происходит интенсификация процессов синтеза ТФР_{β-2} [11,18-20]. Поэтому не исключено, что относительно высокий уровень ФН и ИФР-1 во внутриглазной жидкости пациентов с осложненными катарактами является следствием прямого стимулирующего влияния ТФР_{β-2} на клеточные популяции, локализованные в роговой оболочке и трабекулярной сети угла передней камеры глаза, избирательно синтезирующие ФН и ИФР-1.

Как известно, в качестве основных источников синтеза фибронектина *in situ*, т.е. в тканях глаза, выступают кератоциты роговой оболочки и клетки трабекулярной сети угла передней камеры глаза. Рядом авторов [10,12,13], в условиях культивирования этих клеток установлен дозозависимый стимулирующий эффект ТФР_{β-2} на процессы синтеза ими ФН. Более того, со-

гласно Orge Y. И соавт. [11], вырабатываемый в оболочках глаза ТФР_{β-2} следует рассматривать в качестве «специального» цитокина, который в условиях нарушения барьерных функций глаза может повышать концентрацию фибронектина в клетках трабекулярной сети угла передней камеры глаза.

Обнаруженный нами во внутриглазной жидкости пациентов с осложненными катарактами высокий уровень ИФР-1 следует рассматривать в качестве фактора, затрудняющего дренажную функцию трабекулярной сети и, тем самым, способствующего повышению внутриглазного давления. Не исключено, что подобный механизм функционирует в ассоциации с фибронектин-зависимыми механизмами, лежащими в основе нарушенной дренажной функции трабекулярной сети при сенильных и, тем более, осложненных катарактах.

В пользу выдвинутой гипотезы свидетельствуют и литературные данные [15,16,21], согласно которым вырабатываемый в эпителиоцитах роговицы и клетках трабекулярной сети ИФР-1 заметно активизирует фибропластические процессы *in situ*. На наш взгляд, в процессах повышенного синтеза ИФР-1 в вышеупомянутых структурах глаза немаловажная роль должна уделяться вырабатываемому в тех же оболочках глаза ТФР_{β-2}, поскольку последний, как известно, заметно активизирует в эпителиоцитах роговицы и клетках трабекулярной сети синтез ИФР-1 и медиаторов, принимающих активное участие в стимуляции фибропластических процессов [14-16].

Вышеуказанные медиаторные эффекты ТФР_{β-2}, по-видимому, строго дозозависимы, поскольку в условиях патологии (в нашем конкретном случае при сенильных и, особенно, осложненных катарактах) значительное повышение уровня ТФР_{β-2} в оболочках глаза приводит к нарушению дренажной функции трабекулярной сети, что чревато повышением внутриглазного давления.

Анализируя результаты собственных исследований в контексте с литературными данными, можно судить о значимой роли вырабатываемых в роговой оболочке и трабекулярной сети ТФР_{β-2} ФН, и ИФР-1 в механизмах нарушения дренажной функции глаза и повышения внутриглазного давления при глаукомах.

Следует отметить немаловажное обстоятельство, согласно которому высокие показатели ФН, и ИФР-1 патогномичны для течения первичной открытоугольной глаукомы, а не катаракты, поскольку указанные показатели во внутриглазной жидкости пациентов II и III исследуемых групп были гораздо выше аналогичных показателей, регистрируемых нами во внутриглазной жидкости пациентов с сенильной неосложнённой катарактой (т.е., I исследуемой группы).

Дренаж трабекулярного аппарата (trabecular meshwork) угла передней камеры глаза является активным процессом, в котором ведущая роль принадлежит секреторным клеткам этой сети. Как указано выше, секреторные клетки трабекулярного аппарата вырабатывают ТФР_{β-2}, ФН и ИФР-1. Не исключено, что указанные вещества играют немаловажную роль в обеспечении дренажной функции трабекулярной сети, и тем самым, в известной степени, поддержании оптимального уровня внутриглазного давления.

Именно поэтому обнаруженные во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой высокие показатели ФН и ИФР-1 свидетельствуют в пользу гиперсекреции указанных цитокинов клетками трабекулярной сети. Наличие при первичной открытоугольной глаукоме и при псевдоэксфолиативной глаукоме высоких концентраций ФН и ИФР-1 свидетельствует о нарушении дренажной функции трабекулярной сети, чем, в известной степени, обусловлено повышение внутриглазного давления. В то же время, удельный вес ФН и ИФР-1 в становлении офтальмогипертензии далеко не равнозначен, поскольку, с одной стороны, уровень ФН во внутриглазной жидкости во II и III исследуемых группах в 10 раз превышает концентрации ИФР-1 в той же жидкости, с другой стороны, известно, что масса растворимого ФН составляет 440000–150000 дальтон, а масса ИФР-1 – 7649 дальтон [1].

Заключение. На основании анализа литературных данных и проведенных собственных исследований можно заключить, что при глаукомах нарушение дренажной функции и повышение внутриглазного давления обусловлены высокими концентрациями фибронектина и,

частично, инсулиноподобного фактора роста-1 во внутриглазной жидкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. – Практическая коагулология. М.: Практическая медицина, 2011; 192.
2. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицинское Информационное Агентство (МИА): 2008; 360.
3. Chung S.H., Jung S.A., Cho Y.J., Lee J.H., Kim E.K. ИФР-1 counteracts TGF-beta-mediated enhancement of fibronectin for in vitro human lens epithelial cells. *Yonsei. Med. J.* 2007; 48(6): 949-954.
4. Hindman H.B., Swanton J.N., Phipps R.P., Sime P.J., Huxlin K.R. Differences in the TGF- β 1-induced profibrotic response of anterior and posterior corneal keratocytes in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(4): 1935-1942.
5. Izumi K., Kurosaka D., Iwata T., Oguchi Y., Tanaka Y., Mashima Y., Tsubota K. Involvement of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in corneal fibroblasts during corneal wound healing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47(2):591-598.
6. Karamichos D., Guo X.Q., Hutcheon A.E., Zieske J.D. Human corneal fibrosis: an in vitro model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(3): 1382-1388.
7. Ko J.A., Yanai R., Nishida T. IGF-1 released by corneal epithelial cells induces up-regulation of N-cadherin in corneal fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 2009; 221(1): 254-261.
8. Kremer M., Baikoff G., Charbonnel B. The release of prostaglandins in human aqueous humour following intraocular surgery. Effect of indomethacin. *Prostaglandins.* 1982; 23(5): 695-702.
9. Mishima S. Injuries to the iris and corneal endothelium in intraocular surgeries. *Dev. Ophthalmol.* 1981; 1: 29-41.
10. Nishi O., Nishi K., Morita T, Tada Y, Shirasawa E, Sakanishi K. Effect of intraocular sustained release of indomethacin on postoperative inflammation and posterior capsule opacification. *J. Cataract Refract. Surg.* 1996; 22 (Suppl. 1): 806-810.
11. Orge Y., Gungor S. Immunological etiopathogenesis of senile and complicated cataract. *Microbiol Bull.* 1984; 18(3): 145-153.
12. Pattabiraman P.P., Rao P.V. Mechanistic basis of Rho GTPase-induced extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2010; 298(3): 749-763.
13. Plevner U., Gupta D., Weidle E., Lisch W., Zierhut M., Thiel H. Elevated prolactin levels in human aqueous humor of patients with anterior uveitis. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1991; 229(5): 447-451.
14. Shaw L.C., Pan H., Afzal A., Calzi S.L., Spoerri P.E., Sullivan S.M., Grant M.B. Proliferating endothelial cell-specific expression of IGF-I receptor ribozyme inhibits retinal neovascularization. *Gene Ther.* 2006; 13(9): 752-76016.
15. Stefan C., Dragomir L., Dumitrică D.M., Ursaciuc C., Dobre M., Surcel M. TGF-beta2 involvements in open angle glaucoma. *Oftalmologia* 2008; 52(3): 110-112.
16. Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53(Suppl. 1):107-120.
17. Wordinger R.J., Clark A.F., Agarwal R., Lambert W., McNatt L., Wilson S.E., Qu Z., Fung B.K. Cultured human trabecular meshwork cells express functional growth factor receptors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39(9): 1575-1589.
18. Wordinger R.J., Fleenor D.L., Hellberg P.E., Pang I.H., Tovar T.O., Zode G.S., Fuller J.A., Clark A.F. Effects of TGF-beta2, BMP-4, and gremlin in the trabecular meshwork: implications for glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48(3): 1191-1200.
19. Yanai R., Yamada N., Inui M., Nishida T. Correlation of proliferative and anti-apoptotic effects of HGF, insulin, IGF-1, IGF-2, and EGF in SV40-transformed human corneal epithelial cells. *Exp. Eye Res.* 2006; 83(1): 76-83.
20. Yamada N., Yanai R., Inui M., Nishida T. Sensitizing effect of substance P on corneal epithelial migration induced by IGF-1, fibronectin, or interleukin-6. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46(3): 833-839.
21. Zilfyan A.A. Shifts in content of fibronectin, insulin-like growth factor-1 and E₂ prostaglandins in aqueous humour in case of senile and complicated cataracts. *The New Armenian Medical Journal* 2012; 6(3): 34-41.
22. Zilfyan A.A. The role of cortisol, prolactin, CD₄ and CD₈ in induction of anterior chamber associated immune deviation (ACAID) in case of cataracts. *The New Armenian Medical Journal.* 2009; 3(1): 59-67.

SUMMARY

FIBRONECTIN AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATHOGENESIS OF OPEN-ANGLE AND PSEUDOEXFOLIATIVE GLAUCOMA

^{1,2,3}Zilfyan A.A., ¹Avagyan S., ¹Zilfyan A.V.

¹Yerevan State Medical University, Scientific-Research Center, Yerevan;
²Ophthalmology Department; ³“Shengavit” Medical Center, Yerevan, Armenia

The aim of the present investigation was to study the role of fibronectin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in pathogenesis of primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma.

Immune enzyme analysis was performed on aqueous humour of 480 patients with complicated cataracts on the background of primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma. The aqueous humour of patients with senile cataracts was used as control. The content of fibronectin and IGF-1 in aqueous humour was determined using appropriate kits (DRG-International Inc., USA) in the absorbance wavelength range 420-450 nm. The obtained results were analyzed using Student's criteria and application of SPSS-13/80.

Relatively high levels of fibronectin and IGF-1 were recorded in aqueous humour of patients with complicated cataracts (cataracts on the background of open-angle and pseudoexfoliative glaucoma), as compared to indices of both cytokines in the aqueous humour of control group patients.

In mechanisms of eye drainage function impairment and intraocular pressure increase an important role belongs to in situ (i.e. in the eye membranes) produced fibronectin and IGF-1.

Keywords: glaucoma, cataract, pseudoexfoliative syndrome, trabecular meshwork, pathogenetic factors, fibronectin, insulin-like growth factor-1.

РЕЗЮМЕ

ФИБРОНЕКТИН И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ И ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ

^{1,2,3}Зильфян А.А., ¹Авагян С.А., ¹Зильфян А.В.

¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
Научно-исследовательский центр; ²кафедра офтальмологии;
³Медицинский центр «Шенгавит», Ереван, Армения

Целью настоящего исследования явилось определение роли фибронектина и инсулиноподобного фактора роста-1 в патогенезе первичной открытоугольной и псевдоэксфолиативной глаукомы у больных сенильными и осложненными катарактами.

Проведен иммуноферментный анализ 480 проб внутриглазной жидкости пациентов с осложненными катарактами, протекающими на фоне первичной открытоугольной и псевдоэксфолиативной глаукомы. В качестве контрольной группы выступала внутриглазная жидкость пациентов с сенильными неослож-

ненными катарактами. Содержание фибронектина и инсулиноподобного фактора роста-1 определяли с использованием кит-наборов «DRG-International Inc.» (США). Иммуноферментный анализ проводили на автоматическом спектрофотометре «Stat Fax 3200» (США), в диапазоне длины волны 420-450 нм. Полученные результаты подвергались статистическому анализу с применением критериев Стьюдента и программ SPSS-v13.

Во внутриглазной жидкости пациентов с осложненными катарактами (т.е., протекающими на фоне первичной открытоугольной глаукомы и

псевдоэксфолиативной глаукомы) были зарегистрированы относительно высокие показатели фибронектина и инсулиноподобного фактора роста-1 (по сравнению с показателями обеих цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов контрольной группы).

В механизме развития первичной открытоугольной глаукомы и псевдоэксфолиативной глаукомы важная роль принадлежит вырабатываемым *in situ* (т.е., в оболочках глаза) фибронектину и инсулиноподобному фактору роста-1.

რეზიუმე

ფიბრონექტინის და ინსულინის მსგავსი ზრდის-1 ფაქტორის როლი პირველადი ღიაკუთხოვანი და ფსევდოექსფოლიაციური გლაუკომის პათოგენეზში

^{1,2,3}ა.ა. ზილფიანი, ¹ს. ავაგიანი,
¹ა.გ. ზილფიანი

¹მ. ჰერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი; ²ოფტალმოლოგიის კათედრა; ³სამედიცინო ცენტრი “შენგავიტ”, ერევანი, სომხეთი

სამეცნიერო კვლევის მიზანი იყო პირველადი ღიაკუთხოვანი და ფსევდოექსფოლიაციური გლაუკომის ფონზე მიმდინარე სენილური და გართულებული კატარაქტებით ავადმყოფთა

თვალისშიდა სითხეში ფიბრონექტინისა და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 შემცველობაში ცვლილებების განსაზღვრა.

ჩატარდა პირველადი ღიაკუთხოვანი და ფსევდოექსფოლიაციური გლაუკომის ფონზე მიმდინარე გართულებული კატარაქტით პაციენტების თვალისშიდა სითხის 480 სინჯის იმუნოფერმენტული ანალიზი. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო სენილური კატარაქტით, გართულების გარეშე, პაციენტებით. ფიბრონექტინი და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 განისაზღვრებოდა კიტნაკრებით «DRG-International Inc.» (აშშ). იმუნოფერმენტული ანალიზი ხორციელდებოდა ავტომატური სპექტრომეტრით «Stat Fax 3200» (აშშ) 420-450 ნმ სიგრძის ტალღის დიაპაზონში. მიღებული შედეგები დამუშავდა სტატისტიკური ანალიზის (სტიუდენტის კრიტერიუმები) და SPSS-v13 პროგრამის გამოყენებით.

გართულებული კატარაქტით პაციენტებში გამოვლინდა ფიბრონექტინისა და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1-ის გაცილებით უფრო მაღალი მანვენებლები, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში.

პირველადი ღიაკუთხოვანი გლაუკომის და ფსევდოექსფოლიაციური გლაუკომის განვითარების მექანიზმებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ *in situ* (ე.ი. თვალის გარსში) გამოშვებული ფიბრონექტინი და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ С ПОМОЩЬЮ НАЗУБНОГО КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННОГО АППАРАТА

Мищенко О.Н.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

При лечении травматических переломов особенности анатомической формы нижней челюсти и биомеханики распределения нагрузок, возможная интерпозиция мягких тканей не всегда позволяют добиться соприкосновения костных отломков всей площадью поперечного сечения кости.

При консервативном лечении больных с переломами в пределах зубного ряда были предложены аппараты и методы сближения костных отломков [1-4]. Благодаря использованию в челюстно-лицевой травматологии правил и законов биомеханики появились перспективы в совершенствовании традиционных методов лечения [5-8].

Цель исследования - повышение эффективности лечения больных с переломами нижней челюсти с помощью разработанного компрессионно-дистракционного назубного аппарата.

Материал и методы. Клинические исследования проведены на 30 больных с одиночными переломами нижней челюсти в пределах зубного ряда в челюстно-лицевом отделении ЗОЦЭМиСМП (г. Запорожье, Украина) в челюстно-лицевом отделении ХГКБСНМП им. проф. Мещанинова (г. Харьков, Украина). Расчет биомеханики проведен совместно с кафедрой механики Запорожского национального технического университета. Нами разработан и клинически апробирован назубный компрессионно-дистракционный аппарат (КДА) и метод лечения больных с переломами нижней челюсти в пределах зубного ряда. (Декларационный патент на корисну модель 11232 бюл.12 от 15.12.2005).

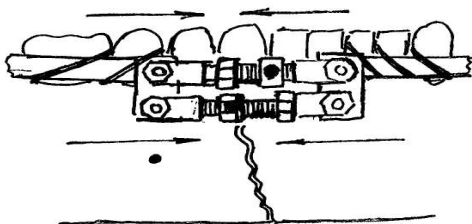


Рис. 1. Принципиальная схема работы назубного КДА

Конструкция КДА состоит из двух компрессионно-дистракционных устройств (КДУ), двух оснований (1), которые соединяются между собой четырьмя винтами (4) с гайками (5). КДУ содержит винт (8) с разнонаправленной резьбой, на котором в средней части расположена головка (9) с взаимноперпендикулярными отверстиями (10) под регулировочный ключ. На резьбовых концах винта (8) установлены две гайки (11) в виде цилиндров с разнонаправленными резьбами, периферическими лысками (6) и отверстиями (12) под винты (4). Винтовые пары снабжены контргайками (7). Основание аппарата (1) выполнено в виде изогнутой пластины (сферической) с фиксирующими отростками (3) на периферии. В области изогнутости расположены два продольных паза (2), меньший размер которых равен диаметру винта (4).

Аппарат с шинами вводится в полость рта и фиксируется к зубам лигатурной проволокой. При необходимости шина дополнительно фиксируется самотвердеющей пластмассой по обычной методике во избежание деформации шины при активации винтовых пар. Производили ручную репозицию отломков и ключом затягивали плотно гайки, которые фиксируют КДУ к основанию аппарата в результате чего костные отломки прочно фиксированы аппаратом. В случае, когда отломки тугоподвижны или их трудно сопоставить руками, применяли межчелюстное эластичное вытяжение, а затем проводили компрессию.

Устройство работает следующим образом: после прикрепления КДА к зубам нижней челюсти и фиксации (затягивание гаек) КДУ к основаниям аппарата, необходимо убедиться в восстановлении прикуса. Два узла КДУ могут одновременно работать на компрессию или на дистракцию, а также самостоятельно - один на компрессию, другой на дистракцию. Один из них можно назвать компрессионным (фиксирующим), а другой репозирующим.

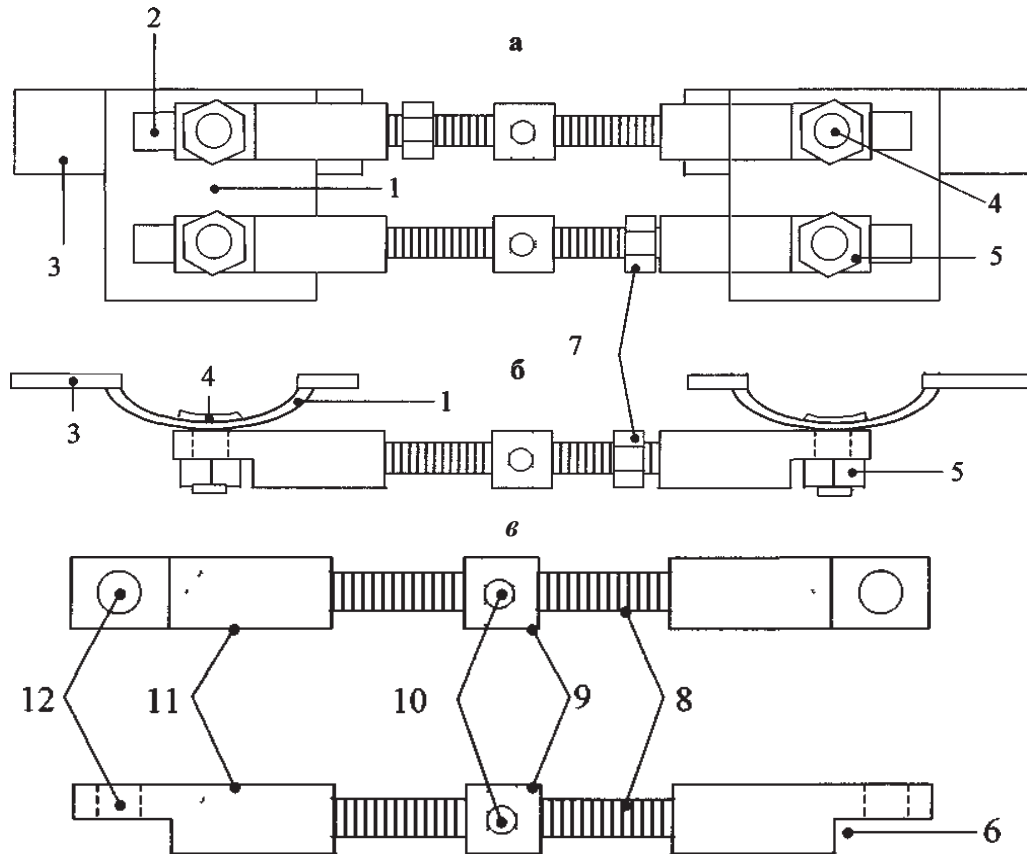


Рис. 2. Назубный компрессионно-дистракционный аппарат



Рис. 3. Перелом нижней челюсти в области 41-42. Установлен КДА

Как уже было сказано выше, при переломах нижней челюсти, когда образуется диастаз между отломками по нижнему краю (основанию) челюсти, ни одно из предложенных ранее устройств для компрессии отломков не позволяет самостоятельно устранить этот диастаз, т.к. отломки упираются друг в друга в области альвеолярного края и их дальнейшее движение не происходит. Сближения отломков не происходит ввиду того, что винтовая пара одна и расположена в области альвеолярного

края. Введя в конструкцию две винтовые пары, и разнеся их, как можно дальше друг от друга, появляется возможность дозированно управлять перемещением отломков и их ориентацией в плоскости расположения КДУ. Расстояние взаимного удаления винтовых пар при назубной фиксации аппарата ограничено глубиной преддверия полости рта. Исходя из этих анатомических условий, верхний винт необходимо располагать как можно выше, а нижний - глубже (ближе к переходной складке).

Результаты и их обсуждение. Назубный компрессионно-дистракционный аппарат использован у 37 больных в возрасте от 19 до 42 лет, из них 5 женщин и 32 мужчин. Переломы локализовались в участке от 34 до 44 зуба. Больные были разделены на три группы: в первой группе, состоящей из 12 лиц, лечение проводилось с использованием назубного КДА; во второй группе, состоящей из 10 лиц, лечение проводилось с применением гладкой шины-скобы. В третьей группе – 15 больных, лечение перелома проводилось с применением двухчелюстного шинирования. Во всех 37 (100%) случаях были получены положительные результаты. После снятия аппарата подвижность отломков не определялась. Нарушений прикуса не выявлено.

Предложенный аппарат позволяет при необходимости развести отломки с целью беспрепятственного их вытяжения. Устройство обеспечивает более жесткую фиксацию отломков, создавая тем самым наиболее благоприятные условия для консолидации перелома. Используемая в устройстве двойная винтовая пара, разнесенная на расстояние, обеспечивает надежность в эксплуатации, предотвращает подвижность отломков и ослабление компрессии за счет контргаяк. Принцип действия КДА такой же, как и у других аппаратов, однако имеются и специфические отличия. Верхняя винтовая пара дает возможность сблизить отломки по нижнему краю челюсти и устранить их ротацию под действием жевательной мускулатуры. Нижняя винтовая пара служит для создания давления (компрессии) или дистракции. В отличие от других устройств аппарат вышеописанной конструкции позволяет корригировать отломки, устранять их ротацию, сблизать фрагменты по нижнему краю челюсти, обеспечивает максимальное уменьшение диастаза между отломками, хорошее сопоставление отломков и полную их неподвижность.

Выводы: 1. Предложенный метод лечения больных компрессионно-дистракционным аппаратом с двумя винтовыми парами может применяться при лечении переломов нижней челюсти, локализованных в пределах зубного ряда.

2. Показаниями для применения КДА являются переломы нижней челюсти: по локализации - в пределах зубного ряда; по количеству - одиночные, двойные; по характеру смещения костных

отломков - без смещения и со смещением костных отломков; с дефектом и без дефекта костной ткани в области перелома; линейные и оскольчатые; с интерпозицией и без интерпозиции мягких тканей.

3. Аппарат также может применяться в комбинации с другими методами фиксации костных отломков и иммобилизации нижней челюсти при двойных, двусторонних и множественных переломах нижней челюсти других локализаций.

4. Противопоказаниями к использованию аппарата являются переломы вне зубного ряда, а также переломы в пределах зубного ряда, при условии сохранения на малом отломке менее одного многокорневого или двух устойчивых однокорневых зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.В. Лечение переломов ветви нижней челюсти. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. С.-Петербургская мед. акад. постдипломного образования. - СПб.: 2001; 40.
2. Куцевляк В.И., Мазуров К.А., Рябоконт Е.Н. Лечение переломов нижней челюсти назубными компрессионными пластинками. Ортопедия, травматология и протезирование 1994; 4: 81.
3. Баранник Н.Г., Рябоконт Е.Н., Мосейко А.А. и др. Лечение больных с переломами нижней челюсти в пределах зубного ряда с помощью назубного компрессионно-дистракционного аппарата и остеотропных препаратов. Запорожский медицинский журнал 2010; 12(3): 5–8.
4. Матрос-Таранец И.Н., Калиновский Д.К., Хახелева Т.Н., Матрос-Таранец А.И. Новые методы хирургического и физиотерапевтического лечения переломов нижней челюсти. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». Київ: 2009; 190-192.
5. Brady G., Orr D., Beirne J.C., Brady F.A. The surgical treatment of severe hypoplasia of the mandible in craniofacial syndromes. Abstracts, Munster Congress 2002: 143.
6. Guerrero C.A., Bell W.H., Contasti G.I., Rodriguez A.M.: Intraoral mandibular distraction osteogenesis. Semin-Orthod. 1999; 5(1): 35-40.
7. McCarthy JG. University experience. In: Distraction of the craniofacial skeleton. New York: 1999; 80-203.
8. Rowe N.M., Mehrara B.J., Luchs J.S., Dudziak

M.E., Steinbrech D.S., Illei P.B., Fernandez G.J., Gittes G.K., Longaker M.T. Angiogenesis during mandibular distraction osteogenesis. *Ann Plast Surg* 1999; 42(5): 470-5.

SUMMARY

TREATMENT OF FRACTURES OF A MANDIBLE BY MEANS OF ONTEETH COMPRESSION-DISTRACTION APPARATUS

Mishchenko O.

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

The present work describes the elaboration of onteeth compression-distraction apparatus and the treatment method for mandible fractures within dentition using onteeth compression-distraction apparatus. The conclusions are made regarding advantage of onteeth compression-distraction apparatus over intermaxil-

lary and wire fixation of the bone fragments, as well as over helical onteeth compression-distraction apparatus.

Keywords: fractures of a mandible, compression-distraction apparatus.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ С ПОМОЩЬЮ НАЗУБНОГО КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННОГО АППАРАТА

Мищенко О.Н.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В статье описана разработка назубного компрессионно-дистракционного аппарата, описан метод лечения переломов нижней челюсти в пределах зубного ряда с помощью назубного компрессионно-дистракционного аппарата.

Сделаны выводы о преимуществе назубного компрессионно-дистракционного аппарата перед межчелюстной и проволоочной фиксацией костных отломков, а также перед одновинтовым назубным компрессионно-дистракционным аппаратом.

რეზიუმე

ქვედა ყბის მოტეხილობის მკურნალობა კომპრესიულ-დისტრაქციული კბილზედა აპარატის მეშვეობით

ო. მიშჩენკო

ზაპორიჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზაპორიჟიე, უკრაინა

სტატიაში აღწერილია ავტორების მიერ დამუშავებული კომპრესიულ-დისტრაქციული კბილზედა აპარატის სქემა და მისი გამოყენების შედეგები ავადმყოფებში ქვედა ყბის მოტეხილობების მკურნალობის შემთხვევაში. გამოტანილია დასკვნა კბილზედა კომპრე-

სიულ-დისტრაქციული აპარატის უპირატესობის შესახებ შედარებით ყბის ძვლის მოტეხილობების სინით ფიქსაციასთან და ერთხრახნიანი კბილზედა კომპრესიულ-დისტრაქციული აპარატთან.

ЭКСПРЕССИЯ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ НЕЙТРОФИЛАМИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Щербань Т.Д.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

У больных диабетической нефропатией (ДН), как известно, страдают все виды обменных процессов и адаптационно-регуляторные механизмы [2]. Основная роль в прогрессировании ДН принадлежит гипергликемии, дислипидемии и протеинурии. Большое значение для реализации патогенетических механизмов развития ДН также имеет нарушение антиоксидантной защиты. Все вышеуказанные факторы влияют на морфофункциональное состояние почек и сосудов как непосредственно, так и через лейкоциты крови, в частности нейтрофилы, которые являются основным источником кислородзависимых свободных радикалов. Подключение нейтрофилов к деструктивным нарушениям начинается и нарастает по мере того, как эти клетки мигрируют из сосудов в ткани [1]. Процесс миграции индуцируется экспрессией на мембранах нейтрофилов адгезивных молекул и их рецепторов. Показано, что активация и адгезия нейтрофилов способствует возникновению осложнений сахарного диабета, клинико-лабораторным признаком которых служит повышение уровня растворимых молекул адгезии в сыворотке или плазме крови [5].

При исследовании роли молекул адгезии нейтрофилов в развитии нефропатий основное внимание уделяется представителям семейств иммуноглобулинов (межклеточным и поверхностным молекулам - ICAM-1, 2, 3 и VCAM-1) [4]. ICAM-1 (CD 54) - гликопротеид с молекулярной массой 90 kDa, состоит из 5 доменов. Он широко представлен как на нейтрофилах, так и на других клетках. Усиление экспрессии вызывается воздействием интерлейкина-2, фактора некроза опухолей-1. Важнейшими рецепторами ICAM-1 являются β -интегрины, состоящие из двух субъединиц - CD11b и CD18. Интегрины участвуют в хемотаксисе и фагоцитозе, индукции респираторного взрыва, адгезии гранулоцитов и макрофагов к сосудистой стенке.

Цель данного исследования - изучение экспрессии ICAM-1 и субъединицы интегрин CD11b на нейтрофилах у больных диабетической нефропатией на разных стадиях заболевания и под влиянием диабетического микроокружения.

Материал и методы. Обследовано 58 больных ДН в возрасте от 36 до 78 лет. Больные были разделены на группы в зависимости от степени поражения почек. Группу сравнения и группу контроля составили 20 больных гипертонической болезнью (ГБ) и 20 здоровых доноров, соответственно.

Нейтрофилы выделяли путем двухступенчатого градиентного центрифугирования из периферической крови больных ДН, ГБ и здоровых доноров.

Клетки инкубировали в полиэтиленовых пластиковых планшетах с диаметром лунок $d=20$ мм, при концентрации моноцитов 1×10^6 клеток на лунку при температуре 37° C в инкубационной смеси, состоящей из среды 199 с добавлением 20 ммоль/л HEPES, сывороточного альбумина быка (1 мг/мл), 10% эмбриональной сыворотки теленка и антибиотиков (200 мкг/мл стрептомицина и 100 Ед/мл пенициллина). Для создания модели диабетического микроокружения в условиях *in vitro* изолированные нейтрофилы инкубировали в среде с повышенным содержанием глюкозы (33 ммоль/л).

Количество CD11b и CD54 положительных клеток оценивали непрямым иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител к антигенам CD11b и CD54 (ОО «Сорбент», Россия).

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерных программ «SPSS 13», «Microsoft Excel». Проверку распределения дат на соответствие нормальному закону проводили с использованием метода Шапиро-Уилки. Статистические гипотезы о различии средних проверяли с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведенное нами исследование экспрессии как CD11b, так и CD54 нейтрофилами у больных ДН показало значительный рост CD-положительных клеток на разных стадиях заболевания по сравнению с группой контроля (рис. 1).

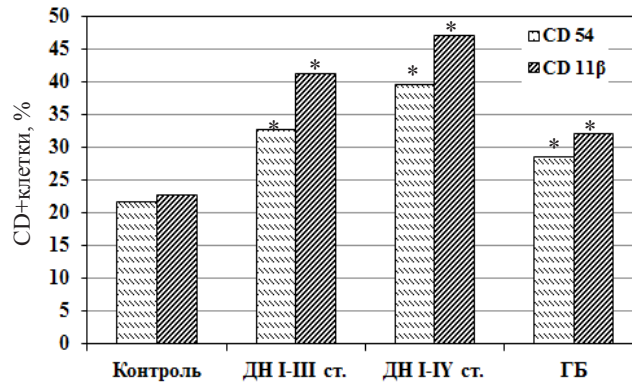


Рис. 1. Процентное содержание CD11b и CD54 положительных нейтрофилов у обследованных больных и здоровых доноров

примечание: * - разница между показателями у больных и здоровых статистически достоверна ($p < 0,05$)

Степень роста количества клеток, экспрессирующих CD11b зависела от тяжести патологического процесса и составляла, соответственно, $42,3 \pm 3,4\%$ у больных ДН I-III ст. и $48,7 \pm 2,7\%$ у больных ДН IV-V ст. У больных ГБ также выявлено повышение экспрессии адгезивных молекул нейтрофилами, однако эти нарушения были менее демонстративными, чем при ДН - $31,1 \pm 2,1\%$ против $23,5 \pm 1,9\%$ в контрольной группе ($p < 0,05$).

При изучении экспрессии ICAM-1 (CD 54) на нейтрофилах в зависимости от стадии ДН нами были получены следующие результаты: уровень CD54 положительных клеток повышался уже на ранних стадиях ДН и превышал контрольные значения в 1,5 раза (рис. 1). Прогрессирование заболевания сопровождалось более выраженным увеличением показателя - в 1,8 раза.

Следует отметить, что информация об экспрессии адгезивных молекул и их рецепторов на нейтрофилах при ДН незначительна и неоднородна.

Полученные нами результаты в известной мере согласовываются с данными о значительном росте нейтрофильной экспрессии CD11b на фоне снижения экспрессии селектина L (CD62L) у больных сахарным диабетом с микроангиопатиями [3] и с данными о повышении уровней растворимых адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, P-селектина, и L-селектина при сахарном диабете [5].

Уровни растворимых молекул адгезии зависят от уровня глюкозы, нарушения метаболизма липидов, ожирения и резистентности к инсулину. Для более детального определения механизмов усиленной экспрессии рецепторов адгезии при ДН инкубировали нейтрофилы здоровых доноров и больных ДН в условиях диабетического микроокружения. Результаты исследования показали, что высокая концентрация глюкозы в инкубационной среде вызвала существенный и быстрый рост экспрессии нейтрофилами как CD11b, так и CD54 (рис. 2).

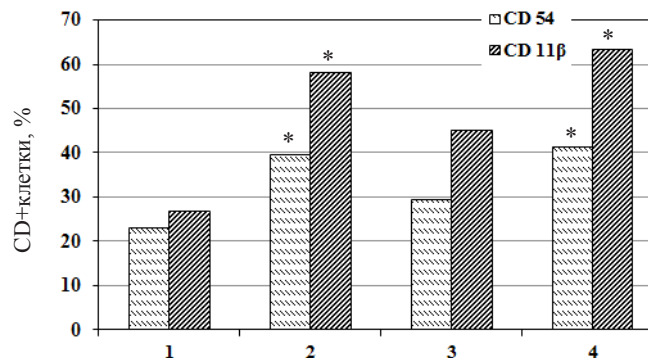


Рис. 2. Воздействие высоких концентраций глюкозы на экспрессию CD11b и CD54 нейтрофилами здоровых доноров (1,2) и больных ДН (3,4). 1,3 - инкубация нейтрофилов в нормогликемической среде; 2,4 - инкубация нейтрофилов в среде с высоким содержанием глюкозы.

примечание: * - разница между показателями экспрессии CD11b нейтрофилами в среде с нормальным и высоким содержанием глюкозы статистически достоверна ($p < 0,05$)

Однако на фоне существенной разницы уровней базальной экспрессии адгезивных молекул нейтрофилами здоровых доноров и больных ДН, воздействие высоких концентраций глюкозы в значительно большей степени проявлялось в нейтрофилах, выделенных у здоровых лиц (группа контроля), чем при ДН. Последнее может свидетельствовать об истощении рецепторного аппарата нейтрофилов при ДН или о том, что не все клетки нейтрофильной популяции способны экспрессировать рецепторы адгезии.

Поскольку интегрины и ICAM-1 опосредуют лейкоцитарную инфильтрацию сосудов и тканей и имеют протромботическое влияние, то полученные данные характеризуют механизм связи между гипергликемией и поражением сосудов и тканей при ДН.

Полученные данные свидетельствуют о том, что рост адгезивных свойств нейтрофилов у больных ДН наблюдается за счет изменения функционирования рецепторного аппарата этих клеток. Выявленные нарушения, очевидно, являются следствием изменений метаболизма нейтрофилов и структурно-функциональных перестроек их мембран.

Выводы

1. У больных ДН повышается экспрессия молекул адгезии нейтрофилами, что выражается в повышении количества CD11b и CD54 положительных клеток и может способствовать нарушению клеточной кооперации при этом заболевании.
2. В условиях диабетического микроокружения существенно повышается экспрессия молекул адгезии CD11b и CD54, что может характеризовать механизм связи между гипергликемией и поражением сосудов и тканей при ДН.
3. Идентификация морфологических и биохимических маркеров межклеточного взаимодействия должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза ДН, улучшению дифференциальной диагностики и созданию принципиально новых направлений терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galkina E., Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 368-377.
2. Giunti S., Barit D., Cooper M.E. Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *Hypertension.* 2006; 48: 519.
3. Mastej K., Adamiec R. Neutrophil surface expres-

sion of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol.* 2008; 45(3): 183-190.

4. Woodfin A., Voisin M., Nourshargh S. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. *Curr Opin Hematol.* 2010; 17(1): 9-17.

5. Wu T., McGrath K.C., Death A.K. Cardiovascular disease in diabetic nephropathy patients: cell adhesion molecules as potential markers? *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1(4): 309-316.

SUMMARY

NEUTROPHILS EXPRESSION OF ADHESION MOLECULES IN DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

Scherban T.

GI «L. T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine» Kharkov, Ukraine.

CD11b and CD54 expression on neutrophils in patients with diabetic nephropathy (DN), arterial hypertension patients and healthy donors were examined. Development of DN associates with an increase of the number of CD11b and CD54 positive cells and violation of cellular co-operation. In the conditions of diabetic microenvironment expression of adhesion molecules rises substantially, what may characterized the mechanism of connection between hyperglycemia and vascular and tissues injury at DN. Authentication of morphological and biochemical markers of intercellular co-operation must in a prospect assist the deeper understanding of pathogenic mechanisms of DN.

Keywords: diabetic nephropathy, neutrophils, CD11b and CD54 expression.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПРЕССИЯ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ НЕЙТРОФИЛАМИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Щербань Т.Д.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Исследовали экспрессию CD11b и CD54 на нейтрофилах у больных диабетической нефропатией

(ДН), гипертонической болезнью и у здоровых доноров. Развитие ДН ассоциируется с увеличением количества CD11b и CD54 положительных клеток и нарушением клеточной кооперации. В условиях диабетического микроокружения существенно повышается экспрессия молекул адгезии CD11b и CD54,

что может характеризовать механизм связи между гипергликемией и поражением сосудов и тканей при ДН. Идентификация морфологических и биохимических маркеров межклеточного взаимодействия должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза ДН.

რეზიუმე

ადგეზიური მოლეკულების ექსპრესია ნეიტროფილებით დიაბეტური ნეფროპათიით ავადმყოფებში

ტ. შერბანი

დ.ტ. მაღაიას სახ. უკრაინის თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

გამოკვლეულია CD11b და CD54 უჯრედების ექსპრესია ნეიტროფილებზე დიაბეტური ნეფროპათიით და ჰიპერტენზიით დაავადებულ პაციენტებში და ჯანსაღ დონორებში. დიაბეტური ნეფროპათიის განვითარება უკავშირდება CD11b და CD54-დადებით უჯრედების რაოდენობის ზრდას და უჯრედული კოოპერაციის დარღვევას. დიაბეტური მიკროვარემოციის პირობებში მნიშვნელოვნად იზრდება CD11b და CD54 ადგეზიური მოლეკულების

ექსპრესია, რითაც შესაძლებელი ხდება ჰიპერგლიკემიის დაკავშირება სისხლძარღვებისა და ქსოვილების დაზიანებასთან დიაბეტური ნეფროპათიის დროს. სავარაუდოა, რომ უჯრედშორისი ურთიერთქმედების მორფოლოგიური და ბიოქიმიური მარკერების იდენტიფიკაცია პერსპექტივაში ხელს შეუწყობს დიაბეტური ნეფროპათიის პათოგენეზის მექანიზმების სიღრმისეულ შესწავლას.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОСТРОГО ПЕРИОДА МОЗГОВОГО ИШЕМИЧЕСКОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА

Кузнецов А.А.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Несмотря на значительный прогресс в области фундаментальных наук и клинической ангионеврологии, острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространенная форма - мозговые ишемические инсульты (МИИ) продолжают оставаться глобальной медико-социальной проблемой современности, устойчиво удерживая ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира [1,3,5,11]. В связи с вышеизложенным, прогнозирование исхода острого периода МИИ

является чрезвычайно актуальным, так как, будучи краеугольным в принятии тактических решений, позволяет обеспечить своевременный выбор адекватной терапевтической стратегии и, следовательно, повысить эффективность лечебных мероприятий у данного контингента больных.

На наш взгляд, наиболее ценным следует считать выделение предикторов исхода острого периода МИИ из числа параметров, оцениваемых в первые 72 часа от начала заболевания. Большинство пред-

ставленных в литературе данных подтверждает прогностическую ценность исходного уровня неврологического дефицита у больных МИИ, определяемого с помощью современных клинических шкал, что, с наибольшей вероятностью, будет способствовать точности прогнозирования исхода заболевания [8,9].

Вместе с тем, гетерогенность этиопатогенеза МИИ затрудняет достоверное прогнозирование его исхода и обосновывает целесообразность объективизации патонейрофизиологических изменений в мозге, реализующих полиморфную клиническую структуру заболевания, что, несомненно, будет способствовать повышению качества прогнозирования у данного контингента пациентов.

Учитывая вышеизложенное, одним из наиболее информативных методов, позволяющих оценить функциональное состояние головного мозга, является компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ). Отражая реализацию механизмов функциональной компенсации и адаптации в пораженном мозге, ЭЭГ способна предоставить информацию, которая может быть использована в качестве критериев прогнозирования исхода острого периода МИИ, а внедрение в клиническую практику методов компьютерной математической обработки ЭЭГ, в частности спектрального анализа, делает возможным проведение более детального анализа функциональных изменений в мозге, что в сочетании с оценкой ведущих клинических критериев, отражающих неврологический дефицит, несомненно, будет способствовать реализации более высокого уровня прогнозирования течения и исхода острого периода МИИ [4,7,13,14]. В пользу данного положения свидетельствуют исследования последних лет, в которых убедительно доказана высокая информативность параметров спектрального анализа ЭЭГ-паттерна в обеспечении адекватного мониторинга функционального состояния церебральных структур в условиях мозговой катастрофы, что позволило повысить эффективность лечебных мероприятий [6,10].

Вместе с тем, в доступной нам литературе не выявлено исследований, посвященных разработке решающих правил прогнозирования исхода острого периода МИСИ на основании сочетанного применения клинико-электроэнцефалографических параметров в дебюте заболевания, что послужило

обоснованием актуальности дальнейшего изучения по указанной проблеме.

В аспекте выше изложенного, целью исследования явилась оптимизация прогнозирования исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта на основании оценки клинических и электроэнцефалографических параметров в дебюте заболевания.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Уточнить клинические критерии неблагоприятного исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта (МИСИ) в дебюте заболевания и оценить их прогностическую значимость.
2. Изучить взаимосвязь параметров ЭЭГ-паттерна у больных в дебюте МИСИ с исходом острого периода заболевания.
3. Обосновать целесообразность сочетанного применения клинико-электроэнцефалографических критериев в дебюте МИСИ для прогнозирования исхода острого периода заболевания.

Материал и методы. Для решения поставленных задач нами было проведено открытое, сравнительное, проспективное, когортное исследование, которое включало комплексное клинико-параклиническое обследование 120 больных (71 мужчина и 49 женщин, средний возраст $67,8 \pm 0,8$ лет) в остром периоде левополушарного (72 больных) и правополушарного (48 больных) МИИ в каротидном бассейне.

Все больные были госпитализированы в течение 24 часов от дебюта очагового неврологического дефицита. Диагноз МИСИ устанавливался на основании клинических критериев и результатов компьютерно-томографического исследования головного мозга, проведенного с помощью мультиспирального компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия).

Критериями исключения из исследования были следующие: наличие острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, РОСІ-подтип инсульта по классификации The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP), значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIH) <5 и >20 баллов, соматические заболевания в стадии декомпен-

сации, онкологическая патология, выраженный психопатологический синдром, значение по шкале Рэнкина более 1 балла до инсульта.

Всем больным проводили динамическое клинико-неврологическое исследование по специально разработанному протоколу, который включал детальную оценку параметров очагового и общемозгового синдромов, подтип инсульта оценивался по классификации OSCP [2], с целью количественного учета выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта NIH. Изучение функционального состояния головного мозга проводили в первые 72 часа от начала МИСИ с помощью электроэнцефалографии на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «NeuroCom» производства «ХАИ-Медика» (Украина) с электродами, установленных по международной системе «10-20» (Джаспер Г., 1958). По результатам обработки фоновой пробы отдельно для интактного и пораженного полушарий головного мозга определялись значения абсолютной (мкВ²) и относительной (%) спектральной мощности (ОСМ) ритмов δ - (0,5-4 Гц), θ - (4-8 Гц), α - (8-13 Гц) и β - (13-35 Гц) диапазонов, а также θ_{lo} - (4-6 Гц), θ_{hi} - (6-8 Гц), α_{lo} - (8-10 Гц), α_{hi} - (10-13 Гц), β_{lo} - (13-25 Гц) и β_{hi} - (25-35 Гц) поддиапазонов. Интегральную оценку ЭЭГ-паттерна проводили с использованием соответствующих коэффициентов, представляющих собой соотношения абсолютной спектральной мощности ритмов указанных выше диапазонов и поддиапазонов, в частности, отдельно для пораженного и непораженного полушарий рассчитывали значения следующих коэффициентов: $DAR = \delta/\alpha$; $TAR = \theta/\alpha$; $DTABR = (\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$.

В качестве первичной конечной клинической точки нами рассматривался неблагоприятный исход острого периода МИСИ, который соответствовал значению по шкале Рэнкина >3 баллов на 21 сутки заболевания и в том числе включал все случаи летального исхода.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 6.0 и SPSS 21.0. В связи с тем, что распределение большинства показателей не соответствовало законам нормальности согласно тесту Шапиро-Уилка, описательная статистика была представлена в виде значения медианы и

межквартильного размаха - Me (25-й квартиль; 75-й квартиль). Оценка достоверности различий медиан исследуемых параметров проводилась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для выяснения наличия, силы и направленности ассоциативных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена R. Разработка прогностической модели осуществлялась с применением методов прогностического моделирования по Коксу, бинарной логистической регрессии; качество регрессионной модели оценивалось на основании ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение. Структура подтипов МИСИ по классификации OSCP у обследованных больных была представлена следующим образом: у 46 (38,3%) пациентов - 27 (58,7 %) мужчин и 19 (41,3%) женщины, средний возраст - $68,1 \pm 1,5$ лет был выявлен TACI-подтип (total anterior circulation infarct); у 46 (38,3%) больных - 26 (56,5%) мужчин и 20 (43,5%) женщин, средний возраст - $67,7 \pm 1,3$ лет - PACI-подтип (partial anterior circulation infarct); у 28 (23,4%) пациентов - 18 (64,3%) мужчин и 10 (35,7%) женщин, средний возраст - $67,5 \pm 1,5$ лет - LACI-подтип (lacunar infarct).

Пациенты с TACI-подтипом МИСИ характеризовались более глубоким исходным неврологическим дефицитом – значение медианы суммарного балла по шкале инсульта NIH у данного контингента больных составило 16, что в 2,0 и 2,3 раза превышало значение аналогичного параметра у пациентов с PACI- и LACI-подтипами МИСИ соответственно ($p < 0,01$ для обеих групп), и, по нашему мнению, отражало больший объем очага поражения (значение медианы составило $57,7 \text{ см}^3$ у больных с TACI-подтипом против 15,8 и 2,3 у пациентов с PACI- и LACI-подтипами МИСИ соответственно, $p < 0,01$ для обеих групп).

Значение медианы балла по ШР на 21 сутки в первой группе составило 5, что в 2,5 раза превышало значение аналогичного показателя у пациентов второй и третьей групп ($p < 0,01$). Исход острого периода МИСИ в виде значения >3 баллов по ШР на 21 сутки, расцененный нами как неблагоприятный, был зарегистрирован у 45 (97,8%) пациентов с TACI-подтипом, а также у 16 (21,6%) больных с non-TACI-подтипом - 13 (28,3%) и 3 (10,7%)

пациента с TACI- и LACI-подтипами МИСИ соответственно. Летальный исход в течение острого периода имел место только в группе больных с TACI-подтипом МИСИ в 13 (28,3%) случаях.

Таким образом, пациенты с TACI-подтипом МИСИ характеризуются более высоким по сравнению с non-TACI-подтипом риском наступления неблагоприятного клиничко-социального исхода острого периода заболевания - относительный риск (95% доверительный интервал)=4,5 (2,9-7,0), $p < 0,0001$. Чувствительность критерия составила 98,3%, специфичность – 73,8%.

При проведении ROC-анализа с последующим прогностическим моделированием по Коксу выявлено, что исходный уровень неврологического дефицита по шкале инсульта NIH является независимым предиктором неблагоприятного исхода острого периода МИСИ. Установлено, что значение исходного суммарного балла по шкале инсульта NIH >9 является оптимальной точкой разделения (cut-off) для стратификации пациентов с МИСИ в группу неблагоприятного исхода острого периода заболевания - площадь под ROC-кривой (95% доверительный интервал)=0,92 (0,85; 0,96), standard error DeLong = 0,02, z-statistic = 17,3, $p < 0,0001$; чувствительность критерия (95% доверительный интервал) = 90,2% (79,8-96,3); специфичность (95% доверительный интервал) = 79,7% (67,2 - 89,0), $p < 0,05$, что позволило достоверно стратифицировать 82,5% пациентов.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований и подтверждают высокую прогностическую значимость определения подти-

па инсульта по классификации OCSF и исходного уровня неврологического дефицита по шкале инсульта NIH [9,12].

На основании сравнительного спектрального анализа ЭЭГ-паттерна установлено, что нарушения электрогенеза ткани мозга у пациентов с TACI-подтипом МИСИ в сравнении с другими подтипами были представлены более выраженным смещением центра тяжести спектра в сторону медленноволновой активности преимущественно δ -диапазона за счет редукции OCM ритмов α -диапазона и носили билатеральный характер с акцентом в пораженном полушарии – значение медианы OCM ритмов δ -диапазона в пораженном полушарии у данного контингента больных составило 40,5, что в 2,6 и 3,3 раза превышало значение аналогичного параметра у пациентов с PACI- и LACI-подтипами МИСИ соответственно ($p < 0,01$ для обеих групп); значение медианы OCM ритмов δ -диапазона у больных с TACI-подтипом в неповрежденном полушарии было несколько меньшим и составило 36,4, что в 2,6 и 3,2 раза превышало значения аналогичного параметра у пациентов с PACI- и LACI-подтипами МИСИ соответственно ($p < 0,01$ для обеих групп). Более высокая степень нарушения биоэлектрической активности головного мозга и ее билатеральный характер у больных с TACI-подтипом МИСИ достоверно подтверждались уровнями интегральных коэффициентов DAR, TAR и DTABR для пораженного и интактного полушарий, которые были статистически значимо ниже в пораженном и интактном полушариях у пациентов с PACI- и LACI-подтипами МИСИ ($p < 0,01$ для обеих групп) (рис. 1, рис. 2).

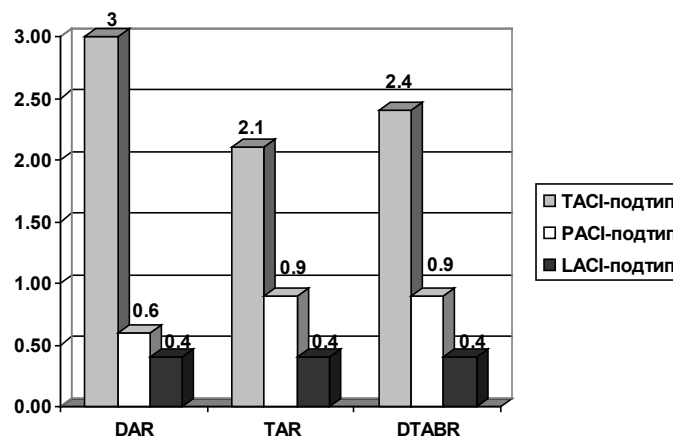


Рис. 1. Уровень интегральных ЭЭГ-коэффициентов для пораженного полушария головного мозга в зависимости от подтипа МИСИ по классификации OCSF

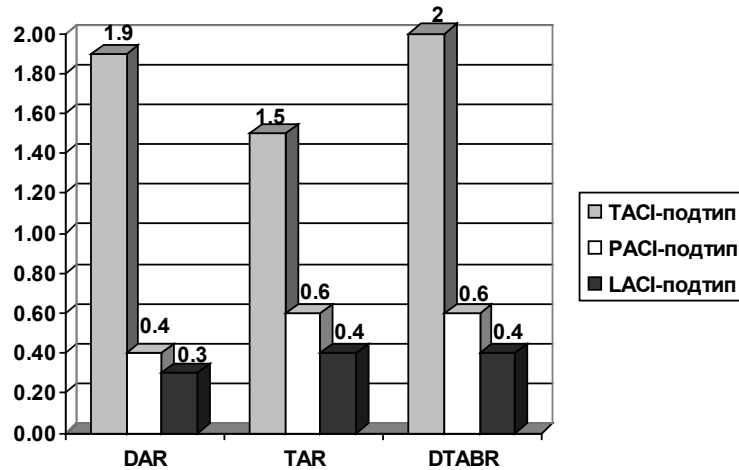


Рис. 2. Уровень интегральных ЭЭГ-коэффициентов для интактного полушария головного мозга в зависимости от подтипа МИСИ по классификации OSCP

По результатам проведенного нами корреляционного анализа установлено, что значения коэффициентов DAR ($R=0,84$, $p<0,05$), DTABR ($R=0,75$, $p<0,05$), TAR ($R=0,64$, $p<0,05$) пораженного полушария, уровни OCM ритмов δ - ($R=0,82$, $p<0,05$), α - ($R=-0,74$, $p<0,05$) диапазонов, α_{10} - ($R=-0,64$, $p<0,05$) и α_{hi} -поддиапазонов ($R=-0,63$, $p<0,05$) пораженного полушария, значения коэффициентов DAR ($R=0,81$, $p<0,05$), DTABR ($R=0,73$, $p<0,05$), TAR ($R=0,54$, $p<0,05$) интактного полушария, уровень OCM ритмов δ -диапазона непораженного полушария ($R=0,84$, $p<0,05$) в дебюте МИСИ ассоциированы со значением балла по ШР на 21 сутки заболевания. Полученные результаты позволяют считать обоснованным предположение о наличии исходных параметров интегральной оценки ЭЭГ-паттерна в спектре предикторов неблагоприятного исхода острого периода МИСИ и целесообразности их использования в сочетании с клиническими параметрами для решения задачи прогнозирования у указанного контингента больных.

С целью проверки высказанной гипотезы нами использован метод бинарной логистической регрессии, который позволяет количественно оценить вероятность отнесения объекта к тому или иному варианту исхода. В качестве потенциальных предикторов нами рассмотрены качественные (характеризующие данные анамнеза жизни и заболевания: возраст, сопутствующая патология, темп развития очагового неврологического дефицита в дебюте заболевания, подтип МИСИ по классификации OSCP) и количественные признаки (исходный суммарный балл по шкале

инсульта NIH, объем очага поражения по данным компьютерной томографии, значения абсолютной и относительной спектральной мощности ритмов различных диапазонов и поддиапазонов, а также интегральные коэффициенты, отражающие их соотношения). Относительный вклад каждого из предикторов выражали величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). Вероятность стратификации пациента в группу риска неблагоприятного исхода МИСИ вычисляли исходя из уравнения регрессии. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации. Общая оценка согласия модели и реальных данных производилась на основании теста согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit-Test). Для представленной ниже модели достигнут уровень значимости для этого критерия $p>0,05$, при котором принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных. При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Уровень значимости для включения (исключения) предикторов в уравнение регрессии задавался таким образом, что уровень статистики Вальда χ^2 для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10%.

Для прогнозирования исхода острого периода МИСИ наибольший процент правильной переклассификации получен для следующего уравнения регрессии:

$\beta=2,24*V1+3,41*V2-3,08$,
где V1 – уровень DAR в пораженном полушарии;
V2 – TACI-подтип МИСИ по классификации
OCSP (0 – нет, 1 – да); -3,08 – свободный член
(β_0).

Вероятность отнесения обследуемого к первой
градации признака (неблагоприятный исход
МИСИ в форме значения по ШПР на 21 сутки >3
баллов или PRED1) определялась по следующей
формуле: $PRED1=1/(1+EXP(-\beta))$, а вероятность
его отнесения ко второй (благоприятный исход
МИСИ в форме значения по ШПР на 21 сутки ≤ 3
балла или PRED2) – по формуле:
 $PRED2=1-PRED1$.

Полученное уравнение регрессии позволило
правильно стратифицировать 89,2% пациентов,
при этом площадь под ROC-кривой (95% дове-
рительный интервал) для значения уравнения
регрессии составила 0,95 (0,90-0,98) (стандарт-
ная ошибка=0,02, z-statistic=23,17, $p<0,0001$);
чувствительность (95% доверительный интер-
вал) модели - 82,0% (70,0-90,6); специфичность
(95% доверительный интервал) - 98,3% (90,9;
100,0), что превышало значения указанных
параметров при изолированном определении
подтипа инсульта по классификации OCSP и
исходного неврологического дефицита по шка-
ле инсульта NIH для прогнозирования исхода
острого периода МИСИ.

Проведенные исследования позволили сделать
следующие выводы:

1. TACI-подтип по классификации OCSP и уровень
исходного неврологического дефицита по шкале
инсульта NIH >9 баллов являются независимыми
предикторами неблагоприятного исхода острого
периода заболевания.
2. Значения относительной спектральной мощно-
сти ритмов δ -, α - диапазонов, а также коэффициен-
тов DAR, TAR и DTABR пораженного полушария
в дебюте МИСИ ассоциированы с исходом острого
периода заболевания.
3. Сочетанное определение в дебюте МИСИ кли-
нического подтипа инсульта по классификации
The Oxfordshire Community Stroke Project и значе-
ния коэффициента DAR пораженного полушария
по данным компьютерной ЭЭГ позволяет повы-
сить качество прогнозирования исхода острого
периода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мищенко Т. С. Эпидемиология неврологиче-
ских заболеваний в Украине. НейроNEWS. 2008;
3:76-78.
2. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Burn J.,
Warlow C. Classification and natural history of
clinically identifiable subtypes of cerebral infarction.
Lancet. 1991; 337(8756):1521-1526.
3. Chang K.C., Lee H.C., Tseng M.C., Huang
Y.C. Three-year survival after first-ever ischemic
stroke is predicted by initial stroke severity: a
hospital-based study. Clin Neurol Neurosurg. 2010;
112:296-301.
4. Cuspidada E., Machado C., Galón L., Aubert E., Al-
varez M.A., Llopis F., Portela L., Garcia M., Manero
J.M., Avila Y. QEEG prognostic value in acute stroke.
Clin EEG Neurosci. 2007; 38(3):155-160.
5. Burke J.F.; Lisabeth L.D.; Brown D.L., Reeves
M.J., Morgenstern L.B. Determining Stroke's Rank
as a Cause of Death Using Multicausal Mortality Data.
Stroke. 2012; 43:2207-2211.
6. de Vos C., van Maarseveen S., Brouwers P. Con-
tinuous EEG monitoring during thrombolysis in acute
hemispheric stroke patients using the brain symmetry
index. J Clin Neurophysiol. 2008; 25(2):77-82.
7. Finnigan S.P., Walsh M., Rose S.E., Chalk J.B.
Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic
stroke correlate with clinical outcomes. Clin Neuro-
physiol. 2007;118:2525–2532.
8. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke
scales. Lancet Neurol. 2006 Jul;5(7):603-12.
9. Kwok C.S., Potter J.F., Dalton G., George A.,
Metcalf A.K., Ngeh J., Nicolson A., Owusu-Agyei
P., Shekhar R., Walsh K., Warburton E.A., Myint P.K.
The SOAR Stroke Score predicts inpatient and 7-day
mortality in acute stroke. Stroke. 2013; 44(7):2010-
2012.
10. Mishra M., Banday M., Derakhshani R., Croom
J., Camarata P.J. A quantitative EEG method for de-
tecting post clamp changes during carotid endarterec-
tomy. J Clin Monit Comput. 2011; (25):295-308.
11. Mukherjee D., Patil C.G. Epidemiology and the
global burden of stroke. World Neurosurg. 2011;
76(6): 85-90.
12. Paci M., Nannetti L., D'Ippolito P., Lombardi B.
Outcomes from ischemic stroke subtypes classified
by the Oxfordshire Community Stroke Project: a
systematic review. Eur J Phys Rehabil Med. 2011;
47(1):19-23.
13. Phan T.G., Gureyev T., Nesterets Y., Ma H., Thya-

garajan D. Novel application of EEG source localization in the assessment of the penumbra. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33:405–407.
14. Sheorajpanday R.V., Nagels G., Weeren A.J., van

Putten M.J., De Deyn P.P. Reproducibility and clinical relevance of quantitative EEG parameters in cerebral ischemia: a basic approach. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(5):845-855.

SUMMARY

CLINICAL ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ASPECTS OF OUTCOME PROGNOSIS OF ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC SUPRATENTORIAL STROKE

Kuznietsov A.

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Clinical computed electroencephalographic examination of 120 patients in acute period of ischemic supratentorial stroke was made with the aim of outcome prognosis optimization.

Prognostic value of stroke subtype evaluation using the Oxfordshire Community Stroke Project classification and the degree of initial neurological deficit (by NIHSS) in acute period of the stroke was clarified. Statistical significant correlations between parameters of electroencephalographic pattern in the

onset of ischemic supratentorial stroke and stroke acute period outcome were established. Using logistic regression it was proved that combined specification of clinical stroke subtype by Oxfordshire Community Stroke Project classification and DAR coefficient of affected hemisphere in the onset of disease improves prediction of stroke acute period outcome.

Keywords: ischemic stroke, electroencephalographic pattern, prognosis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОСТРОГО ПЕРИОДА МОЗГОВОГО ИШЕМИЧЕСКОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА

Кузнецов А.А.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

С целью оптимизации прогнозирования исхода мозгового ишемического супратенториального инсульта проведено клинко-компьютерно-электроэнцефалографическое исследование 120 пациентов в остром периоде заболевания.

Уточнена прогностическая значимость определения подтипа инсульта по классификации The Oxfordshire Community Stroke Project и уровня исходного неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США в остром периоде мозгового ишемического супратенториального инсульта. Установлено на-

личие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между параметрами электроэнцефалографического паттерна в дебюте мозгового ишемического супратенториального инсульта и клинко-социальным исходом острого периода заболевания. Методом логистической регрессии доказано, что сочетанное определение клинического подтипа инсульта по классификации The Oxfordshire Community Stroke Project и коэффициента DAR пораженного полушария в дебюте заболевания позволяет повысить качество прогнозирования исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта.

რეზიუმე

ტვინის იშემიური სუპრატენტორიული ინსულტის მწვავე პერიოდის გამოსავლის პროგნოზირების კლინიკური და ელექტროენცეფალოგრაფიული ასპექტები

ა. კუხნეცოვი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზაპოროჟიე, უკრაინა

ტვინის იშემიური სუპრატენტორიულ ინსულტის პროგნოზირების ოპტიმიზების მიზნით დაავადების მწვავე პერიოდში ჩატარდა აღნიშნული დაავადებით 120 პაციენტის კლინიკური, კომპიუტერული და ელექტროენცეფალოგრაფიული გამოკვლევა. ინსულტის ქვეტიპის განსაზღვრა განხორციელდა The Oxfordshire Community Stroke Project კლა-

სიფიკაციით, ხოლო ნევროლოგიური დეფიციტის დონე განისაზღვრა აშშ-ის ნაციონალური ჯანმრთელობის ინსტიტუტის ინსულტის შკალის გამოყენებით. დაზუსტდა აღნიშნული მაჩვენებლების მნიშვნელობა დაავადების გამოსავლის პროგნოზირებისათვის. დადგენილია სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კორელაციური ურთიერთკავშირი ტვინის იშემიური სუპრატენტორიული დაავადების დებიუტსა და მწვავე პერიოდის კლინიკურ და სოციალურ შედეგებს შორის. ლოგისტიკური რეგრესიის მეთოდის მეშვეობით დასაბუთებულია, რომ ინსულტის კლინიკური ქვეტიპის განსაზღვრა ზემოაღნიშნული მეთოდით და დაზიანებული ნახევარსფეროს DAR კოეფიციენტის გამოთვლა ერთდროულად დაავადების დებიუტში უზრუნველყოფს ტვინის იშემიური სუპრატენტორიული ინსულტის გამოსავლის პროგნოზირების მაღალ ხარისხს.

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И МАНИФЕСТАЦИИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Рябокоть Ю.Ю.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Актуальность хронического гепатита С (ХГС) обусловлена высоким риском прогрессирования фиброза с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также значительной частотой формирования внепеченочных поражений, прежде всего смешанной криоглобулинемии (КГЕ) [5,7]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных этой проблеме, механизмы прогрессирования ХГС остаются недостаточно изученными.

В последние годы в медицинской литературе особое внимание уделяется изучению патогенетической роли эндотелия в прогрессировании многих заболеваний. Согласно данным современной литературы, эндотелий, с одной стороны, принимает участие в таких процессах как гомеостаз, гемостаз и воспаление, а с другой стороны – это

орган-мишень, реализующий патогенез многих заболеваний на самом начальном этапе их развития [1]. Эндотелий выполняет вазорегулирующую функцию, синтезируя вазодилататоры, такие как оксид азота и другие, и вазоконстрикторы прежде всего эндотелин-1 и другие, взаимоотношения между которыми регулируют сами эндотелиальные клетки на уровне аутокринной регуляции [3,9]. В формировании эндотелиальной дисфункции при ХГС определенную роль играет развитие HCV-ассоциированного КГЕ-васкулита – воспалительного поражения мелких сосудов, что связано с отложением в их стенке иммунных депозитов, основой которых являются криоглобулины. Кроме того, доказана возможность низкого уровня репликации HCV в некоторых тканях нелимфоидного происхождения, в том числе в эндотелии сосудов [12].

Значительная роль дисфункции эндотелия в развитии разных патологических состояний, наличие небольшого числа научных исследований по изучению роли эндотелия в прогрессировании заболеваний печени [2,4], не изученная клиничко-патогенетическая роль нарушений функции эндотелия в развитии системных проявлений ХГС обусловили направление данного исследования.

Цель исследования – изучить клиничко-патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании фиброза печени и манифестации криоглобулинемического синдрома у больных хроническим гепатитом С.

Материал и методы. В исследование было включено 78 больных ХГС (мужчин – 29, женщин – 49), которые проходили обследование и лечение в гепатологическом центре Запорожской областной инфекционной клинической больницы. Возраст больных колебался в пределах от 22 до 69 лет, в среднем составил $45,5 \pm 1,2$ лет. Длительность ХГС с момента подтверждения диагноза составила $4,9 \pm 0,4$ лет. Стадию фиброза печени у 43 больных определяли по шкале METAVIR при гистологическом исследовании гепатобиоптатов (морфологическое исследование проведено заведующим кафедрой патологической анатомии Запорожского государственного медицинского университета профессором Туманским В.А.), а у 35 пациентов на основе расчетного теста “Фибротест” (коммерческая лаборатория “Synevo” лицензия Министерства здравоохранения Украины АВ№394464 от 09.02.2008). Пациенты были включены в исследование по случайному признаку и по информированному согласию.

Методом иммуноферментного анализа согласно методикам, предложенным производителями, исследовали количественное содержание в сыворотке крови эндотелина-1 (DRG, USA), ревматоидного фактора (RF) IgM-RF и IgG-RF (ORGENTEC Diagnostike GmbH, Germany). Содержание криоглобулинов в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом, принцип которого состоит в вычислении разницы оптической плотности раствора сыворотки крови в буфере (pH=8,6) при температурах $+4^{\circ}\text{C}$ и $+37^{\circ}\text{C}$; а также определяли количественное содержание нитритов, являющихся стабильными метаболитами оксида азота. Все специальные лабораторные исследования проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорож-

ского государственного медицинского университета (заведующий лабораторией – д.мед.н., профессор Абрамов А.В.).

Больные ХГС были разделены на группы в зависимости от стадии фиброза печени: 31 пациент со стадиями фиброза печени F 1-2 и 47 пациентов со стадиями фиброза печени F 3-4. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли на персональном компьютере с использованием сформированной базы данных пациентов и здоровых лиц в программе «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли средние значения (M), средние ошибки средней арифметической (m). Для оценки достоверности разницы использовали критерий Манна-Уитни – для количественных признаков; метод хи-квадрат (χ^2) для качественных признаков. Для оценки меры связи между признаками применяли метод ранговой корреляции с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований выявлено, что прогрессирование фиброза печени у больных ХГС сопровождалось появлением и прогрессированием биохимических признаков эндотелий-зависимой дисфункции эндотелия. Так, у больных ХГС с наличием фиброза печени F 1-2 стадий отмечается снижение содержания нитритов на 17,4% ($p < 0,05$), которые являются стабильными метаболитами оксида азота, по сравнению с показателем здоровых людей, на фоне практически неизменного показателя количественного содержания эндотелина-1 в сыворотке крови. При наличии у больных ХГС тяжелого фиброза печени, а именно стадий F 3-4, определение биохимических показателей эндотелий-зависимой функции эндотелия показало наличие более выраженной эндотелиальной дисфункции за счет не только более низкого содержания нитритов (на 32,6%, $p < 0,01$), но и более высокого содержания эндотелина-1 (на 42,5%, $p < 0,01$) в сыворотке крови в сравнении с соответствующими показателями здоровых людей. Сравнительный анализ показал, что у больных ХГС со стадиями фиброза печени F 3-4 содержание в сыворотке крови нитритов было ниже ($p < 0,05$), а уровень эндотелина-1 выше ($p < 0,05$) соответствующих параметров пациентов со стадиями фиброза печени F 1-2 (таблица 1).

Таблица 1. Биохимические показатели эндотелий-зависимой функции эндотелия у больных ХГС с разными стадиями фиброза печени ($M \pm m$)

Группа	Показатель	Нитриты, мкМ/л	Эндотелин-1, нг/мл
Здоровые люди (n=20)		0,046±0,002	0,876±0,041
Больные ХГС со стадиями фиброза печени F 1-2 (n=31)		0,038±0,003 *	0,894±0,069
Больные ХГС со стадиями фиброза печени F 3-4 (n=47)		0,031±0,001 **	1,248±0,102 * **

примечания: * - различия достоверны по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$);

** - по сравнению с больными ХГС со стадиями фиброза печени F 1-2 ($p < 0,05$)

В последние годы значительное внимание уделяется определению роли нарушений функции эндотелия в патогенезе многих заболеваний. Эндотелиальные клетки являются не только мишенью для повреждающих факторов при разных заболеваниях с вовлечением в процесс сосудистого русла, эндотелий рассматривают также как эндокринный орган, регулирующий процессы тканевого гомеостаза – сосудистый тонус, коагуляцию, миграцию и пролиферацию клеток, принимающих участие в реакциях воспаления, тканевой регенерации и фиброза [11]. Данные современной литературы демонстрируют, что субстанции с вазоконстрикторным эффектом способны стимулировать фиброгенез, особенно это касается эндотелина-1 [14]. Выявленные в нашем исследовании изменения биохимических параметров, отображающих функциональное состояние эндотелий-зависимой функции эндотелия,

свидетельствуют об углублении эндотелиальной дисфункции при прогрессировании фиброза печени при ХГС. В условиях прогрессирования фиброза печени нарушается выделение ретикуло-эндотелиальной системой иммунных комплексов и смешанных криоглобулинов, основой которых является IgM-RF, что создает условия для развития HCV-ассоциированного КГЕ-васкулита [10] и, по нашему мнению, способствует усугублению эндотелиальной дисфункции.

Сравнение количественного содержания криоглобулинов и ревматоидного фактора у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени показало более высокий уровень смешанных криоглобулинов (на 29,4%, $p < 0,01$) и RF IgM (на 76,3%, $p < 0,05$) у пациентов со стадиями фиброза печени F 3-4, чем у больных со стадиями фиброза печени F 1-2 стадий (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение количественного содержания смешанных криоглобулинов и ревматоидного фактора в сыворотке крови больных ХГС с разными стадиями фиброза печени ($M \pm m$)

Группа	Показатель	криоглобулины, опт.ед.	RF IgM, IU/ml	RF IgG, IU/ml
Больные ХГС со стадиями фиброза печени F 1-2 (n=31)		3,4±0,2	70,1±15,3	101,8±19,1
Больные ХГС со стадиями фиброза печени F 3-4 (n=47)		4,4±0,1 *	123,6±15,6 *	104,2±13,4

примечание. * - различия достоверны по сравнению с больными ХГС со стадиями фиброза печени F 1-2 ($p < 0,05-0,01$)

Повышение содержания смешанных криоглобулинов и RF IgM в сыворотке крови больных ХГС при прогрессировании фиброза печени сочеталось с более высокой частотой манифестации признаков КГЕ-синдрома. У больных ХГС со стадиями фиброза печени F 3-4, по сравнению с пациентами со стадиями фиброза печени F 1-2, частота выявления в сыворотке смешанных криоглобулинов была выше ($\chi^2=11,13$, $p < 0,01$). Клиническая

манифестация признаков КГЕ-синдрома также наиболее часто регистрировалась у пациентов с тяжелым фиброзом печени F 3-4 стадий, а именно формирование триады Мельтцера ($\chi^2=6,69$, $p < 0,01$), наличие сосудистой пурпуры ($\chi^2=14,40$, $p < 0,01$) и появление признаков геморрагического КГЕ-васкулита ($\chi^2=4,24$, $p < 0,05$), по сравнению с больными ХГС со стадиями фиброза печени F 1-2 (таблица 3).

Таблица 3. Частота признаков КГЕ-синдрома у больных ХГС с разными стадиями фиброза печени

Показатели:	Больные ХГС (n=78)	
	F 1-2 (n=31)	F 3-4 (n=47)
наличие смешанных криоглобулинов	22 (70,9%)	45 (95,7%) *
выраженная общая слабость	23 (80,6%)	44 (93,6%)
артралгии	15 (48,4%)	24 (51,1%)
пурпура	5 (16,1%)	28 (59,6%) *
геморрагический КГЕ-васкулит	1 (3,2%)	9 (19,1%) *
триада Мельцера	1 (3,2%)	12 (25,5%) *
поражение почек	-	1 (2,1%)

примечание. * - различия достоверны по сравнению с больными ХГС с фиброзом печени F 1-2 ($p < 0,05-0,01$)

Проведенный корреляционный анализ показал наличие позитивной корреляции между стадией фиброза печени и содержанием эндотелина-1 в сыворотке крови ($r = +0,37$, $p < 0,05$), а также между содержанием эндотелина-1 и криоглобулинов ($r = +0,42$, $p < 0,05$), между стадией фиброза печени и содержанием RF-IgM ($r = +0,35$, $p < 0,05$).

Известно, что нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих синдромов и заболеваний. В условиях хронического процесса патологические изменения сосудов могут протекать бессимптомно в течение ряда лет, причем гемодинамические изменения на доклиническом этапе возникают прежде всего на уровне микроциркуляции и характеризуются сосудистой и клеточной активацией [11,13]. Выявленная в нашем исследовании зависимость изменений функционального состояния эндотелия у больных ХГС от стадии фиброза печени и появления признаков смешанной КГЕ свидетельствует о значительной клинико-патогенетической роли эндотелий-зависимой дисфункции эндотелия в прогрессировании ХГС. Выявленную в данном исследовании закономерность подтверждают и результаты других исследований. Дисбаланс между оксидом азота и эндотелином-1 влияет на печеночную гемодинамику и приводит к сократимости звездчатых клеток и сужению синусоидов, при этом эндотелин-1 активизирует звездчатые клетки печени, способствуя развитию фиброза в органе [8,15]. Мнение о том, что смешанная КГЕ является ценным прогностическим индикатором повышенного риска прогрессирования ХГС подтверждают более высокие показатели гистологического индекса фиброза печени у больных ХГС со смешанной КГЕ, в отличие от пациентов с ХГС без признаков смешанной КГЕ [6].

Выводы. 1. У больных хроническим гепатитом С появление и усугубление признаков эндотелий-

зависимой дисфункции эндотелия сочетается с прогрессированием фиброза печени.

2. Манифестация клинических признаков HCV-ассоциированного КГЕ-синдрома чаще регистрируется у больных со стадиями фиброза печени F 3-4 на фоне высокого содержания смешанных криоглобулинов, ревматоидного фактора IgM и выраженной эндотелий-зависимой дисфункции эндотелия.

3. Развитие и прогрессирование эндотелий-зависимой дисфункции эндотелия играет значительную роль в прогрессировании фиброза печени и манифестации криоглобулинемического синдрома у больных хроническим гепатитом С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Н.Ф., Сыволап В.В., Григорьева З.Е. Эндотелиальная дисфункция – только кардиологическая проблема? Запорожский медицинский журнал 2010; 2: 52-60.
2. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе. Клиническая лабораторная диагностика 2009; 2: 3-16.
3. Антонова Т.В., Романова М.А., Лымарь Ю.В. Маркеры активации эндотелия сосудов (VCAM-1, VWF) у больных хроническим гепатитом С с инсулинорезистентностью. Журнал инфектологии 2012; 4: 46-51.
4. Щекотова А.П. Дисфункция и повреждение эндотелия при гепатобилиарной патологии. Уральский медицинский журнал 2010; 1: 96-99.
5. Ferri C., Antonelli A., Mascia M.T. et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. Dig. Liver Dis. 2007; 39: 13-21.
6. Ferri C., La Civita L., Fazzi P. et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. Br. J. Rheumatol. 1997; 36: 360-365.
7. Gomez E.V., Rodriguez Y.S., Bertot L.C. et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis:

a prospective long-term study. Journal of Hepatology 2013; 58: 434-444.

8. Hon W.M., Lee W.H., Khoo H.E. Nitric oxide in liver diseases. Annals of the New York Academy of sciences 2002; 962: 278-295.

9. Komai H., Higami Y., Tanaka H. Impaired flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the brachial artery in patients with atherosclerosis peripheral vascular disease. Angiology 2008; 59: 52-56.

10. Lidar M., Lipschitz N., Agmon-Levin N. et al. Infectious serologies and autoantibodies in hepatitis C and autoimmune disease-associated mixed cryoglobulinemia. Clin Rev Allergy Immunol. 2012; 42: 238-246.

11. Macdonald P. Assessment of endothelial function – go with the flow. Internal Medicine Journal 2008; 27: 637-638.

12. Mayo M.J. Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection. Am. J. Sci. 2002; 325: 135-148.

13. Munzel T., Sinning C., Posl F. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. Annals of medicine. 2008; 40: 180-183.

14. Oben J.A. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. Gut. 2004; 53: 438-445.

15. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J. Pathol. 2008; 2: 199-210.

SUMMARY

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS AND MANIFESTATION OF CRYOGLOBULINEMIA SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Ryabokon Yu.

Zaporozhye state medical university, Zaporozhye, Ukraine

The study of 78 patients with chronic hepatitis C is presented. It was found that emergence and progression of endothelium-dependent dysfunction of endothelium is combined with progression of liver fibrosis. The manifestation of clinical signs of the HCV-associated cryoglobulinemia syndrome is registered in patients with stage F 3-4 liver fibrosis against the background of high concentration of the mixed cryoglobulins, rheumatoid factor of Ig M and the expressed endothelium-dependent dysfunction of endothelium.

Keywords: chronic hepatitis C, endothelium-dependent dysfunction, liver fibrosis.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И МАНИФЕСТАЦИИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Рябоконт Ю.Ю.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В статье представлены материалы, полученные в процессе обследования 78 больных хроническим гепатитом С. Показано, что у больных хроническим гепатитом С появление и усугубление признаков эндотелий-зависимой дисфункции эндотелия сочетается с прогрессированием фиброза печени. Манифестация клинических признаков HCV-ассоциированного криоглобулинемического синдрома чаще регистрируется у больных со стадиями фиброза печени F 3-4 на фоне высокого содержания смешанных криоглобулинов, ревматоидного фактора IgM и выраженной эндотелий-зависимой дисфункции эндотелия.

რეზიუმე

ენდოთელიუმის დისფუნქციის როლი ღვიძლის ფიბროზის პროგრესირებასა და კრიოგლობულინემიის სინდრომის მანიფესტაციაში ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს

ი. რიაბოკონი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზაპოროჟიე, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებული 78 ავადმყოფის გამოკვლევის შედეგები. ნაჩვენებია, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულ პირებში ენდოთელიუმის ენდოთელიუმდამოკიდებული დისფუნქციის ნიშნების გაჩენა და გაძლიერება შეუღლებულია ღვიძლის ფიბროზის გაძლიერებასთან. HCV-ასოცირებული კრიოგლობულინემიის სინდრომის კლინიკური ნიშნები უფრო ხშირად მანიფესტირდება ავადმყოფებში ღვიძლის ფიბროზის F 3-4 სტადიაში შერეული კრიოგლობულინემიის, რევმატოიდული ფაქტორის IgM მაღალი შემცველობის ფონზე და ენდოთელიუმის გამოხატული ენდოთელიუმდამოკიდებული დისფუნქციის შემთხვევაში.

TRENDS IN THE PREVALENCE OF CHILDHOOD ASTHMA AND ALLERGY IN WESTERN PART OF GEORGIA

Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Mgaloblishvili N., Gamkrelidze A.

Center for Allergy and Immunology Research, Tbilisi, Georgia

Given the considerable burden of asthma and allergy on children worldwide the prevalence studies that characterize these chronic disorders are invaluable. Many studies, using different methodologies, have highlighted a rising prevalence in childhood asthma and allergic disorders in the last two decades. The largest international study on the prevalence and determinants of allergic diseases in children so far is the International Study on Asthma and Allergies in Childhood. International time trend analyses, using the ISAAC (Phase Three) protocol, have yielded variable results and observed a rise in prevalence especially in areas where allergic diseases were previously less common [2, 6]. The results of ISAAC phase III study indicate that the epidemiological features of asthma and allergies in Georgia are changing, although the causes are still uncertain [1]. In 2003 and 2012, we performed cross-sectional studies in Kutaisi (western part of Georgia) schoolchildren aged 6-7 and 13-14 yr., using the validated ISAAC methodology, aiming to provide the prevalence trends of asthma and allergy in this population.

Material and methods. Both cross-sectional studies were carried out in the same city, same season and used identical methodologies. In 2003, number of participants in 6-7 and 13-14 yrs old groups were 2666 (response rate 92.8%) and 2650 (response rate 90.2%) correspondently. In 2012, number of participants in 6-7 and 13-14 yrs old groups were 3039 (response rate 84.7%) and 2515 (response rate 72.4%) correspondently. The core questions from ISAAC and its methodology were used [7]. The self-reported questionnaires were obtained for the 13/14 years old school children and parental questionnaires for 6/7 years old age group. The main outcome measures used to assess the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema were identical in both studies. Data were entered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences database (SPSS 16.0, Inc., Chicago, IL, USA). Prevalence was calculated with 95% confidence interval by dividing the number of participants who responded affirmatively to a question by the number of those who answered the question. The significance of the difference between prevalence of two cross-sectional studies was evaluated by P-value (less than 0.05).

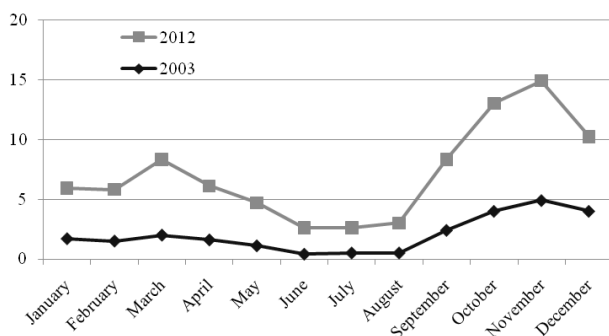
Results and they discussion. Table demonstrate the trends of the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6-7 year old and 13-14 year old children's groups, over 9-yr period from 2003 to 2012. Significant alteration in prevalence of current wheezing symptoms was obtained in both age groups. The symptom of severe asthma (more than 4 asthma attacks/past years, woken by wheeze ≥ 1 night/wk and speech limitation) had increased only in 13-14 year old adolescents and was not change in 6-7 year old group. There were significant increases (all to $p < 0.001$) in the symptoms of current sneezing (16.4% vs 8.7% and 28.4% vs 15.3% in 6-7 yr group and 13-14 yr group correspondently) and rhinoconjunctivitis (5.2% vs 2.9% and 9.6% vs 4.5% in 6-7 yr group and 13-14 yr group correspondently). The prevalence of current rash remains unchanged in group 6-7 year old and significantly increased in 13-14 old groups (7.2% vs 2.5%). Symptoms of current eczema (current itchy rash with affecting flexural dermatitis) were increased in both age groups.

Monthly variation of nasal symptoms is shown in Fig. 1. In 2003, the prevalence of rhinitis symptoms peaked (approximately 5%) in November for 6-7 yr. children group and winter months for 13-14 yr. old group. In 2012, the prevalence of rhinitis symptoms peaked in November (approximately 15%) in both aged groups. The prevalence of symptoms is lowest during the summer in both studies.

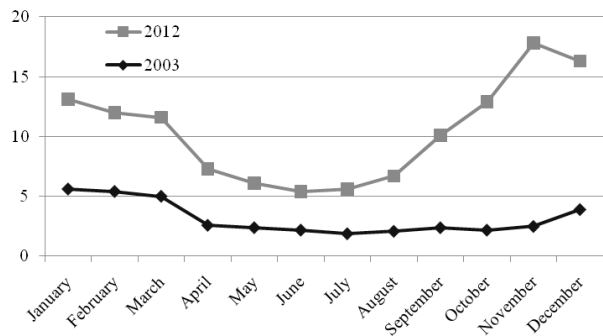
This is the second study to have assessed temporal changes in the prevalence of asthma and allergies in Western part of Georgia. We have found that the prevalence of current wheezing symptoms has significantly increased in nine years and it almost reach the global total mean (11.6% for 6-7 yr and 13.7% for 13-14 yr. old groups). The rise in the prevalence of current wheeze and severe symptoms of asthma (more than 4 asthma attacks/past years, woken by wheeze ≥ 1 night/wk and speech limitation), consistent with findings from studies conducted using the ISAAC questionnaire in other Eastern European countries [8]. In the Western part of Georgia the percentage of children and adolescents reported to have "ever had asthma" increased significantly, possibly reflecting greater awareness of this condition and/or changes in diagnostic practice [3].

Table. Prevalence of asthma and allergic disease symptoms in children aged 6-7 yr and 13-14 yr in 2003 and 2012 (% with 95% CI)

	Group 6-7 yrs old		Group 13-14 yrs old	
	2012	2003	2012	2003
Asthma				
Ever wheezed	30.7 (29.1-32.4)	23.3(21.5-25.1)	28.4(26.5-30.5)	13.3(12.0-14.6)
Current wheeze	10.7 (9.6-11.8)	6.9 (6.0-7.8)	12 (10.7-13.4)	5.1 (4.3-5.9)
Ever had asthma	5.4 (4.7-6.1)	3.3 (2.7-3.9)	5.6 (4.7-6.5)	3.3 (2.7-3.9)
≥4 wheeze attacks/past yr	1.1(1.0-1.2)	0.9 (0.8-1.0)	1.3 (1.1-1.5)	0.7 (0.5-0.9)
Speech limitation	2.8 (2.3-3.4)	2.5 (2.0-3.0)	3.8 (3.0-4.6)	1.6 (1.3-1.9)
Woken by wheeze (≥1 night/wk)	5.4 (4.7-6.1)	4.3 (3.6-5.0)	4.8 (4.0-5.6)	2.8 (2.3-3.3)
Exercise - induced wheeze	3.5 (2.9-4.1)	2.1 (1.7-2.5)	14.7(13.2-16.2)	5.1 (4.3-5.9)
Night cough	16.2 (14.8-17.6)	8.3 (7.3-9.3)	19.7(17.9-21.5)	9.3 (8.2-10.4)
Allergic rhinitis				
Nasal problem ever	19.7 (18.2-21.2)	11.1 (9.9-12.3)	33.4(31.1-35.7)	19.2(17.6-20.8)
Ever had hay fever	7.0 (6.1-7.9)	2.8 (2.3-3.3)	8.6 (7.5-9.7)	3.8 (3.2-4.4)
Current sneezing	16.4 (15.0-17.8)	8.7 (7.6-9.8)	28.4(26.3-30.5)	15.3(13.9-16.7)
Current rhinoconjunctivitis	5.2 (4.5-5.9)	2.9 (2.4-3.4)	9.6 (8.4-10.8)	4.5 (3.8-5.2)
Eczema				
Ever itchy rash	5.4 (4.7-6.1)	5.2 (4.4-6.0)	11.2 (9.9-12.5)	5.1 (4.3-5.9)
Ever had eczema	4.4 (3.7-5.1)	1.8 (1.5-2.1)	2.3 (1.8-2.8)	1.6 (1.3-1.9)
Current itchy rash	4.4 (3.7-5.1)	3.4 (2.8-4.0)	7.2 (6.2-8.2)	2.5 (2.0-3.0)
Affecting flexural areas	3.6 (3.0-4.2)	2.4 (1.9-2.9)	5 (4.2-5.8)	1.8 (1.5-2.1)



a - in children aged 6-7 yr.



b - in children aged 13-14 yr.

Fig. Monthly prevalence of symptoms of allergic rhinitis

We found a significant increase in the prevalence of allergic rhinitis symptoms in the study interval. This finding is in agreement with the worldwide trend of an overall (although slight) increase in the prevalence of rhino-conjunctivitis. The increasing prevalence was most obvious in countries undergoing a rapid socio-economic transition where changes in environmental factors have been more recent. Examination of seasonal prevalence of rhinitis symptom demonstrated similar patterns in both studies. There was high late

autumn/ winter / early spring prevalence, which alleviated during the summer months and increased again for winter, indicating that symptoms were possibly of infectious rather than allergic origin [4].

We found the prevalence of current eczema had significantly increased in our study population, especially 13-14 year old group; the difference in study methodology (parental report for the children vs. self-report for the adolescents) may be part of the explanation for

this contrasting prevalence. According to the global analysis of ISAAC data, in affluent country centres where eczema among 13 and 14 year olds was common, prevalences did not increase further or even decreased, whereas the eczema burden continued to rise in most developing country settings. As for 6–7 year olds, the majority of centres showed an increase in eczema symptoms [5]. The increasing prevalence is most likely due to strong environmental influences, rather than simply being of genetic origin [9].

The examination of trends of prevalence in our study population revealed that the prevalence of asthma and allergies markedly increase among both age groups of schoolchildren in the western part of Georgia. The exact reasons for such trends remain to be explored.

Acknowledgment and Funding. We are very grateful to all the parents and children who took part in our studies, and to all the staff at the schools who facilitated the collection of data. We also wish to thank Shota Rustaveli National Science Foundation for their financial support for the 2012 study through the grant # FR/571/8-406/11 for fundamental research.

REFERENCES

1. Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Gamkrelidze A. ISAAC I and III in Georgia: time trends in prevalence of asthma and allergies. *Georgian Medical News* 2006; 8(137): 80-82.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-743.
3. Asher, M.I. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood, *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38:83-7.
4. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 110–24.
5. Flohr C. Recent perspectives on the global epidemiology of childhood eczema. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011; 39(3):174-182.
6. Eileen M. Duggan, Jennifer Sturley, Anthony P. Fitzgerald, Ivan J. Perry, Jonathan O'B. Hourihane. The 2002–2007 trends of prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in Irish schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology* 2012; 23: 464–471.

7. ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 2011. Available: <http://isaac.auckland.ac.nz> [accessed November 2011]

8. Pearce N, Ait-Khalid N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C, the ISAAC Phase Three Study Group: Worldwide Trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-66.

9. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 947–54.

SUMMARY

TRENDS IN THE PREVALENCE OF CHILDHOOD ASTHMA AND ALLERGY IN WESTERN PART OF GEORGIA

Abramidze T., Gotua M., Rukhadze M., Mgaloblishvili N., Gamkrelidze A.

Center for Allergy and Immunology Research, Tbilisi, Georgia

International time trend analyses, using the ISAAC (Phase Three) protocol, have yielded variable results and observed a rise in prevalence especially in areas where allergic diseases were previously less common. In 2003 and 2012, we performed cross-sectional studies in Kutaisi (western part of Georgia) schoolchildren aged 6-7 and 13-14 yr., using the validated ISAAC methodology, aiming to provide the prevalence trends of asthma and allergy in this population. Both cross-sectional studies were carried out in the same city, same season and used identical methodologies. In 2003, number of participants in 6-7 and 13-14 yrs old groups was 2666 and 2650 and in 2012 - 3039 and 2339 correspondently. Significant alteration in prevalence of asthma related symptoms was obtained in both age groups. The symptom of severe asthma had increased only in 13-14 year old adolescents and was not change in 6-7 year old group. There were significant increases (all to $p < 0.001$) in the symptoms of current sneezing (16.4% vs 8.7% and 28.4% vs 15.3% in 6-7 yr group and 13-14 yr group correspondently) and rhinoconjunctivitis (5.2% vs 2.9% and 9.6% vs 4.5% yr group and 13-14 yr group correspondently). Symptoms of current eczema (affecting flexural dermatitis) were increased in both age groups. The prevalence of asthma and allergies markedly increase among both age groups of school-

children in the western part of Georgia. The exact reasons for such trends remain to be explored.

Keywords: asthma, allergy, prevalence, time trends.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АСТМЫ И АЛЛЕРГИИ СРЕДИ ШКОЛЬНИКОВ В ЗАПАДНОЙ ЧАСТИ ГРУЗИИ

Абрамидзе Т.Г., Готуа М.А., Рухадзе М.Т.,
Мгалоблишвили Н.Б., Гамкрелидзе А.Г.

*Центр исследований аллергии и иммунологии,
Тбилиси, Грузия*

Международный анализ, по протоколу ISAAC (третья фаза), выявил различные тенденции изменений распространенности аллергических заболеваний. Рост особенно выражен в районах, где аллергические заболевания раньше были менее распространены.

В 2003 и 2012 годах мы провели перекрестные исследования (по методологии ISAAC) в Кутаиси (западная часть Грузии) среди школьников в возрасте 6-7 и 13-14 лет, с целью изучения тенденций распространенности астмы и аллергии. Оба исследования проведены по идентичной методологии, в том же городе и сезоне. В 2003 году количество обследованных в возрасте 6-7 и 13-14 лет составило 2666 и 2650, а в 2012 году - 3039 и 2339, соответственно. Значительное изменение данных по распространенности симптомов, связанных с астмой, наблюдалось в обеих возрастных группах. Частота симптомов тяжелой астмы возросла у подростков 13-14 лет и не изменилась в группе детей 6-7 лет. Наблюдалось значительное увеличение ($p < 0,001$) частоты текущих симптомов ринита (16,4% против 8,7% и 28,4% против 15,3% в группах 6-7 и 13-14 лет, соответственно) и рино-конъюнктивита (5,2% против 2,9% и 9,6% против 4,5% в группах 6-7 и 13-14 лет, соответственно).

Тенденция увеличения показателей распространенности симптомов текущей экземы выявлена в обеих возрастных группах. Для уточнения причин указанных тенденций целесообразно проведение дальнейших исследований.

რეზიუმე

სკოლის მოსწავლეების შორის ასთმისა და ალერგიის გავრცელების დროში ცვლილება დასავლეთ საქართველოში

თ. აბრამიძე, მ. გოთუა, მ. რუხაძე,
ნ. მგალობლიშვილი, ა. გამყრელიძე

ალერგიისა და იმუნოლოგიის კვლევითი ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ISAAC-ის მე-3 ფაზის პროტოკოლით ჩატარებული საერთაშორისო კვლევებმა გამოავლინა ალერგიული დაავადებების გავრცელების დროში ცვლილების განსხვავებული ტენდენციები. პრევალენსის ზრდა აღინიშნებოდა განსაკუთრებით იმ ადგილებში, სადაც ალერგიული დაავადებები ნაკლებად იყო გავრცელებული. 2003 და 2012 წლებში დასავლეთ საქართველოში, კერძოდ, ქ. ქუთაისში, ასთმისა და ალერგიის გავრცელების დროში ცვლილების ტენდენციის შესწავლის მიზნით, ISAAC მეთოდოლოგიით ჩატარდა ეპიდემიოლოგიური კვლევები 6-7 და 13-14 წლის ასაკის სკოლის მოსწავლეთა შორის. ორივე კვლევა იდენტური მეთოდოლოგიით შესრულდა ერთსა და იმავე ქალაქში წელიწადის ერთსა და იმავე დროს. 2003 წელს მონაწილეთა რაოდენობა შეადგენდა 2666-ს და 2650-ს, ხოლო 2012 წელს - 3039-ს და 2339-ს 6-7 და 13-14 წლის ასაკის ჯგუფებში შესაბამისად. ასთმის სიმპტომების პრევალენსის მნიშვნელოვანი ცვლილება აღინიშნა ორივე ასაკობრივ ჯგუფში. მძიმე ასთმის სიმპტომების სიხშირის მატება გამოვლინდა 13-14 წლის მოზარდებში და უცვლელი იყო 6-7 წლის ბავშვებში. გავრცელების მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი ზრდა აღინიშნა რინიტის (16.4% vs 8.7% და 28.4% vs 15.3% 6-7 და 13-14 წლის ჯგუფებში შესაბამისად) და რინოკონიუნქტივიტის (5.2% vs 2.9% და 9.6% vs 4.5% 6-7 და 13-14 წლის ჯგუფებში შესაბამისად) შემთხვევებშიც. ეგზემის სიმპტომების გავრცელების ზრდა აღინიშნა ორივე ასაკობრივ ჯგუფში. ამგვარად, ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა დასავლეთ საქართველოს სკოლის მოსწავლეთა შორის ასთმისა და ალერგიის გავრცელების მაჩვენებლების საგრძნობი ზრდა ორივე ასაკობრივ ჯგუფში. ამ ტენდენციის ზუსტი მიზეზების დადგენა მოითხოვს კვლევის გაგრძელებას აღნიშნული მიმართულებით.

ВОЗРАСТНЫЕ И СТАЖЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ТБИЛИССКОГО МЕТРОПОЛИТЕНА

Цимакуридзе Мар.П., Хунашвили Н.Г., Кверенчиладзе Р.Г.,
Цимакуридзе Майя П., Бакрадзе Л.Ш.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент превентивной медицины
и гигиены окружающей среды, Тбилиси, Грузия*

Приоритетной проблемой Национальной политики охраны здоровья населения Грузии является обеспечение безопасной окружающей среды, т.е. снижение отрицательного влияния вредных и опасных факторов производственной среды на состояние здоровья человека, содействие повышению качества жизни. Профилактика нарушений здоровья работников народного хозяйства, в первую очередь - профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний, является одной из важнейших задач современной медицины труда [4,11,13,17,18]. Правовая основа этой деятельности закреплена Законом Грузии «О здравоохранении» [2].

Во избежание отрицательного влияния неблагоприятных факторов окружающей среды и трудового процесса на организм работающих, наряду с развитием различных отраслей народного хозяйства, особое внимание уделяется обеспечению безопасности труда, соблюдению гигиенических норм на рабочих местах и режима труда и отдыха. Вышеизложенное служит ликвидации профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний и снижению уровня общих (непрофессиональных) заболеваний, что является мощным рычагом для достижения высоких показателей социально-экономических характеристик.

Среди проблем медицины труда весьма актуальной является разработка превентивных мероприятий, направленных на предотвращение патологических состояний, вызываемых напряжением и перегрузкой отдельных органов и систем работающего контингента [5,10,14,16].

К числу профессиональной деятельности, которая характеризуется одновременным напряжением физических сил, психо-эмоциональной сферы, нервно-мышечной и опорно-двигательной систем, относится труд работников Тбилисского метро-

политена, который приравнивается к деятельности работников железнодорожного транспорта, поскольку работа в метрополитене по многим показателям идентична трудовым процессам, выполняемым железнодорожниками [6,7,8,12,15].

Предпосылкой для достижения улучшения условий труда и состояния здоровья является проведение комплексных исследований на базе производства с целью обеспечения условий для разработки оздоровительных мероприятий.

Трудовые процессы работников Тбилисского метрополитена характеризуются наличием специфического комплекса условий труда [3]. В результате изучения состояния здоровья этого контингента выявлен ряд нарушений, связанных с воздействием условий их работы [9].

Цель исследования - изучить возрастные и стажевые особенности работников Тбилисского метрополитена.

Материал и методы. Для оценки влияния профессиональных факторов на состояние здоровья работников метрополитена изучали: особенности технологических процессов с санитарно-гигиенической точки зрения, оценивали состояние воздушной среды (содержание пыли и токсических газов), определяли параметры микроклимата, уровни шума и вибрации. Для оценки состояния здоровья работников основных профессий изучали общетерапевтический и неврологический статусы, состояние кардиоваскулярной системы, зрительного анализатора, внешнего дыхания (пневмотахометрия), проводили электрокардиографию (в 12 стандартных отведениях), общеклинический анализ периферической крови (общая гемограмма) и биохимические исследования (содержание сахара и протромбина в крови), по показаниям – рентгенографию грудной клетки и костно-суставной системы.

Обследовано 150 работников Тбилисского метрополитена. С учётом контакта с вредными профессиональными факторами, обследованный контингент был подразделён на 2 группы: основную – 115 работников, имеющих профессиональный контакт с вредными факторами производства (вибрация, шум, пылевой и токсический факторы) и контрольную – 35 работников того же производства, не имеющих контакта с вредными профессиональными факторами.

Для определения возможной связи состояния здоровья с производственно-профессиональными факторами, изученный контингент распределен на группы по возрасту и стажу работы производстве.

В основной группе преобладали работники с высоким (11 лет и более) производственным стажем - 91 (79,2%) и в возрасте старше 41 года – 94 (81,7%), а в контрольной группе эти показатели составили 6 (17,1%) и 18 (51,5%), соответственно (таблица 1).

Таблица 1. Распределение обследованных работников метрополитена по возрасту и стажу работы на данном производстве

Группы	Кол-во	Возраст (годы)				Стаж (годы)			
		21-30	31-40	41-50	51 и >	до 5	6-10	11-20	21 и >
основная	115 (100%)	4 (3,5%)	17 (14,8%)	38 (33,0%)	56 (48,7%)	8 (7,0%)	16 (13,9%)	60 (52,2%)	31 (27,0%)
контрольная	35 (100%)	9 (25,7%)	8 (22,9%)	8 (22,9%)	10 (28,6%)	23 (65,7%)	6 (17,1%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)

На следующем этапе исследований проанализированы результаты проведённых клинико-функциональных, лабораторно-инструментальных исследований с учётом возраста и стажа работников основной и контрольной групп метрополитена.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в каждой отдельной возрастной группе количество болевших лиц среди работников основного контингента обследованных явно преобладали над контрольной группой. Почти во всех случаях эта разница между работниками основной и контрольной групп оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$). Преобладали больные в основной группе в возрасте старше 41 года. В возрастной группе от 41 до 50 лет преобладали лица с патологией нервной системы – 31 (27,0%) ($t=1,8$; $p < 0,05$); хотя разница с контролем статистически недостоверна. В возрастной группе 51 и старше ведущей была патология сердечно-сосудистой системы – 43 (37,4%) ($t=4,4$; $p < 0,001$). Болезни костно-суставной системы выявлены только у лиц основной группы и во всех возрастных группах, с тенденцией роста параллельно увеличению возраста обследованных (таблица 2).

Среди лиц с высоким стажем работы выявлен высокий уровень неврологической патологии: 11-20 лет и выше 20 лет – 35 (30,4%) и 29 (25,2%)

случаев в основной группе соответственно, что в 3,5 и 25,2 раз превышает аналогичные показатели в контроле ($t=3,4$ и $6,3$; $p < 0,001$).

Общий уровень выявленных заболеваний характеризуется определенным волнообразным течением. В частности, по мере увеличения стажа работы - до 20 лет увеличивается число случаев заболеваний, выше 20 лет - снижается, что предположительно объясняется постоянно осуществляемым процессом т.н. «профессионального отбора», в виде ротации лиц, занятых на участках предприятия с неблагоприятными условиями труда, с периодическим переводом их на работу с менее вредными условиями труда. Необходимо также принять во внимание то обстоятельство, что стажированные работники отличаются определенной «резистентностью» к неблагоприятным условиям труда и часто адаптированы к ним.

Частота нарушений состояния здоровья по мере увеличения возраста и стажа работников метрополитена оценивалась посредством коэффициента соотношения шансов, позволяющего определить зависимость отклонений в состоянии здоровья обследованных лиц от возраста и стажа работы. Как известно, соотношение шансов связи с воздействием определенных факторов (odds ratio, OR) определяется путем расчета соотношения шансов "случай - контроль" [1].

Таблица 2. Распределение выявленных болезней среди работников Тбилисского метрополитена по возрасту и стажу работы

Лет	Группы обследованных	Всего	Больные (всего)	Болезни сердечно-сосудистой системы	Болезни дыхательной системы	Болезни пищеварительной системы	Болезни нервной системы	Болезни костно-мышечного аппарата	Болезни органа зрения	Болезни мочеполовой системы	Прочие	Практически здоровые лица
21-30	Основная	4 (3,5%)	3 (2,6%)	1 (0,9%)		1 (0,9%)	7 (6,1%)	2 (1,7%)			1 (0,9%)	1 (0,9%)
	Контрольная	9 (25,7%)	1 (2,9%)				2 (5,7%)					8 (22,9%)
	t		0,1	1,0		1,0	0,1	1,4			1,0	3,1
	p		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05			>0,05	<0,01
31-40	Основная	17 (14,8%)	15 (13,0%)	5 (4,3%)	2 (1,7%)	5 (4,3%)	15 (13,0%)	2 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)
	Контрольная	8 (22,9%)	1 (2,9%)			1 (2,9%)						7 (20,0%)
	t		2,4	2,3		0,4	4,2	2,6	1,0	1,4	1,4	2,7
	p		<0,05	<0,05		>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01
41-50	Основная	38 (33,0%)	33 (28,7%)	24 (20,9%)	3 (2,6%)	18 (15,7%)	31 (27,0%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)	5 (4,3%)
	Контрольная	8 (22,9%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)			5 (14,3%)					3 (8,6%)
	t		2,0	2,1		1,7	4,6	1,8	1,4	1,4	1,7	0,8
	p		<0,05	<0,05		>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
51>	Основная	56 (48,7%)	47 (40,9%)	43 (37,4%)	5 (4,3%)	15 (13,0%)	36 (31,3%)	5 (4,3%)	7 (6,1%)	3 (2,6%)	5 (4,3%)	9 (7,8%)
	Контрольная	10 (28,6%)	4 (11,4%)	3 (8,6%)			1 (2,9%)					6 (17,1%)
	t		4,2	4,4		2,3	4,2	5,6	2,3	2,8	2,3	1,3
	p		<0,001	<0,001		<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05
<5	Основная	8 (7,0%)	7 (6,1%)	5 (4,3%)		2 (1,7%)	10 (8,7%)		1 (0,9%)			1 (0,9%)
	Контрольная	23 (65,7%)	6 (17,1%)	3 (8,6%)		1 (2,9%)	4 (11,4%)					17 (48,6%)
	t		1,6	0,8		0,4	0,5	1,0	1,0			5,7
	p		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		<0,001
6-10	Основная	16 (13,9%)	15 (13,0%)	8 (7,0%)	2 (1,7%)	3 (2,6%)	15 (13,0%)	7 (6,1%)		1 (0,9%)	4 (3,5%)	1 (0,9%)
	Контрольная	6 (17,1%)	2 (5,7%)	1 (2,9%)			1 (2,9%)					4 (11,4%)
	t		1,5	1,1		1,4	1,7	2,4	2,8	1,0	2,1	1,9
	p		>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
11-20	Основная	60 (52,2%)	49 (42,6%)	40 (34,8%)	5 (4,3%)	20 (17,4%)	35 (30,4%)	5 (4,3%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)	4 (3,5%)	11 (9,6%)
	Контрольная	4 (11,4%)	1 (2,9%)				3 (8,6%)					3 (8,6%)
	t		7,4	7,9		2,3	5,0	3,4	2,3	1,4	2,1	0,2
	p		<0,001	<0,001		<0,05	<0,001	<0,01	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
21>	Основная	31 (27,0%)	27 (23,5%)	18 (15,7%)	3 (2,6%)	13 (11,3%)	29 (25,2%)	3 (2,6%)	7 (6,1%)	2 (1,7%)	3 (2,6%)	4 (3,5%)
	Контрольная	2 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (5,7%)			2 (5,7%)					2 (5,7%)
	t		3,2	2,1		1,7	3,8	6,3	1,7	1,4	1,7	2,1
	p		<0,001	<0,05		>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05

В таблице 3 приведено распределение OR-показателей болезней сердечно-сосудистой и

нервной систем с учётом возраста и стажа рабочих основной группы.

Таблица 3. Распределение OR-показателей болезней сердечно-сосудистой и нервной систем среди рабочих основной группы работников Тбилисского метрополитена с учётом возраста и стажа работы

Возрастные группы	Болезни нервной системы		Болезни сердечно-сосудистой системы	
	OR	коэффициент достоверности 95%	OR	коэффициент достоверности 95%
I (21-30)	26,9	3,9-185,6	0	0-0
II (31-40)	0	0-0	0	0-0
III (41-50)	3,7	0,8-17,8	4,8	1,5-15,4
IV (51 и >)	24	3,0-192,0	9,5	2,0-45,6
Стажевые группы (годы)				
I (до 5)	41,7	6,5-266,9	28,3	3,5-226,4
II (6-10)	60,0	7,5-480,0	32,0	6,7-153,6
III (11-20)	3,2	0,7-11,8	0	0-0
IV (>20)	0	0-0	0	0-0

Таким образом, выявлено, что OR-показатели патологии нервной системы среди работников метрополитена оказались в достоверном интервале в I и IV возрастных группах (21-30 лет и 51 и старше) – 95% (максимальный уровень 185,6 и 192,0 соответственно), а ещё более высокий показатель обнаружен во II стажевой группе (6-10 лет) – в пределах интервала 7,5÷480,0.

Выявлен высокий показатель корреляции патологии сердечно-сосудистой системы с вредными условиями труда в различных возрастных группах, что подтверждается коэффициентом OR в IV возрастной группе (старше 50 лет), в которой верхний предел оказался равным 45,6; этот показатель высокий (1,5-15,4) также и в III возрастной группе (41-50 лет); OR-показатель высок среди малостажированных работников (I и II стажевые группы: до 5 и 6-10 лет), что доказывает влияние производственного фактора на частоту формирования сердечно-сосудистой патологии (OR в I стажевой группе колеблется в интервале от 3,5 до 226,4, во второй – от 6,7 до 153,6). Приведенные выше данные позволяют считать сердечно-сосудистую патологию среди работников метрополитена профессионально обусловленным заболеванием.

Не представилось возможным провести расчёт OR коэффициента патологии костно-суставной

системы в основной группе, поскольку в контрольной группе изученного нами контингента эта патология не выявлена; между тем во II (6-10 лет) и III (11-20 лет) стажевых группах частота встречаемости болезней костно-суставной системы оказалась весьма высокой (соответственно, 6,1% и 4,3%), что указывает на связь этой патологии со спецификой условий труда данного контингента.

Таким образом следует заключить, что вредные профессиональные факторы Тбилисского метрополитена - жаркий микроклимат, производственный шум, вибрация, аэрозоли (пыль, токсические вещества) способствуют развитию у работников метрополитена профессионально обусловленных заболеваний в виде патологий нервной и сердечно-сосудистой систем.

Анализ полученных нами результатов может послужить основой для разработки рекомендаций по оптимизации условий труда работников Тбилисского метрополитена.

ЛИТЕРАТУРА

1. ი. მჭედლიშვილი, დ. გელოვანი, ნ. ნინაშვილი. ეპიდემიოლოგია 2010; 530.
2. საქართველოს კანონი „ჯანმრთელობის

დაცვის შესახებ“. №1139-ი, 1997 წლის 10 დეკემბერი.

3. ნ. ხუნაშვილი, რ. კვერენჩხილაძე, მ. ციმაკურიძე, ლ. ბაქრაძე თბილისის მეტროპოლიტენის გარემოს ფიზიკური ფაქტორების მდგომარეობა. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2010; 4: 92-97.

4. Вильк М.Ф. Вопросы организации медицинского обеспечения безопасности движения поездов. Железнодорожная медицина 2001; 1: 3-7.

5. Вильк М.Ф., Капцов В.А., Панкова В.Б. Профессиональный риск работников железнодорожного транспорта. М.: РЕИНФОР; 2008: 447.

6. Капцов В.А., Мезенцев А.П., Панкова В.Б. Производственно-профессиональный риск железнодорожников. М.: «ООО фирма Реин-фор»; 2002; 350.

7. Каськов Ю. Н. Гигиеническое обоснование риска развития профессиональных заболеваний у работников железнодорожного транспорта (на примере работников локомотивных бригад). Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2006; 127.

8. Соболева И.В., Маслова И.С., Белозерова С.М. Тенденции и качественные изменения в реализации трудового потенциала. Материалы Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». М.: 2006; 38-51.

9. Хунашвили Н. Г., Цимакуридзе Мар.П., Кверенчилаძე რ. გ., Цимаკურიძე მაია П., ბაკრაძე ლ. შ. Особенности состояния здоровья работников Тбилисского метрополитена с учётом современных производственных и социально-экономических условий в Грузии. Georgian Medical News. 2012; 2(203): 41-47.

10. Environmental and Occupational Health Disorders. Editor Hans-Jurgen Schultz-Coulon. Current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery. Videel., - Niebuell – Gerenui: 2004; 325.

11. Guide on risk assessment at work. Luxemburg: European Commission Directorate. General V, 1996; 218.

12. Guo W, Wang PY, Henderson D, Jiang SC. Intense noise-induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochlea. Acta Otolaryngol 2000; 120(1): 19-24.

13. Корке RD, Weisskopf PA, Boone JL, Jackson RL, Wester DC, Hotter ME, Lambert DC, Charon CC, Ding DL, McBride D. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. Hear Res 2000; 149 (1-21): 138-146.

14. Lotters F, Burdorf A. Prognostic factors for duration of sickness absence due to musculoskeletal disorders. Clim J Pain 2006; 22:212-221.

15. Miller JM, Schacht J, Altschuler R. Prevention of noise-induced hearing loss. In: Henderson D, Prasher D, Корке R., Hamernik RP, editors. Noise induced hearing loss: basic mechanisms, prevention and con-

trol. London: NRN publications. 2001: P.215-230.

16. Munir F, Yarker J, Haslam C, et al. Work factors related to psychological and health-related distress among employees with chronic illnesses. J Occup Rehabil 2007; 17:259-277.

17. Recording and notification of occupation accidents and diseases. An ILO code of practice. Geneva: 1996.

18. WHO. Health effects of combined exposures in the working environment. Report of a WHO Expert committee. Geneva: 1981.

SUMMARY

PECULIARITIES OF HEALTH CONDITION OF TBILISI METRO WORKERS ACCORDING TO AGE AND LENGTH OF SERVICE

Tsimakuridze Mar., Khunashvili N., Kverenchkhiladze R., Tsimakuridze Maia, Bakradze L.

Tbilisi State Medical University, Department of Environmental Health and Occupational Medicine, Tbilisi, Georgia

The purpose of the study was to evaluate the influence of professional factors on health condition of Tbilisi metro workers. Working conditions were analyzed; paraclinic study was conducted; health status according to age and length of service was investigated. It was found that age and length of service affects the health condition of the worker; cardiovascular and nervous system diseases are the most frequent.

Keywords: health condition, metro workers.

РЕЗЮМЕ

ВОЗРАСТНЫЕ И СТАЖЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ТБИЛИССКОГО МЕТРОПОЛИТЕНА

Цимакуридзе Мар.П., Хунашвили Н.Г., Кверенчилаძე რ. გ., Цимаკურიძე მაია П., ბაკრაძე ლ. შ.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент превентивной медицины и гигиены окружающей среды, Тбилиси, Грузия

Для оценки влияния профессиональных факторов на состояние здоровья работников метропо-

литена проанализированы результаты изучения условий труда в Тбилисском метрополитене и основные показатели состояния здоровья его служащих с привлечением параклинических исследований. Контингент работников был распределен на отдельные возрастные группы в соответствии со стажем работы на данном производстве. В каждой группе количество больных среди работников основного контингента явно преобладали над контролем ($p < 0,05$). Установлена связь частоты выявления патологических состояний с возрастом и стажем работы, особенно патологии сердечно-сосудистой и нервной систем.

Результаты анализа полученных данных с применением коэффициента соотношения шансов (OR-показателей) позволяют заключить, что ведущие вредные профессиональные факторы Тбилисского метрополитена представляют комплекс условий, способствующих развитию среди работников метрополитена так называемых профессионально обусловленных заболеваний в виде патологий нервной и сердечно-сосудистой систем. Анализ полученных нами результатов может послужить основой для разработки рекомендаций по оптимизации условий труда работников Тбилисского метрополитена.

რეზიუმე

თბილისის მეტროპოლიტენის მუშაკთა ჯანმრთელობის მდგომარეობის
ასაკობრივი და სტაჟობრივი თავისებურებები

მარ. ციმაკურიძე, ნ. ხუნაშვილი, რ. კვერენხილაძე, მაია ციმაკურიძე, ლ. ბაქრაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
პრევენციული მედიცინისა და გარემოს ჯანმრთელობის დეპარტამენტი, საქართველო

თბილისის მეტროპოლიტენის მუშაკთა ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე პროფესიული ფაქტორების გავლენის შეფასების მიზნით გაანალიზებულია აღნიშნული ობიექტის შრომის პირობები და მუშაკთა ჯანმრთელობის მდგომარეობის მანკვებლები პარაკლინიკური კვლევების ჩატარებით. კვლევის მასალა გაანალიზებულია შესწავლილი კონტინგენტის ასაკის და ამ წარმოებაში მუშაობის სტაჟის გათვალისწინებით. თითოეულ შესწავლილ ჯგუფში გამოვლენილ დაავადებათა რაოდენობა აღემატება საკონტროლო ჯგუფის მანკვებლებს ($p < 0.05$). დადგენილია გამოვლენილი პათოლოგიური მდგომარეობის

კავშირი მუშაკთა ასაკთან და მუშაობის სტაჟთან, განსაკუთრებით - გულსისხლძარღვთა და ნერვული სისტემების პათოლოგიების. თანაფარდობის შანსების კოეფიციენტის (OR-მანკვებლები) გამოყენებით ჩატარებული ანალიზის საფუძველზე შეიძლება გამოტანილ იქნას დასკვნა იმის შესახებ, რომ თბილისის მეტროპოლიტენის შრომის პირობების საწარმოო ფაქტორები ხელს უწყობს პროფესიით განპირობებული დაავადებების განვითარებას. მიღებული შედეგები შესაძლებელია საფუძველად დაედოს თბილისის მეტროპოლიტენში სამუშაო პირობების ოპტიმიზაციის რეკომენდაციების შემუშავებას.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Мestiaшвили И.Г.

*Институт гематологии и трансфузиологии им. акад. Г. Мухадзе,
Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт генетики, Грузия*

Роль технического прогресса в развитии различных отраслей науки, в том числе, и медицины не вызывает сомнения. Хотя остаются и такие сферы исследований, например, в гематологии, где улавливаемые глазом специалиста в микроскопе нюансы, не учитываются даже самыми чувствительными анализаторами.

Если принять во внимание тот факт, что кровь является жидкой и мобильной тканью, циркулирующей по всему организму и выполняющей ряд жизненно важных функций, неудивительно, что в ней отражается состояние отдельных органов и организма в целом. Неудивительно также и то, что при исследовании в световом микроскопе форменных элементов периферической крови можно заметить то или иное отклонение или даже комплекс изменений морфологических характеристик, указывающих на определенную патологию.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явились анализ результатов собственных многолетних (1982-2012 гг.) исследований по вопросам характеристики форменных элементов крови при различных патологических состояниях и разработка дополнительных диагностических критериев ряда заболеваний.

Материал и методы. Под наблюдением находились пациенты с гематологическими и негематологическими заболеваниями клинического, диспансерного и поликлинического отделений Института гематологии и трансфузиологии, а также большие группы населения Грузии, исследуемые в экспедиционных условиях (около 30 000 лиц в возрасте от 2 до 81 года).

Мазки периферической крови, окрашенные общепринятым методом Гимзы-Романовского, изучались нами в световом микроскопе. Наблюдаемые нами и известные в литературе изменения морфологических характеристик форменных элементов крови, как и некоторые факты, констатированные

нами и не встречающиеся в литературе, мы сочли логичным разложить соответственно трем росткам кроветворения [9-12].

Результаты и их обсуждение. Сдвиги со стороны морфологии эритроцитов разделены на пять групп: нарушение размеров эритроцитов, нарушение степени насыщения эритроцитов гемоглином, причудливые (уродливые) формы эритроцитов, варианты измененных форм эритроцитов, внутривитроцитарные включения.

Патология красного ростка кроветворения проявляется в периферической крови прежде всего в виде нарушения размеров эритроцитов - анизоцитоза и степени их насыщения гемоглином. При углублении патологии появляются причудливые (уродливые) формы эритроцитов – пойкилоциты, одновременно или позже – обломки, осколки эритроцитов, шизоциты. Хотя ряд заболеваний протекает при значительном преобладании того или иного варианта измененной, но не уродливой формы эритроцитов, вне наличия анизоцитоза.

Анизоцитоз эритроцитов (таблица 1) может быть выражен преобладанием микроцитов или макроцитов, либо одновременным наличием обеих форм. При некоторых патологических состояниях нормальный эритропоэз заменяется мегалобластным и в мазках периферической крови появляются огромные эритроциты – мегалоциты, чему, как правило, предшествует макроцитоз.

Степень насыщения эритроцитов гемоглином (таблица 2) нередко имеет решающее значение для диагностики. При низкой степени насыщения эритроцитов гемоглином - гипохромии в мазках - преобладают эритроциты, центральная светлая часть которых, в отличие от нормальных, превышает 1/3 диаметра клетки. При глубокой анемии преобладают эритроциты кольцевидной формы (аннулоциты) ввиду расположения гемоглибина узким кругом по периферии клетки.

Таблица 1. Клиническое значение изменения размеров эритроцитов (анизоцитоз)

Характер изменения	Клиническое значение
Анизоцитоз за счет микроцитов	Железодефицитная анемия, талассемии и некоторые другие гемоглобинопатии, сидеробластная анемия, свинцовое отравление, анемия вследствие хронического заболевания
Анизоцитоз за счет макроцитов	V_{12} -дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, гемолитический криз различного генеза, альфа-талассемия, различные опухоли, лейкомии, патология печени, алкоголизм, наркомания, постспленэктомический период
Диморфная популяция эритроцитов	Полидефицитные анемии, миелодисплазия, фон лечения различных анемий (медикаментозное, трансфузионное)
Мегалоцитоз	Мегалобластные анемии, далеко зашедшие вышеперечисленные макроцитарные анемии

Таблица 2. Клиническое значение нарушения степени насыщения эритроцитов

Характер изменения	Клиническое значение
Гипохромия	Железодефицитная анемия, талассемии и некоторые другие гемоглобинопатии, сидеробластная анемия, свинцовое отравление, анемия вследствие хронического заболевания
Аннулоциты	Тяжелая форма вышеперечисленных заболеваний
Гиперхромия	Макроцитарные и мегалобластные анемии
Анизохромия	Полидефицитные анемии, фон лечения анемий
Полихромазия	Гемолитические анемии, постгеморрагические анемии, фон лечения анемий
Базофильные	Тяжелые формы вышеперечисленных заболеваний

При повышении степени насыщения эритроцитов гемоглобином – гиперхромии – центральная светлая зона эритроцитов почти или вовсе не отличается.

В определенных ситуациях может наблюдаться анизохромия – одновременное наличие гипо- и гиперхромных эритроцитов. При некоторых патологических состояниях из костного мозга в периферическую кровь поступают незрелые эритроциты с сероватым оттенком, полихромато-

филы, гемоглобинизация которых не завершена. Реже появляются даже т.н. синие пластинки – эритроциты, лишенные ядра на уровне базофильного нормобласта.

Появление причудливых (уродливых) форм эритроцитов в периферической крови обозначается как пойкилоцитоз (таблица 3). Пойкилоциты напоминают форму ассиметричной груши, иногда уродливой новой луны, либо однобокой звезды и т.п.

Таблица 3. Клиническое значение причудливых форм эритроцитов

Вид нарушения	Клиническое значение
Пойкилоцитоз	Талассемии, тяжелая железодефицитная анемия, наследственный пиропойкилоцитоз, миелодисплазия, глубокий ожог
Шизоцитоз, фрагментация	Гетерозиготная бета-талассемия, различные анемии при воздействии провоцирующего фактора, ДВС-синдром, глубокий ожог, патология сердечных клапанов, микро-ангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура

При усугублении патологии, особенно под воздействием стрессовых факторов, появляются шизоциты – осколки эритроцитов неправильной формы, чаще гипохромные, создающие впечатление обломков пойкилоцитов. Несколько отличается от шизоцитоза т.н. фрагментация эритроцитов, когда наряду с нормальными эритроцитами вне пойкилоцитоза появляются фрагменты, имеющие форму нормохромного или гиперхромного полукруга. Некоторые исследователи отождествляют фрагментацию эритроцитов с шизоцитозом [5].

При некоторых заболеваниях популяция эри-

троцитов периферической крови представлена преимущественно измененными, но не уродливыми, а имеющими определенные однообразные очертания клетками, которые обозначаются как варианты измененных форм эритроцитов (таблица 4). К ним относятся сфероциты, овалоциты (их разновидности – яйцевидные, узкоэллипсоидные, зазубренные, палочкообразные или сигароподобные, микро- и макроовалоциты), стоматоциты, атантоциты, эхиноциты, слезовидные, мишеневидные, серповидные, корзинообразные (пузырчатые), надкусанные, грибовидные.

Таблица 4. Клиническое значение вариантов измененных форм эритроцитов

Варианты	Клиническое значение
Овалоциты	Наследственный овалоцитоз (эллипсоцитоз), латентная и явная железодефицитная анемия, гетерозиготная бета- талассемия, миелофиброз, патология простаты, яичников, желудочно-кишечного тракта, холецистит, патология щитовидной железы, В ₁₂ -дефицитная анемия, альфа-талассемия
Мишеневидные эритроциты (кодоциты)	Талассемии, гемоглобинопатии, дефицит пируваткиназы, тяжелая железодефицитная анемия, фиброма матки, патология желудка, печени, постспленектомическое состояние, артефакт
Стоматоциты	Наследственный стоматоцитоз (гемолитическая анемия), патология печени (цирроз, обструкционная болезнь), сердечная недостаточность, легочная патология, алкоголизм, наркомания, кислородное голодание, фенотип резус-0, после мощных солнечных вспышек, артефакт
Акантоциты	Наследственный акантоцитоз (гемолитическая анемия), тяжелая патология печени, абеталипопротеинемия, нарушение кишечного всасывания пищи, дефицит витамина Е
Эхиноциты	Наследственный ксероцитоз (гемолитическая анемия), дефицит пируваткиназы, недостаточность фосфора и магния, микроангиопатическая гемолитическая анемия, почечная недостаточность, диссеминированная опухоль, артефакт
Слезовидные эритроциты	гомозиготная и гетерозиготная бета-талассемии, наследственный овалоцитоз, миелофиброз, миелоидная метаплазия, экстрамедуллярный гемопоэз
Серповидные эритроциты	Серповидноклеточная анемия
Карзинообразные эритроциты	Гемолитическая анемия вследствие недостаточности фермента глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы
Надкусанные эритроциты	То же заболевание
Грибовидные эритроциты	Семейная гемолитическая анемия неустановленной этиологии в горной популяции Грузии

Сфероциты имеют сфероидную форму и чаще гиперхромны. Овалоциты разнообразны - некото-

рые исследователи [10] отличают овалоцитоз как легкую форму гемолитической анемии от эллипсо-

цитоза более выраженной анемии. Мишеневидные эритроциты (кодоциты) отличаются оригинальным распределением гемоглобина – в виде кольца по периферии и в виде крупной точки в центре, чем напоминают мишень (при стрельбе). Стоматоциты достаточно насыщены гемоглобином за исключением центральной части, напоминающей ротовое отверстие. Акантоциты шпорообразные эритроциты, отличающиеся отростками неодинаковой длины и толщины, неравномерно отдаленными друг от друга и напоминающие растение акантус. Эхиноциты, шиповидные, колючкообразные клетки, отличаются от акантоцитов короткими, аккуратными отростками, равномерно отдаленными друг от друга. Слезовидные эритроциты (дакриоциты) напоминают текущую слезу, каплю и отличаются от пойкилоцита подобной формы аккуратностью очертаний и гиперхромией. Серповидные эритроциты (дрепаноциты) имеют форму серпа, или новой луны (для их идентификации требуется специальный метод). Корзинообразные (пузырчатые) эритроциты являются результатом удаления из них телец Гейнса вместе с частью клетки моноцитами и образования «пузырька» ввиду восстановления целостности мембраны.

Если же целостность мембраны не восстанавливается, образуются надкусанные эритроциты [10]. Грибовидные эритроциты состоят как бы из двух частей – толстой ножки и шляпы и напоминают очертания гриба (в литературе не описаны).

Внутриэритроцитарные включения разнообразны (таблица 5). Некоторые из них обнаруживаются при рутинном исследовании крови, другие же требуют особую специальную окраску. При обычной окраске в препаратах могут выявляться включения ядерного или цитоплазматического происхождения. К первым относятся повторяющиеся цвет ядра тельца Хауэлла-Жолли и кольцо Кебота, которые могут встречаться в единичных или многих эритроцитах. Иногда в одном эритроците выявляются несколько телец Хауэлла-Жолли. Кольцо Кебота чаще имеет форму кольца, реже – числа восемь, иногда имеет сложные очертания, напоминающие скрипичный ключ. Нередко в одном эритроците обнаруживаются одновременно оба ядерных включения. При тяжелых заболеваниях в периферическую кровь поступают эритрокариоциты, чаще оксифильные и полихроматофильные, реже – базофильные.

Таблица 5. Клиническое значение внутриэритроцитарных включений

Вид включений	Клиническое значение
Тельца Хауэлла-Жолли	Мегалобластные анемии, гемолитические кризы онкогематологические заболевания, постспленэктомический период
Кольца Кебота	Те же заболевания
Эритрокариоциты	Тяжелые формы анемий, онкогематологические заболевания
Базофильная пунктация	Талассемии, различные гемоглобинопатии, железодефицитная анемия, мегалобластные и гемолитические анемии, отравление свинцом или другим тяжелым металлом, длительное воздействие солнечных лучей, алкогольная интоксикация, цитотоксическое воздействие лечебных препаратов
Тельца Гейнса	Недостаточность энзима глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы
Ретикулоцитоз	Гемолиз, кровотечения, фон лечения, гипервитаминоз, чрезмерное увлечение красным вином
Внутриэритроцитарные включения	альфа-талассемия, носительство нестабильного гемоглобина, аномального нестабильного гемоглобина

Из включений цитоплазматического происхождения чаще встречается базофильная пунктация – множественные мелкие синеватые гранулы, заполняющие всю клетку. Нередко в тех же клетках выявляются вышеописанные включения. Для обнаружения

остальных внутриэритроцитарных включений требуются разные специальные методы окраски. Это - тельца Гейнса (преципитаты денатурированного гемоглобина), ретикулоциты (недозревшие эритроциты, содержащие зернисто-сетчато-нитчатую

субстанцию), внутриэритроцитарные включения нестабильного гемоглобина (преципитированные глобиновые цепочки, заполняющие весь эритроцит, выявляющиеся в зависимости от тяжести заболевания и характера наследования в единичных или во многих клетках).

Морфологические изменения лейкоцитов многообразны, хотя встречаются реже, чем таковые эритроцитов. Их можно разделить на две части: цитоплазматические (таблица 6) и ядерные (таблица 7). Оба вида сдвигов чаще наблюдаются в нейтрофилах.

Таблица 6. Клиническое значение изменений цитоплазмы лейкоцитов

Вид изменения	Клиническое значение
Токсогенная зернистость в нейтрофилах	Инфекционные болезни, воспалительные процессы
Вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов	Инфекционные болезни (чаще бактериальные), фон некоторых генетических аномалий
Дегрануляция (огрануляция) цитоплазмы нейтрофилов	Онкогематологические заболевания, инфекционные болезни
Тельца Диоле в нейтрофилах	Инфекционные болезни
Тельца Мей-Хегглина в нейтрофилах, эозинофилах и моноцитах	Редкая генетическая аномалия
Гранулы Альдэра-Рейли	Наследственный мукополисахаридоз
Гигантские гранулы Чедиака-Хигаси в нейтрофилах и др. лейкоцитах	Редкое генетическое заболевание с частичной гипопигментацией глаз и кожи, гепатоспленомегалией
Вакуолизация цитоплазмы эозинофилов и базофилов	Аллергические процессы
Множественная вакуолизация цитоплазмы моноцитов	Инфекционные болезни, воспалительные процессы
Дегрануляция цитоплазмы эозинофилов	Онкогематологические заболевания
Дегрануляция цитоплазмы базофилов	Патология системы гемостаза

Таблица 7. Клиническое значение изменений ядра лейкоцитов

Вид изменения	Клиническое значение
Аномалия Пельгера - Хьюита	Наследственная аномалия без клинических проявлений
Псевдоаномалия Пельгера	Тяжелые вирусные и бактериальные инфекции, лейкемии
Гипосегментация ядра нейтрофилов	Проблемы пищеварения, лейкемии, медикаментозное воздействие, влияние мощных солнечных вспышек
Гиперсегментация ядра нейтрофилов, гигантские сегментоядерные и палочко-ядерные, двухядерные палочкоядерные нейтрофилы	Мегалобластные анемии, лейкемии, редкая генетическая аномалия без клинических проявлений
Тельце типа пустой теннисной ракетки на ядре нейтрофила	Патология сексуальной сферы
Тельце Курлова на ядре лимфоцита	Реакция лимфатической системы
Двухядерный лимфоцит, моноцит с двухдольчатым ядром или с двумя ядрами	Онкогематологические заболевания, мощных солнечных вспышек

Из цитоплазматических изменений в нейтрофилах нередко появляется токсогенная зернистость – грубая, крупная зернистость в отличие от характерной нежной зернистости нормального нейтрофила. Иногда в цитоплазме нейтрофилов видны вакуоли - единичные или множественные. Нередко встречается дегрануляция и даже агрануляция нейтрофилов. Они могут наблюдаться также в эозинофилах и базофилах. Множественная

крупная вакуолизация цитоплазмы характерна для моноцитов. Весьма редко мелкая вакуолизация встречается и в лимфоцитах. Иногда вакуоли заполняют всю цитоплазму, реже имеют круговое расположение по краю клетки.

Изредка в цитоплазме нейтрофилов выявляются аномальные включения: тельца Диоле (светлосиние крупные включения иногда на фоне

токсогенной зернистости и вакуолизации), генетически обусловленные аномалии – единичные крупные базофильные включения Мей-Хегглина вблизи центра клетки; множественные крупные сиреневатого цвета включения Альбера-Рейли, разбросанные по всей цитоплазме; крупные, иногда гигантские неоднородные синеватые включения Чедиака-Хигаси не только в нейтрофилах, но и в других лейкоцитах, даже в лимфоцитах.

Со стороны ядерных изменений чаще встречается генетически обусловленная аномалия Пельгера-Хьюита, характеризующаяся резчайшей гипосегментацией ядер нейтрофилов, наличием нейтрофилов с двухсегментным палочкоядерным пенснеподобным и несегментированным зрелым круглым ядром, полным отсутствием более двух сегментов в ядрах. Подобные изменения ядра одновременно наблюдаются и в эозинофилах. Резкая гипосегментация ядра, но с наличием единичных трехсегментных ядер на фоне токсогенной зернистости в нейтрофилах является приобретенной проходящей патологией и обозначается как псевдоаномалия Пельгера. Изредка встречаются нейтрофилы с кольцевидным ядром.

Противоположная картина наблюдается при гиперсегментации ядра нейтрофилов, когда имеются ядра с пятью-шестью и более сегментами. Гиперсегментированные нейтрофилы нередко имеют гигантские размеры, иногда встречаются гигантские палочкоядерные нейтрофилы, реже

- гигантские нейтрофилы, содержащие два палочкоядерных элемента. Иногда в нормальном нейтрофиле можно заметить ядерный отросток, который отличается от тельца Барра, «Барабанной палочки» большим размером, формой пустой или сетчатой теннисной ракетки.

Небольшой отросток (тельце Курлова) изредка выявляется и в лимфоцитах.

Несмотря на то, что лимфоциты и моноциты являются мононуклеарами изредка можно заметить в них два ядра, или же двухсегментное ядро в моноцитах.

От вышеперечисленных сдвигов со стороны морфологии лейкоцитов следует отличить появление в периферической крови качественно измененных опухолевых бластных клеток, указывающих на ту или иную форму лейкемии.

Тромбоциты здорового человека, округлые пластинки малого размера (диаметр $3,6 \pm 0,7$ мкм), при различных патологических состояниях могут выявляться в периферической крови в виде элементов неодинакового размера (анизоцитоз) и даже измененной формы (пойкилоцитоз). При нарушении тромбоцитопоэза (таблица 8) в периферической крови появляются тромбоциты большого размера и овальной формы, сохраняющие азурофильную зернистость, либо с голубоватой цитоплазмой. Нередко появляются тромбоциты гигантских размеров, однако сохраняющие азурофильную окраску.

Таблица 8. Клиническое значение изменений морфологических характеристик тромбоцитов

Вид изменения	Клиническое значение
Анизопойкилоцитоз, большие овальные тромбоциты, гигантские тромбоциты	Онкогематологические заболевания, гемолитический криз, постсплэнктомический период, чрезмерная физическая нагрузка, ожог, геморрагии, после солнечных вспышек, аномалия Мей-Хегглина
Большие голубые тромбоциты	Гиперспленизм, массивное свертывание крови, воздействие антитромбоцитарных антител
Вакуолизованные тромбоциты	Вирусные и бактериальные инфекции
Дегранулированные тромбоциты	Аллергические состояния, повреждение сосудов, аутоиммунные процессы, патология системы гомеостаза
Осколки ядра мегакариоцита	Хроническая миелолейкемия, эссенциальная тромбоцитемия

Несмотря на малый размер тромбоцитов, в них иногда можно заметить вакуоль, даже несколько (2-4) вакуоль, указывающих на их фагоцитарную активность. Реже наблюдается дегрануляция тромбоцитов. При глубокой патологии в периферической крови появляются осколки ядра мегакариоцита.

Анализ материала, приведенного в таблицах, позволяет констатировать факты наличия идентичных изменений конкретных морфологических характеристик форменных элементов крови. При нескольких заболеваниях, отличающихся друг от друга этиологией, патогенезом, клинической симптоматикой и лечением, как это наблюдается рядом исследователей [8,11,12]. В качестве примера можно рассмотреть овалоцитоз и мишеневидность эритроцитов.

Овалоцитоз эритроцитов, считающийся в недалеком прошлом патогномичным признаком гемолитической анемии а, именно, наследственного овалоцитоза, наблюдался нами и при других заболеваниях (таблица 4): латентном и явном дефиците железа гетерозиготной бета-талассемии [4], альфа-талассемии [1,3], B_{12} -дефицитной анемии, миелофиброзе, патологии щитовидной железы, простаты, яичников, желудочно-кишечного тракта, при холецистите. Хотя число и форма овалоцитов при перечисленных патологиях неодинаковы. Так, при наследственном овалоцитозе (эллипсоцитозе) популяция эритроцитов отличается монотонностью – резким преобладанием овалоцитов (эллипсоцитов) и наличием единичных в поле зрения слезовидных эритроцитов. При латентном дефиците железа наблюдается небольшое число микроовалоцитов на фоне склонности эритроцитов к микроцитозу и гипохромии. При явной же железодефицитной анемии дополнительно появляются палочкообразные (сигароподобные) формы [10] на фоне выраженного микроцитоза и гипохромии. При гетерозиготной бета-талассемии популяция эритроцитов неоднородна: одновременно со всеми видами овалоцитов и особо характерными зазубренными формами встречаются мишеневидные и слезовидные эритроциты [4] на фоне гипохромии анизо-пойкило-шизоцитоза (таблицы 1-3); при легкой форме альфа-талассемии в грузинской популяции [2,3] склонность к макроовалоцитозу сочетается с гипохромией и значительным числом базофильно-пунктированных и

мишеневидных эритроцитов; при B_{12} -дефицитной анемии характерен макроовалоцитоз, мегалоцитоз и стоматоцитоз, а также наличие внутриэритроцитарных включений ядерного происхождения на фоне гиперхромии (таблицы 2,5). При патологии щитовидной железы наблюдается склонность эритроцитов к макроовалоцитозу; при патологии простаты, яичников, желудочно-кишечного тракта и холецистите мы констатировали значительное число чуть удлинённых яйцевидных овалоцитов. Во избежание диагностических ошибок описанные характеристики овалоцитов целесообразно учитывать в регионах распространения наследственного овалоцитоза (эллипсоцитоза), в том числе, и в Грузии.

Мишеневидность эритроцитов в прошлом столетии считалась патогномичным признаком талассемии, некоторых других гемоглобинопатий и их сочетаний. Однако, в настоящее время мишеневидные эритроциты нередко описываются и при других заболеваниях (таблица 4): выраженной железодефицитной анемии, патологии желудка и печени, фиброме матки, после спленэктомии.

При железодефицитной анемии наблюдается небольшое число микромишеневидных и овальных эритроцитов на фоне резкой гипохромии и микроцитоза; при гомозиготной бета-талассемии наряду с большим числом мишеневидных эритроцитов выявляются слезовидные и базофильнопунктированные формы, а также эритрокариоциты на фоне анизо-пойкило-шизоцитоза [4]; при гетерозиготной бета-талассемии популяция эритроцитов описана выше; при гемоглобинопатии Н в грузинской популяции чаще преобладают мишеневидные макроплатоциты. Для диагностики других гемоглобинопатий и сочетания друг с другом и талассемией требуется специальное биохимическое исследование. Диагноз железодефицитной анемии подтверждается определением уровня сывороточного железа. Постспленекторический период с характерным множеством мишеневидных эритроцитов, наличием эритрокариоцитов и включениями ядерного происхождения, легко подтверждается анализом.

Некоторые сдвиги со стороны морфологии клеток крови несомненно указывают на одну определенную патологию: например, слезовидность эритроцитов - на серповидноклеточную анемию

или аномалию или их сочетание с другими гемоглобинопатиями; некоторые внутритроплазматические включения Мей-Хегглина, Альдера-Реили, Чедиака-Хигаси в нейтрофилах (таблица 6) - на редкие одноименные генетически детерминированные аномалии [6], кольцевидное ядро нейтрофилов – на тяжелую форму алкоголизма (таблица 7). Чаще наблюдается аномалия Пельгера-Хьюита, характеризующаяся специфической формой ядра нейтрофилов. Важно отличить истинную аномалию от ложной, т.к. в первом случае она является генетически детерминированной бессимптомной аномалией, а во втором она носит приобретенный характер и указывает на тяжелую бактериальную или вирусную инфекцию, либо сопровождает лейкемию и, с устранением ведущей патологии, или в ремиссии исчезает.

Некоторые изменения, такие, как токсогенная зернистость в нейтрофилах, вакуолизация цитоплазмы в нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах, тромбоцитах указывают на бактериальную или вирусную инфекцию [8]. Вакуолизация цитоплазмы в эозинофилах - на аллергическую реакцию (таблица 6).

Как показано в таблицах 4,7,8 некоторые нарушения морфологических характеристик форменных элементов крови возникают после мощных солнечных вспышек и указывают на кислородное голодание (стоматоциты), нарушение процесса митоза клеток крови (гипосегментация ядер нейтрофилов, аномалия ядер моноцитов и лимфоцитов), нарушение тромбоцитопоэза (гигантские тромбоциты). Перечисленные изменения хотя и преходящи, однако, указывают на целесообразность объективного исследования пациентов с целью проведения превентивных мероприятий.

Вышеуказанные изменения морфологии клеток, связанные с мощными солнечными вспышками, и некоторые другие отклонения – грибовидные эритроциты в случае семейной гемолитической анемии, наблюдаемые в горной области Грузии, микровалоциты на фоне склонности к микроцитозу и гипохромии при латентном дефиците железа, овалоцитоз - при патологии яичников и при холецистите, мишеневидные макроплатоциты и макровалоциты при гемоглобинопатии Н в грузинской популяции, мишеневидные эритроциты при фиброме матки, стоматоцитоз при сердечной недостаточности и легочной патологии, базофиль-

нопунктированные эритроциты при длительном воздействии солнечных лучей, ретикулоцитоз при чрезмерном увлечении красным вином, дегрануляция цитоплазмы базофилов при патологии системы гемостаза, тельце типа теннисной ракетки на ядре сегментоядерного нейтрофила при патологии сексуальной сферы, вакуализированные тромбоциты при вирусных и бактериальных инфекциях в литературе мы не встречали.

В заключение следует отметить, что изменения морфологических характеристик эритроцитов несут важную информацию о состоянии организма человека. Отклонения со стороны морфологии форменных элементов крови дают возможность сузить спектр исследований, необходимых для постановки диагноза. Акцентируя роль сдвигов со стороны морфологии клеток крови, мы умышленно опустили значимость других показателей общего анализа крови, анамнеза и данных объективного исследования пациента, позволяющих в сочетании с морфологическими характеристиками эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов легко диагностировать конкретные заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. ა. კვეზერელი-კობაძე, მ. კვეზერელი-კობაძე, ზ. მთვარელიძე, ანემიები ბავშვთა ასაკში. თბ.: 2003; 38-42.
2. ი. მესტიაშვილი, თ. სამხარაძე, აღფათაღასემია საქართველოში, თანამედროვე მედიცინა. 2008; 5: 34-39.
3. თ. სამხარაძე, ი. მესტიაშვილი, აღფათაღასემიის სხვადასხვა გენოტიპის ფენოტიპური მახასიათებლები ქართულ პოპულაციაში, საქართველოს სამედიცინო მოამბე 2005; 4: 108-112.
4. Mestiashvili I. Heterogeneity and Genogeography of Beta-thalassemia in Georgia. Georgian Medical News 2010; 11: 45-51.
5. Мазур М.Э. Тромбоциты. В кн: Шиффман Ф.Дж. Патология физиология крови (пер. с англ.). Санкт-Петербург: Невский диалект 2000; 149-190.
6. Розмарин А.Дж. Лейкоциты. В кн: Шиффман Ф.Дж. Патология физиология крови (пер. с англ.). Санкт-Петербург: Невский диалект 2000; 123-148.
7. Роуз М.Дж., Берлинер Н. Эритроциты. В кн: Шиффман Ф.Дж. Патология физиология крови (пер. с англ.). Санкт-Петербург: Невский диалект 2000; 71-122.
8. Carr G.H., Rolak B.F., Clinical Hematology Atlas.

- Philadelphia, New-York, London: 2000; 8-51.
9. Hecker M., Freund C., *Praktikum der Microscopische Hematologie*. Munchen, Jena: 2001; 63-63, 6-68.
10. Hoffbrand A.V., Pettit J.E., *Essential Hematology*. Honkong: 2002; 15-29.
11. Thelml H., Diem H., Haferlach T., *Color Atlas of Hematology. Practical Microscopic and Clinical Diagnosis*. Thieme. Stuttgart - New-York: 2004; 135-144; 156-158.
12. Tkachuk C.D., Hirschman J.V., *Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology*, Lippincott, Williams and Wilkins: 2007; 13-32.

SUMMARY

CHANGES OF BLOOD CELL'S MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Mestiashvili I.

Acad. G. Mukhadze Institute of Hematology and Transfusiology, I Javakhishvili Tbilisi University Institute of Genetics, Georgia

The purpose of this article is the interpretation of the clinical value of blood cells' (erythrocytes, leukocytes, thrombocytes) morphological characteristics changes taking into the consideration results of our own long-term (1982-2012) investigations as well as literature data.

Patients with hematological and nonhematological diseases as well as large groups of Georgia population (about 30.000 persons, in age 2-81) were observed. By Gimsa-Romanovsky method stained blood smears were studied in light microscope. Changes of blood cells' morphological characteristics, observed by us and known in the literature, as well as ones revealed at first in this work, are presented according to the three branches of hemopoiesis.

Possible changes of blood cells' morphological characteristics are described in details. Concrete changes in concrete diseases are presented in eight tables.

Discussing the results the fact of the revealing of blood cells' morphological changes in some diseases, different by etiology, pathogenesis, clinical symptomatology and treatment, is accentuated. Some examples of the differentiation of different diseases by means of that nuances, which are revealed in micro-

scope and which are not noticeable for the modern techniques, are presented.

The significance of some specific changes of blood cells' morphological characteristics for the doubtless diagnostic of some concrete anomalies is shown. The list of changes which are revealed in this work but are not founded in the literature is presented.

The conclusion is drawn that the nuances of blood cells' morphological changes revealed in light microscope allow to narrow the spectrum of additional investigations for the establishment of diagnosis.

Keywords: Blood cells, morphological changes, clinical significance.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Местиашвили И.Г.

Институт гематологии и трансфузиологии им. акад. Г. Мухадзе, Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт генетики, Грузия

Несмотря на технический прогресс и широкое применение анализаторов, констатация даже небольших сдвигов со стороны морфологических характеристик форменных элементов крови, улавливаемых в световом микроскопе, остается актуальной в сфере диагностики заболеваний.

Целью исследования явилась расшифровка клинического значения изменений морфологических характеристик эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов на основании результатов собственных многолетних (1982-2012) наблюдений и учета литературных данных.

Под нашим наблюдением находились больные с гематологическими и негематологическими заболеваниями клинического, диспансерного и поликлинического отделений Института гематологии и трансфузиологии, а также большие группы населения Грузии, обследованные в экспедиционных условиях (всего около 30.000 лиц, в возрасте от 2 до 81 года).

Мазки периферической крови, окрашенные по методу Гимзы-Романовского изучались в световом микроскопе. Известные в литературе и констатированные нами, а также выявленные нами впервые отклонения со стороны морфологии форменных элементов крови разложены согласно трем росткам кроветворения.

Подробно описываются возможные нарушения морфологии форменных элементов крови. Конкретные изменения при конкретных заболеваниях представлены в восьми таблицах.

При обсуждении результатов подчеркивается факт выявления конкретных отклонений со стороны морфологии клеток крови при нескольких заболеваниях, отличающихся друг от друга этиологией, патогенезом, клинической симптоматикой и лечением. Приводятся примеры дифференциации указанных заболеваний путем выявления нюансов, не улавливаемых самыми современными анализаторами. Показано значение отдельных конкретных отклонений для точной диагностики некоторых аномалий или заболеваний, чаще детерминированных генетически. Приведен перечень сдвигов со стороны морфологии клеток крови при определенных заболеваниях, наблюдаемых автором и не встречающихся в литературе.

В заключение отмечается, что отклонения в морфологии клеток крови, улавливаемые в световом микроскопе, дают возможность сузить спектр дальнейших исследований в целях дифференциальной диагностики.

რეზიუმე

სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიური მახასიათებლების ცვლილებათა კლინიკური მნიშვნელობა

ი. მესტიაშვილი

აკად. გ.მუხაძის სახ. ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი; ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის უნივერსიტეტი, გენეტიკის ინსტიტუტი, საქართველო

მიუხედავად ტექნიკური პროგრესისა და მედიცინაში ანალიზატორების ფართოდ გამოყენებისა, დაავადებათა დიაგნოსტიკი-

სათვის აქტუალურად რჩება სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიური მახასიათებლების თუნდაც მცირე ცვლილებების კონსტატაცია სინათლის მიკროსკოპში.

შრომის მიზანია სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიური მახასიათებლების ცვლილებათა კლინიკური მნიშვნელობის ჩვენება საკუთარი მრავალწლიანი (1982-2012 წწ.) დაკვირვების შედეგებისა და ლიტერატურის მონაცემების შეჯერების საფუძველზე.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდნენ ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტის კლინიკური, დისპანსერული და პოლიკლინიკური განყოფილებების პაციენტები ჰემატოლოგიური და არაჰემატოლოგიური დაავადებებით, აგრეთვე, ექსპედიციის პირობებში გამოკვლეული საქართველოს მოსახლეობის დიდი ჯგუფები (სულ 2-81 წ. ასაკის 30.000 პირი). გიმზა-რომანოვსკის მეთოდით შეღებილ პრეპარატებს ვსწავლობდით სინათლის მიკროსკოპში. სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიის მხრივ ლიტერატურაში ცნობილი და ჩვენს მიერ კონსტატირებული და პირველად შემჩნეული გადახრები განვალაგეთ სისხლწარმოქმნის სამი შტოს გათვალისწინებით.

ნაშრომში დაწვრილებით არის დახასიათებული შესაძლო გადახრები სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიის მხრივ. კონკრეტული ცვლილებების მიმართება კონკრეტულ დაავადებებთან ჩამოყალიბებულია რვა ცხრილის სახით.

მიღებული შედეგების განხილვისას ხაზგასმულია ის ფაქტი, რომ სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიური მახასიათებლების კონკრეტული ცვლილება ხშირად აღინიშნება რამდენიმე დაავადების დროს, რომლებიც ერთმანეთისაგან განსხვავდება ეტიოლოგიის, პათოგენეზის, კლინიკური სიმპტომატიკის და მკურნალობის მიხედვით. მოყვანილია ამ დაავადებათა დიფერენცირების მაგალითები სინათლის მიკროსკოპით გამოვლენილი ნიუანსების საფუძველზე, რომლებიც ვერ აღირიცხება თუნდაც ყველაზე მგრძობიარე ანალიზატორებით.

ნაჩვენებია სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიის მხრივ ზოგიერთი კონკრე-

ტული გადახრის მნიშვნელობა კონკრეტულ დაავადების ან გენეტიკური ანომალიის უტყუარი დიაგნოსტიკისათვის. ჩამოთვლილია ის გადახრები, რომლებიც კონკრეტული დაავადებებისას შემჩნეულია ავტორის მიერ და არ მოიძებნება სპეციალურ ლიტერატურაში.

დასკვნაში ხაზგასმულია, რომ სისხლის ფორმიანი ელემენტების მორფოლოგიის მხრივ სინათლის მიკროსკოპში შემჩნეული გადახრები დიფერენციალური დიაგნოსტიკისათვის გამიზნული დამატებითი გამოკვლევების სპექტრის შემცირების საშუალებას იძლევა.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МАГНИЯ СУЛЬФАТА, ЕГО ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ И БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

^{1,2}Самсония М.Д., ¹Канделаки М.А.

¹Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет;

²Фармацевтическая компания Legion «Provisus», Кутаиси, Грузия

В программе борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями значительная роль отводится исследованиям, направленным на изучение характера гипоксических повреждений сердца и мозга, а также их фармакологической коррекции [1,5-8]. Известно, что в условиях кислородного голодания запускаются кальциевые и электролитно-осмотические механизмы повреждения клеток, а ионы магния способны оказывать цитопротекторное действие [4,7,9].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка антиаритмических и антигипоксических эффектов магния сульфата, его пролонгированной формы (в виде суспензии) и блокаторов кальциевых каналов.

Материал и методы. Опыты проведены на белых беспородных крысах самцах с исходной массой тела 170-200 г (n=145). Их содержали в условиях вивария на стандартном рационе питания в соответствии с действующими нормами [3]. Во всех опытах использовали стандартный 25% раствор магния сульфата для инъекции (1000 мг/кг), пролонгированную форму магния сульфата (ПФМС) в виде суспензии (в той же дозе), а из блокаторов кальциевых каналов – верапамил в дозе 10 мг/кг и дилтиазем в дозе 100 мг/кг. Суспензию магния сульфата готовили на растительном масле в

условиях асептики, с содержанием действующего вещества 200 мг/мл. В качестве растворителя очищенных субстанций верапамила и дилтиазема применяли 5% спирт.

Антиаритмическую активность препаратов изучали на модели аритмии, вызванной кальций хлоридом [3]. Известно, что быстрое увеличение содержания кальция в крови вызывает необратимую фибрилляцию желудочков сердца и гибель животных. Кальций хлорид в виде 10% водного раствора вводили в хвостовую вену в дозе 300 мг/кг в течение 2-5 сек., что вызывало в контрольной группе гибель всех животных (в течение 60-120 сек.). Пролонгированную форму магния сульфата вводили подкожно, а остальные препараты – внутривенно за 5 и 30 мин до инъекции аритмогена. Эффективность препаратов оценивали по их способности предотвращать гибель животных [1]. За критерий антиаритмического эффекта принимали уменьшение в процентах случаев летальной фибрилляции и процент предотвращения магнием сульфата гибели животных.

Антигипоксическую активность исследуемых препаратов оценивали на модели нормобарической гипоксии. Препараты (в упомянутых в выше дозах) вводили внутривенно и 5 мин. спустя лабораторное животное помещали в прозрачную

емкость (объем 800 мл) при комнатной температуре. Емкость герметично закрывали и наблюдения продолжали до остановки дыхания (апноэ). Инъекцию ПФМС осуществляли подкожно за 30 мин до начала гипоксического воздействия. Индекс защиты (ИЗ) определяли по формуле:

$$ИЗ_{(гипоксия)} = T_o/T_k,$$

где T_o - время до развития апноэ на фоне применения препаратов, T_k - время до развития апноэ в контрольной группе.

При статистической обработке результатов вероятность различий считали достоверной при $p < 0,05$. Средние данные оценивали с помощью t-критерия Стьюдента [3].

Результаты и их обсуждение. Вызванные кальций хлоридом аритмии являются наиболее тяжелыми и мало поддающимися воздействию антиаритмических средств [3]. После быстрого внутривенного введения этого аритмогена с одной стороны, имеет место сдвиг влево кривой соотношения максимальной скорости деполяризации и

мембранного потенциала и увеличение натриевой проводимости, а с другой стороны, асинхрония восстановления возбудимости различных миокардиальных волокон и волокон Пуркинье. В большинстве случаев фибрилляция желудочков возникает на 1-2 минуте после введения аритмогена. У остальных животных сразу же после инъекции раствора кальция хлорида развивается синусовая брадикардия с желудочковыми экстрасистолами на фоне атриовентрикулярной блокады, которая переходит в короткий залп желудочковой тахикардии и завершается фибрилляцией желудочков. На данной модели обычно проявляют свою активность соединения, относящиеся к I и IV классам антиаритмического действия [3], именно поэтому в качестве препаратов сравнения выбран верапамил и дилтиазем. Для исследования антиаритмической активности магния сульфата, его пролонгированной формы и блокаторов кальциевых каналов в условиях аритмии, вызванной кальций хлоридом, животные были разделены на восемь групп, девятая - контрольная. Антиаритмическая активность препаратов исследована в широких временных интервалах - 5-30 мин (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная антиаритмическая активность магния сульфата, его пролонгированной формы и блокаторов кальциевых каналов в условиях аритмии, вызванной кальций хлоридом

Группа опыта	Количество животных в группе	Интервал между введением препарата и аритмогена -CaCl ₂ (мин)	Препарат (доза)	Выживаемость (%)
I группа	10	5	Дилтиазем (в/в 100 мг/кг)	100*
II группа	10	30	–	80*
III группа	10	5	Верапамил (в/в 10 мг/кг)	100*
IV группа	10	30	–	70*
V группа	10	5	Магния сульфат (в/в 1000 мг/кг)	100*
VI группа	10	30	–	10
VII группа	10	5	ПФМС (п/к 1000 мг/кг)	0
VIII группа	10	30	ПФМС (п/к 1000 мг/кг)	80*
Контроль	10	5	Физиологический раствор (в/в 0,6 мл)	0

примечание: отличия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой

Из таблицы 1 следует что, магния сульфат, по скорости развития антиаритмического эффекта, не уступает блокаторам кальциевых каналов. Однако препарат быстро элиминируется из организма и, следовательно, фармакологический эффект непродолжителен. Поэтому, предпочтение следует отдавать или длительным инфузиям, или пролонгированной форме магния сульфата в виде суспензии. Действительно, подкожное введение

пролонгированной формы магния сульфата за 5 минут до инъекции аритмогена, у лабораторных животных не предотвращало летальную фибрилляцию. Однако показатель выживаемости достигал 80%, если препарат использовался за 30 мин, до инъекции аритмогена. Запоздалое развитие фармакологического эффекта можно объяснить медленным выходом ионов магния из лекарственной формы (таблица 1).

Как известно, магний - второй по распространенности (после калия) внутриклеточный катион и он вовлечен во все реакции, протекающие с участием АТФ. Более того, к числу Mg^{2+} -зависимых ферментов принадлежит Na^+ , K^+ -АТФаза, выполняющая функцию мембранного натрий-калиевого насоса, обеспечивающего сопряженный активный транспорт Na^+ из клетки и K^+ в цитоплазму. Поэтому как в условиях эксперимента, так и клинически выраженные нарушения сердечного ритма эффективно поддаются коррекции препаратами магния, причем даже тогда, когда традиционная противоаритмическая терапия оказывается бессильной. Остается неясным, можно ли считать данный эффект результатом неспецифического антиаритмического действия Mg^{2+} , или аритмии вызваны потерей магния, не определяемой по изменению его концентрации в сыворотке. Независимо от ответа на данный вопрос, внутривенному введению препаратов магния следует придавать большое значение в лечении упорных аритмий, в том числе и при нормальном содержании Mg^{2+} в сыворотке.

Возникающая в условиях нормобарической гипоксии, рефлекторная гипервентиляция ведет к уменьшению pCO_2 – гипокапнии, что имеет ряд отрицательных последствий: происходит торможение дыхательного центра; развивается газовый алкалоз; наступает спазм мозговых и венечных сосудов и кривая диссоциации оксигемоглобина смещается влево – кровь плохо отдает кислород тканям [2,7,9,10]. Когда в дыхательной смеси содержание кислорода падает до критического уровня, то в ходе клеточного метаболизма потребляется имеющийся в организме очень малый кислородный резерв, который включает остатки кислорода в легких; кислород, находящийся в связи с гемоглобином и миоглобином и кислород, растворенный в жидкостях организма. Кроме того, при уменьшении pO_2 в тканях ниже

30 мм рт. ст., снижается интенсивность потребления кислорода клетками, следовательно, понижается интенсивность образования АТФ, что приводит к нарушению работы ионных насосов (увеличивается концентрация ионов кальция и натрия в цитоплазме, и запускаются кальциевые и электролитно-осмотические механизмы повреждения клеток) [2,6,7]. С другой стороны, активация анаэробного гликолиза индуцирует ацидоз, а образование супероксидных радикалов – включение «липидной триады» повреждения клеток. Большинство продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - гидроперекиси, альдегиды, альдегидокислоты, кетоны, высокотоксичны и могут нарушать структуру биологических мембран вплоть до образования внутримембранных сшивок и разрывов. Продукты ПОЛ угнетают активность мембранных ферментов, блокируя их сульфгидрильные группы, подавляют работу натрий-калиевого насоса, чем усугубляют нарушения мембранной проницаемости. Из таблицы 2 видно, что индекс защиты самый высокий у препаратов магния, которые дополнительно обладают и антиаритмической активностью. ПФМС защищает клетки мозга и после подкожного введения, что может быть с успехом использовано в условиях клиники. Нейропротекторное влияние ионов магния на клетки мозга, по всей вероятности, обусловлено в основном способностью к поддержанию кальциевого гомеостаза. Хотя нейроны поддерживают градиент концентрации целого ряда ионов, нарушение именно кальциевого градиента представляется наиболее важным фактором, вызывающим повреждение клетки [4,8]. Кроме того, ионы магния устраняют ионный стресс и энергетический дефицит, обусловленный воздействием возбуждающих аминокислот, и переводят организм на более низкий уровень функционирования, меняя статус энергообмена таким образом, что невозможно полноценное выполнение физической деятельности.

Таблица 2. Влияние препаратов на индекс защиты в условиях нормобарической гипоксии

Группа опыта	Количество животных в группе	Доза	Время до развития апноэ (сек)	Индекс защиты (ИЗ)
I группа (дилтиазем)	10	100 мг/кг	1870,78±269,83	1,29
II группа (верапамил)	10	10 мг/кг	1736,23±316,56	1,20
III группа (магния сульфат)	10	1000 мг/кг	2503,87±120,07	1,73*
IV группа (ПФМС)	10	1000 мг/кг	2320,56±186,13	1,60*
Контроль (физ.раствор)	15	0,6 мл	1446,75±111,01	1

примечание: отличия статистически значимы ($p < 0.05$) по сравнению с контрольной группой

Таким образом, на основании проведенной работы и анализа литературных данных, можно утверждать, что магния сульфат и его пролонгированная форма по антиаритмической и антигипоксической активности не уступают блокаторам кальциевых каналов. Предположительно, в условиях аритмии (вызванной кальций хлоридом) и кислородного голодания, в присутствии ионов магния ингибируется запуск кальциевых и электролитно-осмотических механизмов повреждения клеток, поэтому, эти препараты эффективно могут быть использованы для фармакологической коррекции кардиоваскулярных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, 2011.-N 12.-С.90-101.
2. Лебедев С.В., Карасев А.В. и соавт. Проблемы и перспективы экспериментального моделирования перинатальных гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы. Вестник Росс. АМН. 2009; 2: 21-26.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М.: Минздрав РФ, ЗАО «ИИА «Ремедиум»: 2000; 398.
4. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. Под ред. С.Д. Энна и Д.Т. Койла. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007: 800.
5. Bjerring P.N., Eefsen M., Larsen F.S., Bernal W., Wendon J. Hypermagnesemia does not prevent intracranial hypertension and aggravates cerebral hyperperfusion in a rat model of acute hyperammonemia. *Hepatology* 2011; 53(6):1986-94.
6. Crowther C.A., Middleton P.F., Wilkinson D., Ashwood P., Haslam R. Magnesium sulphate at 30 to 34 weeks' gestational age: neuroprotection trial (MAGENTA) - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13(1): 91.
7. Lseri L.T., Freed J., Bures A.R. Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am J Med* 1975; 58:837-846.
8. Mori K., Yamamoto T., Nakao Y., Miyazaki M., Iwata J., Tamura M., Shiroishi T. Novel neuroprotective effect of cisternal and intra-cerebral magnesium sulfate solution infusion on delayed cerebral death in rat hippocampal neurons after transient global ischemia. *Brain Res.* 2012; 1480:72-80.
9. Singh H., Jalodia S., Gupta M.S., Talapatra P., Gupta V., Singh I. Role of magnesium sulfate in neuroprotection in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012; 15(3):177-80.
10. Venkatasubba Rao CP, Suarez J. Magnesium and neuroprotection in subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2012; 380(9836):9-11.

SUMMARY

A COMPARATIVE STUDY OF ANTIARRHYTHMIC AND ANTIHYPOXIC EFFECTS OF MAGNESIUM SULFATE, ITS PROLONGED FORM AND BLOCKERS OF CALCIUM CHANNELS

^{1,2}Samsonia M., ¹Kandelaki M.

¹A. Tsereteli Kutaisi State University, Medical Faculty; ²Pharmaceutical company Legion «Provisus», Georgia

The aim of the study is the comparative study of treatment of heart and brain damages during the hypoxia with magnesium sulfate, verapamil, diltiazem. As a result of the experiment carried out on rats it was proved that magnesium sulfate and its prolonged form are not less active than the blockers of calcium channels, such as verapamil and diltiazem. It is possible to avoid lethal fibrillations caused by calcium chloride with the help of 25% magnesium sulfate solution (after intraperitoneal administration with the dose of 1000 mg/kg) in case we make arrhythmogenic injection 5 minutes after inputting magnesium sulfate solution. During the arrhythmia induced by calcium chloride prolonged form of magnesium sulfate is also effective only if we inject the drug subcutaneous 30 minutes before the arrhythmogenic injection. If the interval is 5 minutes lethal fibrillations cant be avoided as the release of magnesium ions from the drug form is slowed down. The drugs containing magnesium ions also displayed cytoprotective activity on the model of normobaric hypoxia. This was resulted in the increase of protective index. Neuroprotective action of magnesium ions (in the condition of hypoxia) is caused by maintaining homeostasis of calcium ions and by inhibition of exocytosis of neuromediators in the synaptic cleft. Thus, magnesium sulfate and its prolonged form can be used with the purpose of pharmacocorrection of heart and brain injuries during hypoxic conditions.

Keywords: arrhythmia, hypoxia, neuroprotection, magnesium sulfate, verapamil, diltiazem.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МАГНИЯ СУЛЬФАТА, ЕГО ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ И БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

^{1,2}Самсония М.Д., ¹Канделаки М.А.

¹Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, медицинский факультет; ²Фармацевтическая компания Legion «Provisus», Кутаиси, Грузия

Актуальной задачей экспериментальной медицины является изучение характера гипоксических повреждений сердца и мозга, а также способов их фармакологической коррекции.

В опытах на крысах показано, что магния сульфат и его пролонгированная форма по антиаритмической и антигипоксической активности не уступают блокаторам кальциевых каналов – верапамилу и дилтиазему. Стандартный 25% водный раствор магния сульфата (1000 мг/кг), предотвращал летальную фибрилляцию у животных, в случае введения (внутрибрюшинно) за 5 мин до инъекции аритмогена – кальция хлорида, а пролонгированная форма магния сульфата (1000 мг/кг) была эффективна, если инъекцию осуществляли подкожно за 30 мин. до введения аритмогена. Запоздалое развитие фармакологического эффекта было связано с медленным выходом ионов магния из лекарственной формы. На модели нормобарической гипоксии препараты магния также проявили цитопротекторную активность, достоверно ($p < 0,05$) повышая индекс защиты. Нейропротекторное влияние ионов магния (в условиях гипоксии) на клетки мозга, по всей вероятности, обусловлено, в основном, способностью к поддержанию кальциевого гомеостаза и ингибированием высвобождения возбуждающих нейромедиаторов. Таким образом, магния сульфат и его пролонгированная форма эффективно могут быть использованы для фармакологической коррекции гипоксических повреждений сердца и мозга.

რეზიუმე

მაგნიუმის სულფატის, მისი პროლონგირებული ფორმის და კალციუმის არხების ბლოკატორების ანტიარითმიული და ანტიჰიპოქსიური ეფექტების შედარებითი ანალიზი

^{1,2}მ. სამსონია, ¹მ. კანდელაკი

¹აკაკი წერეთლის ქუთაისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; ²ფარმაცევტული კომპანია Legion «Provisus», ქუთაისი, საქართველო

ჰიპოქსიის პირობებში გულის და თავის ტვინის დაზიანების მექანიზმების შესწავლა და სამკურნალო საშუალებების გამოყენებით ამ დაზიანებათა კორექცია ექსპერიმენტული მედიცინის აქტუალური ამოცანაა. ვირთაგვებზე ჩატარებული ცდების შედეგად ნაჩვენებია, რომ მაგნიუმის სულფატი და მისი პროლონგირებული ფორმა ანტიარითმიული და ანტიჰიპოქსიური აქტივობით არ ჩამოუვარდება კალციუმის არხების ბლოკატორებს – ვერაპამილს და დილთიაზემს. მაგნიუმის სულფატის 25%-ანი ხსნარით (ინტრაპერიტონულად 1000 მგ/კგ შეყვანის შემდეგ) შესაძლებელია კალციუმის ქლორიდით გამოწვეული ლეტალური ფიბრილაციის თავიდან აცილება, თუ არითმოგენის ინიექცია განხორციელდება მაგნიუმის სულფატის ხსნარის შეყვანიდან 5 წთ-ის შემდეგ. კალციუმის ქლორიდით ინდუცირებული არითმიების დროს, ასევე ეფექტურია მაგნიუმის სულფატის პროლონგირებული ფორმაც, მხოლოდ იმ პირობით, თუ პრეპარატი შეიყვანება კანქვეშ, არითმოგენის ინიექციამდე 30 წთ-ით ადრე. თუ ინტერვალი არ აღემატება 5 წთ-ს, ლეტალური ფიბრილაციის თავიდან აცილება ვერ ხერხდება, რადგან შენელებულია მაგნიუმის იონების გამოსვლა წამლის ფორმიდან. ნორმობარული ჰიპოქსიის მოდელზე მაგნიუმის შემცველმა პრეპარატებმა, ასევე გამოავლინეს ციტოპროტექტორული აქტივობა, რაზეც მეტყველებს დაცვის ინდექსის მომატება. სავარაუდოდ, მაგნიუმის იონების ნეიროპროტექტორული მოქმედება (ჰიპოქსიის პირობებში) განპირობებულია კალციუმის იონების ჰომეოსტაზის შენარჩუნებით და სინაპსურ ნაპრალში ამგზნები ნეირომედიატორების ეგზოციტოზის ინჰიბირებით. მაშასადამე, მაგნიუმის სულფატის

და მისი პროლონგირებული ფორმის გამოყენება შესაძლებელია თავის ტვინის და გულის

დაზიანებათა ფარმაკოკორექციის მიზნით პიპოქსიის პირობებში.

РОЛЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПОТЕНЦИРОВАНИИ АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПИРАЦЕТАМА У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Жилюк В.И., Левых А.Э., Мамчур В.И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Сахарный диабет (СД) относится к группе гетерогенных метаболических расстройств, характеризующихся главным образом наличием гипергликемии. Причинами развития этого состояния являются дефекты в секреции инсулина, его действию, либо же присутствие этих двух факторов. Хроническая гипергликемия, развивающаяся при диабете, ведет к дисфункции или же необратимым повреждениям различных органов и тканей – сетчатки глаз, почек, периферических нервов, миокарда и кровеносных сосудов [8,21]. Диабет рассматривается как независимый фактор риска развития когнитивных нарушений, слабоумия, болезни Альцгеймера [20,22]. Одним из возможных осложнений диабета может стать «диабетическая энцефалопатия». Характерно, что развитие когнитивного дефицита у больных диабетом затрудняет понимание информации и инструкций, что отягощает течение, ухудшает прогноз, снижает качество жизни и успешность лечения больных этой патологией [23,24]. Исходя из вышеизложенного, пациенты с этой патологией требуют особого внимания.

Фармакологической группой лекарственных препаратов, действие которых направлено на восстановление, либо же улучшение нарушенных когнитивных функций, являются ноотропы. При этом наиболее распространенным и изученным среди этих препаратов является пирацетам – 2-оксо-1-пирролидинацетамид, циклическая производная гамма-аминомасляной кислоты, являющейся центральным тормозным нейромедиатором [3].

Значимое место в профилактике диабет-ассоциированных сердечно-сосудистых осложне-

ний занимает также антитромбоцитарная терапия, целесообразность которой на сегодняшний день имеет мощную доказательную базу. Одним из базовых антиагрегантных препаратов является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая рекомендована Американской диабетологической ассоциацией (2006) всем больным СД с макрососудистыми осложнениями (ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия мозга, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей), а также пациентам старше 40 лет при сопутствующих факторах риска (отягощенный семейный анамнез, гипертензия, курение, гиперлипидемия или альбуминурия) с целью первичной профилактики тромбозов [5]. Механизмы действия АСК хорошо изучены, известно, что влияют на тромбоциты, эндотелиальную функцию, оксидативный стресс, гипергликемию, воспаление [19]. В последнее время в литературе [9] появились работы посвященные изучению нейропротекторных свойств АСК. В частности, установлено, что АСК ослабляет глутаматергическую импульсацию и индукцию ИЛ-6. Этот эффект наблюдается даже после развития инсульта, но только в случае, если достигается реперфузия.

Целью настоящего исследования явилось определение роли ацетилсалициловой кислоты в потенцировании антиамнестических и нейропротекторных свойств пирацетама у крыс с аллоксановым диабетом.

Материал и методы. Исследования проведены на 50 белых крысах-самцах линии Вистар массой 250-330 г, содержащихся в стандартных условиях вивария (температура воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относитель-

ная влажность воздуха 40-60%, светлый/темный цикл: 12/12 часов). Крысы были распределены на 5 групп: I – интактные животные (n=10); II – крысы со скополаминовой амнезией (пассивный контроль, n=10); III – животные с экспериментальным аллоксановым диабетом (АД, активный контроль, n=10); IV – АД + пираретам (500 мг/кг, n=10); V – АД + пираретам (400 мг/кг) + ацетилсалициловая кислота (АСК, 25 мг/кг, n=10).

Все исследования проведены согласно Конвенции Совета Европы об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях от 18.03.1986 г.

Экспериментальный диабет моделировали путем однократного подкожного введения аллоксана моногидрата (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в виде 5% раствора в цитратном буфере (pH 4,5), после предварительной 24-часовой депривации пищи при сохраненном доступе к воде [11,16]. Для уменьшения смертности животных вследствие гипогликемии после введения аллоксана крысы в течение 24 часов после индукции диабета вместо воды получали 5% раствор глюкозы.

Уровень глюкозы определялся с помощью глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США) на 11 сутки после введения аллоксана. Для

$$K_{Aa} = \frac{\Delta LPP_{\text{препарат}} - \Delta LPP_{\text{активный контроль}}}{\Delta LPP_{\text{пассивный контроль}} - \Delta LPP_{\text{активный контроль}}} \times 100\%$$

$$\text{где } \Delta LPP = LPP_{\text{тестирования}} (LPP_{2,3}) - LPP_{\text{выработки рефлекса}} (LPP_1)$$

На 20 сутки введения после регистрации ЛП животные выводились из эксперимента путем декапитации. Для оценки нейропротекторного действия в гомогенатах коры больших полушарий спектрофотометрически определяли уровень маркеров окислительной модификации белков (ОМБ): альдегидфенилгидразонов (АФГ) – ранних маркеров деструкции белковых молекул и кетонфенилгидразонов (КФГ) – поздних маркеров окислительной деструкции белка, свидетельствующих об истощении резервно-адаптационных возможностей организма [1]. Определяли также уровень образования оксида азота (NO) по суммарному содержанию нитритов и нитратов (NO_x), оценку содержания которых проводили спектрофотометрически с помощью реакции Гриса [6,13].

последующих исследований использованы только животные с гипергликемией (>11 ммоль/л) [11].

Препараты вводили внутривентрикулярно указанными дозами 1 раз в сутки на протяжении 20 дней, начиная с 11 дня эксперимента. Животным I, II и III групп на протяжении исследования в соответствующем объеме внутривентрикулярно вводили дистиллированную воду.

Оценку влияния исследуемых препаратов на процессы обучения и хранения условного навыка у крыс проводили с помощью условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [2] в темно-светлой камере. На 5 сутки от начала введения препаратов вырабатывали УРПИ. За 30 минут до обучения крысам II, III, IV и V групп с целью формирования амнезии вырабатываемого навыка внутрибрюшинно вводили 0,05% раствор скополамина гидробромида (Sigma-Aldrich, США) в дозе 0,8 мг/кг [12]. Регистрировали латентный период захода в темный отсек (ЛП₁) до обучения. Оценку влияния средств на процессы ввода и хранения информации проводили 24 часа спустя (ЛП₂) и на 20 (ЛП₃) сутки после обучения, кроме того учитывали количество животных с амнезией навыка.

Для оценки эффективности отображения навыка УРПИ высчитывали коэффициент антиамнестической активности препаратов (K_{Aa}) [4]:

Антиагрегантные эффекты пираретама, а также его комбинации с АСК оценивали по степени влияния на индуцированную агрегацию тромбоцитов. Для этого венозную кровь, стабилизированную 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали на малой скорости (15 мин при 100g) для получения плазмы богатой тромбоцитами (platelet rich plasma – PRP), которая использовалась для исследования функциональной активности тромбоцитов. Оставшуюся кровь повторно центрифугировали на более высокой скорости (15 мин при 2000g) и образовавшийся верхний слой, представляющий собой бестромбоцитарную плазму (platelet poor plasma – PPP), использовали для калибровки шкалы оптической плотности прибора.

Изучение агрегационной способности тромбоцитов проводили на 30 сутки по методу G.V. Born [10] на анализаторе агрегации «SOLAR AP 2110» (SOLAR, Беларусь), используя в качестве индукторов раствора коллагена 2 мг/мл (Технология-стандарт, Российская Федерация) и аденозиндифосфата (АДФ) 5 и 20 мкмоль/л (Ренам, Российская Федерация). В качестве основного показателя функции тромбоцитов определяли максимальную степень агрегации. Для сопоставления агрегационной активности использовали обогащенную тромбоцитами плазму, стандартизованную до уровня 250 тыс/мкл.

Обработка полученных результатов производилась с помощью программы статистического анализа StatPlus, AnalystSoft, версия 2006 (www.analystsoft.com). Для определения достоверности отличий средних арифметических (\bar{x}) использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между выборками считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что введение скополамина гидробромида животным с аллоксановой гипергликемией (II группа) приводило к укорочению латентного периода через 24 часа и 20 сутки после обучения условному навыку, который на 44% ($p < 0,01$) и 47,7% ($p < 0,05$) был ниже значений показателей I группы (таблица 1). В группе активного контроля введение скополамина сопровождалось более значимыми проявлениями когнитивного

дефицита, что указывало на роль гипергликемии как дополнительного фактора, усугубляющего амнестический эффект скополамина. Показатель ЛП₂ в этой группе на 56% ($p = 0,064$) был ниже значений группы пассивного контроля. При этом тестирование сохранности памятного следа на 20 день от начала введения препаратов указывало на дальнейшее угасание условного рефлекса, свидетельством чего является более низкий показатель ЛП₃, который на 61,5% ($p < 0,05$) уступал соответствующему значению II группы (таблица 1). Обнаружено, что, наряду с развитием когнитивного дефицита на фоне сахарного диабета, у крыс значительно ускорилась интенсивность процессов окислительной модификации белка и рост системной продукции оксида азота в коре головного мозга. Свидетельством этого служит рост концентрации АФГ и КФГ на 82,2% ($p < 0,001$) и 44,3% ($p < 0,001$) соответственно (таблица 2) а также повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) в 2,05 раза ($p < 0,001$) в сравнении с группой пассивного контроля (таблица 2). Наряду с этим гипергликемия у крыс приводила к повышению агрегационной активности тромбоцитов, характеризующейся увеличением степени коллаген-индуцированной агрегации на 35,3% ($p < 0,001$) в сравнении с группой интактных животных (рис.). Максимальная степень АДФ - 5 мкмоль/л и АДФ - 20 мкмоль/л-индуцированной агрегации тромбоцитов также повышалась на 52,3% ($p < 0,001$) и 29,9% ($p < 0,01$) соответственно (рис.).

Таблица 1. Активность пирацетама и его комбинированного введения с АСК на проявления скополаминовой амнезии у крыс с аллоксановой гипергликемией, $M \pm m$

Группа животных	Латентный период, сек			K _{Аа} , %		% амнезированных животных	
	5 сутки	6 сутки	20 сутки	6 сутки	20 сутки	6 сутки	20 сутки
Интактные животные (n=10)	22,7± 4,65	173,5± 6,50	165,3± 14,70			10	10
Пассивный контроль (n=10)	23,9± 3,65	97,1± 18,36 ^{yy}	86,5± 22,96 ^y			80 ^{yy}	60 ^y
Активный контроль (n=10)	20,8± 1,99	42,7± 10,75	33,3± 9,39 [#]			100	100 [#]
Пирацетам (n=10)	19,3± 3,99	104,0± 25,67	85,3± 26,09	122,4	106,8	50*	60*
Пирацетам+АСК (n=10)	22,1± 2,50	156,5± 17,19**	161,7± 15,17***#	186,9	208,8	30**	40**

^y - $p < 0,05$; ^{yy} - $p < 0,01$ - по отношению к группе интактных животных;

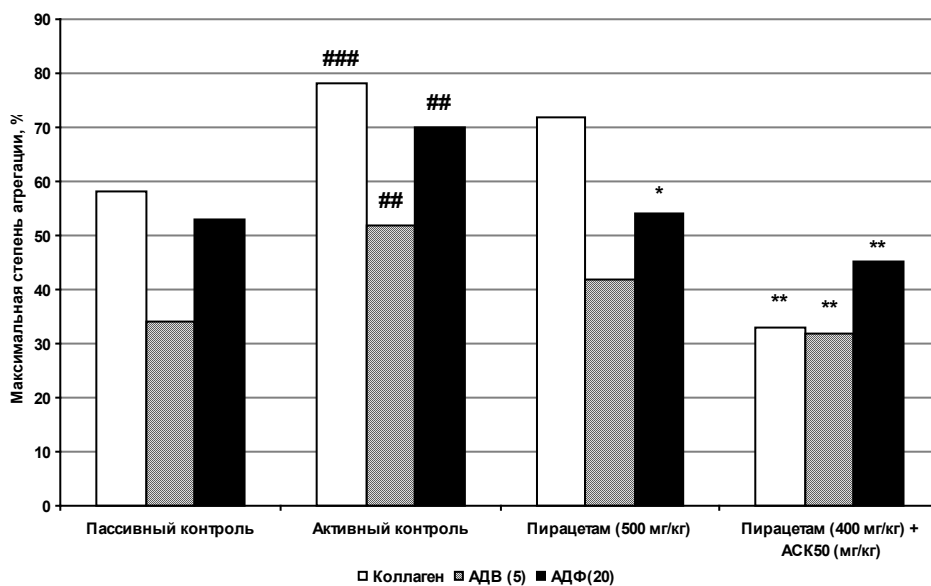
** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - по отношению к группе активного контроля;

- $p < 0,05$ - по отношению к группе животных получавших пирацетам

Таблица 2. Влияние пирацетама и его комбинации с АСК на содержание продуктов окислительной модификации белка и стабильных метаболитов оксида азота в коре головного мозга крыс с аллоксановой гипергликемией, $M \pm t$

Группа животных	АФГ у.е./г. белка	КФГ у.е./г. белка	NO_2^-/NO_3^- , мкмоль/л
Пассивный контроль (n=10)	0,75±0,056	1,15±0,036	22,3 ± 3,29
Активный контроль (n=10)	1,37±0,074 ^{yyy}	1,66±0,044 ^{yyy}	45,7 ± 6,25 ^{yyy}
Пирацетам (n=10)	1,28±0,078	1,45±0,040 ^{**}	37,6 ± 2,90
Пирацетам + АСК (n=10)	1,08±0,072 ^{**}	1,26±0,034 ^{***}	31,8 ± 3,00 [*]

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; по отношению к группе активного контроля;
^{yyy} - $p < 0,001$ – по отношению к группе пассивного контроля



– $p < 0,01$ по отношению к группе пассивного контроля;

– $p < 0,001$ по отношению к группе пассивного контроля;

** – $p < 0,01$ – по отношению к группе активного контроля

Рис. Влияние пирацетама и АСК на индуцированную агрегацию тромбоцитов у крыс с хронической гипергликемией

Следует отметить, что курсовое применение пирацетама, а также его комбинации с ацетилсалициловой кислотой оказывало воздействие на амнестическое влияние скополамина в условиях гипергликемии. Так, внутрижелудочное применение пирацетама у крыс с гипергликемией способствовало увеличению на 143% и 156% длительности латентного периода на 6 и 20 сутки после обучения и предварительного введения скополамина. Однако, в сравнении с группой активного контроля, отмеченные изменения не носили достоверно значимого характера (таблица 1). В свою очередь применение этого ноотропа в комбинации с АСК оказывало выраженное влияние на процессы выработки и хранения навыка. Действие этой фармакологической комбинации

характеризовалось увеличением ЛП₂ и ЛП₃ в 3,66 ($p < 0,01$) и 4,85 ($p < 0,001$) раза в сравнении с группой активного контроля. При этом на 20 сутки после обучения действие препарата по своим показателям достоверно отличалось от пирацетама (таблица 1).

Установлено, что полученные данные коррелировали со значениями коэффициента антиамнестической активности ($K_{Аа}$) пирацетама и его комбинации с АСК (таблица 1). При этом более высокие антиамнестические свойства, характеризующиеся тенденцией к возрастанию, а также меньшее число животных с утерей условного рефлекса отмечались в группе животных, которым вводили комбинацию пирацетама с АСК

(таблица 1). Введение пирацетама на протяжении 20 суток в дозе 500 мг/кг способствовало умеренному уменьшению содержания маркеров окисления белков, при этом наиболее значимые изменения отмечались в коре больших полушарий по отношению к КФГ, уровень которых на 12,6% ($p < 0,01$) был ниже по отношению к группе активного контроля. В тоже время при использовании пирацетама с АСК отмечалось достоверное, на 21,7% ($p < 0,05$), снижение уровня АФГ. При их введении происходило уменьшение концентрации КФГ на 23,8% ($p < 0,001$) в неокортексе по отношению к показателям группы аллоксан-диабетных крыс (таблица 2). При этом значения, выявленные в данной группе, по степени активности значимо превосходили таковые в группе пирацетама по отношению к КФГ - на 15,7% ($p < 0,05$). Курсовое внутрижелудочное введение пирацетама с АСК способствовало уменьшению уровня $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ на 30,3% ($p < 0,05$).

Установлено, что если применение пирацетама (500 мг/кг) практически не оказывало влияния на показатели индуцированной агрегации тромбоцитов, то введение в течение 20 суток его комбинации с АСК приводило к значимому антиагрегантному эффекту. Так, максимальная степень коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в этой группе уменьшилась на 56,8% ($p < 0,01$), АДФ (5 мкмоль/л)-индуцированной – 31,7% ($p < 0,01$), АДФ (20 мкмоль/л)-индуцированной - 47,3% ($p < 0,01$) по отношению к показателям животных активного контроля (рис.).

Заключение. Гипергликемия у крыс усиливает выраженность амнестического эффекта скополамина. При этом развитие когнитивного дефицита у животных сопровождается увеличением интенсивности процессов свободно-радикального окисления белковых молекул, а также возрастанием системной продукции оксида азота в коре головного мозга. Это подтверждает результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующие о роли свободно-радикального окисления в развитии когнитивных нарушений, а также в механизмах повреждения нейронов, в том числе и при сахарном диабете [7,14,15,17,18]. Согласно полученным данным пирацетам по антиамнестической активности уступает комбинации его с ацетилсалициловой кислотой. При этом степень антиамнестической активности обоих препаратов

коррелирует с их влиянием на интенсивность процессов окислительной модификации белка, продукцию оксида азота в коре головного мозга, а также антиагрегантную активность плазмы, с чем возможно связаны нейропротекторные свойства указанных препаратов в этих условиях. При этом высокая активность изучаемой комбинации лекарственных препаратов, возможно, обусловлена улучшением микроциркуляции в головном мозге под влиянием ацетилсалициловой кислоты, доставки пирацетама к ишемизированным зонам и потенцированием неотропной активности пирацетама.

Следует отметить, что наличие значительного антиагрегантного потенциала исследуемой комбинации препаратов может выполнять одну из ключевых ролей в механизмах защиты мозга при цереброваскулярной патологии, в том числе и при диабете.

Таким образом, исследуемая комбинация имеет преимущества перед монотерапией пирацетамом, характеризуется более высокой антиамнестической активностью наряду с выраженными антиагрегантными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф. Павлов С.В. Роль окислительной модификации белков в когнитивно-мнестических нарушениях у крыс, подвергшихся острому иммобилизационному стрессу. Запорожский медицинский журнал 2005; 3: 125.
2. Воронина Т. А., Островская Р.У. Методические указания по изучению неотропной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общ. ред. Р. У. Хабриева. 2-е изд. М.: ОАО Изд-во «Медицина» 2005: 308-320.
3. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Воробей М.В. Влияние тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных перенесших ишемический инсульт. Медицина неотложных состояний 2005; 1: 76-81.
4. Радионова К.С., Бельник А.П., Островская Р.У. Оригинальный неотропный препарат «Ноопепт» устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой М- и Н-холинорецепторов у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2008; 146(1): 65–68.
5. Слободин Т.Н. Направления профилактики цереброваскулярных и нейродегенеративных

заболеваний. Международный неврологический журнал 2009; 5(27); 73-76.

6. Солодков А.П., Веремей И.С., Осочук С.С., Щербинин И.Ю., Деюн Г.В., Дубровская А.В. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях (инструкция по применению). Витебский государственный медицинский университет 2001: 9.

7. Acar A., Akil E., Alp H., Evliyaoglu O., Kibrisli E., Inal A., Unan F., Tasdemir N. Oxidative damage is ameliorated by curcumin treatment in brain and sciatic nerve of diabetic rats. *Int. J. Neurosci.* 2012; 122(7): 367-372.

8. American diabetes association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(1): S64-S71.

9. Berger C, Stauder A, Xia F, Sommer C, Schwab S. Neuroprotection and glutamate attenuation by acetylsalicylic acid in temporary but not in permanent cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 2008; 210(2): 543-548.

10. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927-929.

11. Dave K.R., Katyare S.S. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat. *Journal of Endocrinology* 2002; 175(1): 241-250.

12. Elrod K., Buccafusco J. J. An evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1988; 29(1): 15-21.

13. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Analytical Biochemistry* 1982; 126(1): 131-138.

14. Kamboj S.S., Chopra K., Sandhir R. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine in the development of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetes. *Metab. Brain. Dis.* 2008; 23(4): 427-443.

15. Kuhad A, Bishnoi M, Tiwari V, Chopra K. Suppression of NF-kappa-beta signaling pathway by tocotrienol can prevent diabetes associated cognitive deficits. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009; 92(2): 251-259.

16. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 216-226.

17. Mastrocola R., Restivo F., Vercellinato I., Danni O., Brignardello E., Aragno M., Boccuzzi G. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats. *J. Endocrinol.* 2005; 187(1): 37-44.

18. Matsunami T., Sato Y., Sato T., Yukava M. Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic rats under hyperbar-

ic oxygen exposure. *Physiol. Res.* 2010; 59(1): 97-104.

19. Raghavan R.P., Laight D.W, Shaw W., Cummings M.H. Aspirin and diabetes. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2006; 6: 74-82.

20. Samaras K., Sachdev P. S. Diabetes and the elderly brain: sweet memories? *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2012; 3(6): 189-196.

21. Soares E., Nunes S., Reis F., Pereira F.C. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research* 2012; 4: 75-85.

22. Umegaki, H. Neurocognitive dysfunction in old diabetes: management and treatment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 771: 465-470.

23. Wilson V. Cognitive impairment in patients with diabetes. *Nurs. Stand.* 2012; 27(15-17): 44-49.

24. Zhao H., Zhang Y., Liu Bo., Meng Ke, Wang C. Effects of salidroside on the protection of diabetic encephalopathy and improvement of abilities of learning and memory in rat. *Journal of Medicinal Plants Research* 2011; 5(27): 6328-6335.

SUMMARY

STUDY OF ACETYLSALICYLIC ACID ROLE IN THE POTENTIATION OF ANTIAMNESIC AND NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF PIRACETAM IN RATS WITH ALLOXAN DIABETES

Zhylyuk V., Lievykh A., Mamchur V.

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

It has been established that prolonged alloxan-induced hyperglycemia in rats potentiates amnesic properties of scopolamine hydrobromide. It was characterized by shortening of the latent period by 44% ($p < 0,01$) and by 47,7% ($p < 0,05$) after 24 hours and on the 20th day of conditioned passive avoidance test. This effect was accompanied by increase in oxidative modification of proteins and nitric oxide synthesis in the cerebral cortex. Along with this, a significant enhancement of ADP- and collagen-induced platelet aggregation was observed. These processes may play the leading role in the development of cognitive deficit in diabetes. Meanwhile, co-administration of piracetam with acetylsalicylic acid was accompanied by an expressed anti-amnesic potential – the reduction of early markers of proteins degradation (aldehydephenylhydrazones,

APH) by 21,7% ($p < 0,05$) and late markers of proteins degradation (ketonephenylhydrazones, KPH) by 23,8% ($p < 0,001$) was noted. This combination was 15,7% ($p < 0,05$) more active than piracetam according to the effect upon KPH. $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ level was also decreased by 30,3% ($p < 0,05$) in comparison with alloxan-diabetic rats. The significant anti-platelet effect was observed: degree of collagen-induced platelet aggregation was reduced by 56,8% ($p < 0,01$), ADP ($5 \mu\text{mol/l}$)-induced – by 31,7% ($p < 0,01$), ADP ($20 \mu\text{mol/l}$)-induced – by 47,3% ($p < 0,01$) as compared to the hyperglycemic rats. Such an increase in nootropic activity of piracetam may be assumed to be directly related to the ability of acetylsalicylic acid to improve microcirculation in the ischemic areas of the brain in diabetes and probably to its neuroprotective potential.

Keywords: piracetam, acetylsalicylic acid, co-administration, cognitive deficit, oxidative modification of proteins, nitric oxide, brain, platelet aggregation, alloxan diabetes, rats.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПОТЕНЦИРОВАНИИ АНТИАМНЕСТИЧЕСКИХ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПИРАЦЕТАМА У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Жилюк В.И., Левых А.Э., Мамчур В.И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

В исследованиях на белых крысах установлено, что длительная аллоксан-индуцированная гипергликемия потенцирует амнестические свойства скополамин-гидробромида, что выражается укорочением латентного периода на 44% ($p < 0,01$) и 47,7% ($p < 0,05$) 24 часа и 20 суток спустя после обучения условному навыку в тесте пассивного избегания, что сопровождалось увеличением интенсивности окислительной модификации белка и синтеза оксида азота в коре головного мозга. Наряду с этим отмечалось значимое усиление агрегационной активности тромбоцитов, индуцируемое введением аденозиндифосфата (АДФ) и коллагена, что, по всей вероятности, способствует развитию когнитивного дефицита при диабете.

Сочетанное применение пиррацетама и ацетилсалициловой кислоты сопровождалось выраженным антиамнестическим потенциалом, а именно, уменьшением содержания ранних (альдегидфенилгидразонов - АФГ) на 21,7% ($p < 0,05$) и поздних (кетонфенилгидразонов - КФГ) на 23,8% ($p < 0,001$) маркеров деструкции белковых молекул. При этом эта комбинация лекарственных препаратов по степени активности превосходила данные, зафиксированные в группе пиррацетама, по отношению к КФГ на 15,7% ($p < 0,05$). Уровень $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ также уменьшался на 30,3% ($p < 0,05$) по отношению к группе аллоксан-диабетных крыс. Зафиксирован и значимый антиагрегантный эффект: степень коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов уменьшалась на 56,8% ($p < 0,01$), АДФ (5 мкмоль/л)-индуцированной - 31,7% ($p < 0,01$), АДФ (20 мкмоль/л)-индуцированной - 47,3% ($p < 0,01$) в сравнении с показателями животных с гипергликемией. Следует предположить, что вышеуказанное выраженное повышение ноотропной активности пиррацетама, видимо, связано со способностью ацетилсалициловой кислоты улучшать микроциркуляцию в ишемизированных участках мозга при диабете, а также с ее возможным нейропротекторным потенциалом.

რეზიუმე

აცეტილსალიცილის მუავას როლი პირაცეტამის ანტიამნესტიური და ნეიროპროტექტორული თვისებების პოტენცირებაში ალოქსანური დიაბეტის დროს ექსპერიმენტში

ი. ჟილიუკ, ა. ლევის, ვ. მამჩურ

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ჯანმრთელობის სამინისტროს დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია”, დნეპროპეტროვსკი, უკრაინა

თეთრ ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ხანგრძლივი ინდუცირებელი ჰიპერგლიკემია აძლიერებს სკოპოლამინ-ჰიდრობრომიდის ამნესტიურ თვისებებს რაც გამოიხატება ლატენტიური პერიოდის 44%-ით ($p < 0,01$) და 47,7% -ით ($p < 0,05$) შემცირებით პირობითი უნარ-ჩვევების პასიური აცდენის ტესტის 24 საათისა და 20 დღე-ღამის შემდეგ. აღნიშნულ მოვლენას თან ახლავს ცილის ჟანგვითი მოდიფიკაციის ინტენსიურობის და თავის ტვინის ქერქში

სინთეზის ზრდა. აღინიშნა, აგრეთვე, ადენო-ზინდიფოსფატის (ადფ) და კოლაგენის შეყვანით გამოწვეული თრომბოციტების აგრეგაციული აქტივობის მნიშვნელოვანი გაძლიერება, რაც შესაძლოა ხელს უწყობს დიაბეტის დროს კოგნიტური დეფიციტის განვითარებას. პირაცეტამის და აცეტილ-სალიცილის მუავის ერთდროული გამოყენება ხასიათდება გამოკვეთილი ანტიამნესტიური პოტენციალით – ადრეული (ალდეგიდფენილ-ჰიდრაზონის - აფჰ) და დაგვიანებული (კეტონფენილჰიდრაზონის - კფჰ) 21,7% ($p<0,05$) და 23,8% ($p<0,01$) ცილოვანი მოლეკულების დესტრუქციის მარკერების შემცირებით. პრეპარატების ზემოაღნიშნული კომბინაცია აქტიურობის ხარისხით ბევრად აღემატება პირაცეტამის ჯგუფში დაფიქსირებულ

კფჰ მონაცემებს (15%-ით, $p<0,05$). NO_2^-/NO_3^- , ასევე მცირდებოდა 30,3% ($p<0,05$) ალოქსანური დიაბეტით ვირთავებთან შედარებით. აღინიშნებოდა, აგრეთვე, მნიშვნელოვანი ანტიაგრეგაციული ეფექტი – თრომბოციტების კოლაგენ-ინდუცირებული აგრეგაციის ხარისხი 56,8%-ით ($p<0,01$) მცირდებოდა, ხოლო ადფ (5 მკმოლ/ლ-ინდუცირებული) – 31,7%, ადფ (20 მკმოლ/ლ-ინდუცირებული) 47,3% შედარებით ჰიპერგლიკემიით ცხოველებთან. სავარაუდოა, რომ პირაცეტამის ნოტროპული აქტივობის ზემოაღნიშნული გამოკვეთილი მატება დაკავშირებულია აცეტილსალიცილის მუავას თვისებასთან გააუმჯობესოს მიკროცირკულაცია თავის ტვინის იშემიურ მონაკვეთში და, აგრეთვე, მის ნეიროპროტექტორულ პოტენციალთან.

PANCREATIC CELL PROTEOME - QUALITATIVE CHARACTERIZATION AND FUNCTION

Modebadze I., Rukhadze M., Bakuradze E., Dzidziguri D.

Faculty of exact and natural sciences, Iv. Javakishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

The physiological regeneration is the basis for renewal of tissues and organs in the body. In the case of damage or loss of a body part, a partial or full restoration is provided by reparative regeneration [18]. It is known that almost all organs of mammals have the ability to regenerate, to identify general patterns of recovery processes most of the studies are carried out on experimental models of rodents. Regeneration is started with cell proliferation, which is initiated by a mitogenic or growth factors. Factors are recognized by receptors after they are released into the extracellular space. The activation of transcription factors and various genes cascade within cell is caused by the ligand - receptor signal transduction [5].

The contribution of specific processes of histogenesis (proliferation, hypertrophy, polyploidy) in regeneration of various organs is different, which is caused by functional adaptation of cells and genetically determined mechanisms. Consequently, regeneration ability of variety of organs is different. For example, the pancreas, which is the unique organ, which participates in the digestion process and at the same time serves as endocrine gland, is characterized by low renewal ability compared to other parenchymatous organs (liver) [4,6]. Proliferation potential of all cells (both islands, as well as acinar) is not enough for full restoration of the organ in case of diabetes type 1. The growth of organ in embryogenesis is achieved

through the proliferation of progenitor cells and through their divergent differentiation to respective cell lines [15].

Cell proliferation in adults is limited due to the high specialization of cells and physiological regeneration is achieved mainly through renewal of subcellular organelles. Specialized cells are known to retain their ability of proliferation and begin to divide in response to stimuli. In particular the proliferative activity of pancreas acinar cells or island is increased a little but a leading role is assigned to regenerative hypertrophy in response to injury or resection of the organ.

It should be noted that in addition to surgical and pharmacologic therapy of different pancreatic pathologies, activation of protective mechanisms through the growth factors is used [3, 8]. The knowledge of subcellular mechanisms, among which an important role is assigned to specific inhibitors of cell proliferation is particularly important. Therefore the study of endogenous factors regulating growth of pancreatic cells seems to be very interesting. The thermostable protein complex (TPC) from the adult white rat pancreas was obtained and partially characterized by us. The pancreatic TPC through inhibition of transcription decreases cell mitotic activity of homo or heterotypic cells in growing rats [1, 13].

Determination of functions of proteins and other polymeric macromolecular complexes or cell proteome is the subject of intensive research and contribution of proteomic achievements in this process is very high [7, 12, 16]. It was found for example: the role of polyfunctional macromolecular protein complexes in the biosynthesis of fatty acids, erythrocyte membrane proteins macromolecular complexes that are involved in exchange of CO_2/O_2 and etc. [11]. Thus, in order to determine general patterns of action of the protein complexes described by us is necessary to study not only the quantity and nature of its components, but also its participation in reparative regeneration of the pancreas.

Material and methods. Experiments were carried out on the adult (150-170g) and growing (8-10 g) white rats. The thermostable protein complexes was obtained by alcohol extraction from normal adult pancreas [13]. Chromatography of hydrophobic interaction and gel electrophoresis assay were used for comparative analysis of complex components [17]. Transcriptional activity of the tissues were evaluated

by the test-system of the isolated nuclei [10]. 50% resection of pancreas was used as a model of regenerative tissue [2]. The mitotic index and number of ki67 positive cells were determined for estimation of proliferative activity. Pancreatic tissue was fixed in 4% paraformaldehyde solution prepared in 0.1M phosphate buffered saline pH7.4. The samples were embedded in paraffin, sectioned using a microtome and stained with H&E and with antibodies against Ki 67. Tissue samples were studied under the Light microscope.

Determination of mitotic index. 1mg/kg of colchicines was introduced into the animals of intact and test groups for determination of colchicine mitotic index. 5000 cells per sample were counted and number of mitotic figures per 1000 cells (%) determined mitotic index.

Immunohistochemical analyses. Blocking of endogenous peroxidase with 3% hydrogen peroxide was performed on dewaxed and rehydrated slides for 10 minutes. Heat induced epitope retrieval in citrate buffer pH6 was used for 15 minutes to unmask Ki67 epitope. Incubation with ki67 primary antibody, clone SP6 from Abcam, for two hour (dilution 1:50) proceeded with the application of biotinized secondary antibodies (Abcam). Extravidin peroxidase was added to slices and visualization was performed with 3,3'-diaminobenzidine as chromogen. It were counted 5000 cells per sample and ki67 positive cells were determined per 1000 cells (%).

Results and their discussion. Modern technologies (proteomics) allows to study not only individual protein molecules within living cells, but also to understand their interaction and to reveal previously unknown function. For example, it is shown that some of the growth factors are multifunctional proteins and in some cases, their biological effects are achieved with combination to other protein complexes. Such thermostable protein complexes are identified and extracted from various cells of white adult rats [10, 13]. It has been shown that complexes inhibit mitotic activity of cells in growing rats [1, 14]. Beside the colchicine mitotic index, we have used immunohistochemical staining with anti-ki67 antibodies for estimation of proliferative activity. It was found that in response to the inhibitory effect of pancreatic TPC, the quantity of Ki-67 positive cells was increased approximately by 200% compared with control group in growing rats (7 days) (Fig. 1 and 2).

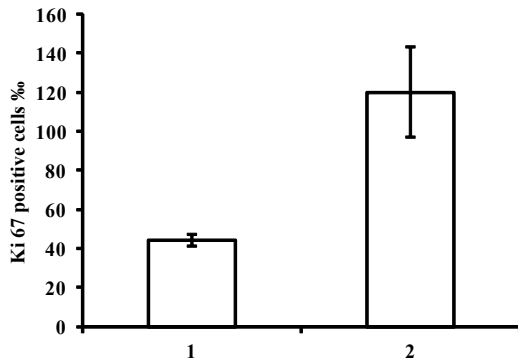


Fig. 1. The influence of pancreatic TPC on quantity of ki 67 positive cells in pancreas of growing rat. 1 - control group; 2 - experiment

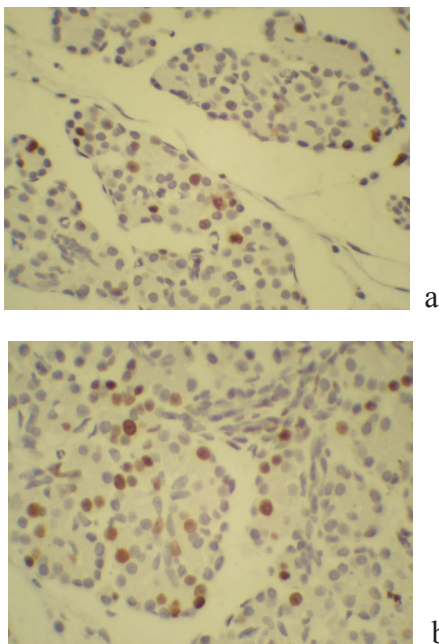


Fig. 2. Ki 67 immunostaining of growing rat pancreas (40X10). a - control group; b - experiment (after injection of pancreatic TPC. Brown nuclei indicate ki 67 positive cells)

Increased number of cells in the cell cycle within 3 hours after the TPC injection can not be achieved only by arrest of cells in interphase. We can assume that there is a rapid introduction of new populations of cells into the cell cycle, which can be considered as response reaction to the inhibitory impact of TPC.

As we mentioned above the components of pancreatic TPC through inhibition of transcription decreases cell mitotic activity of homo or heterotypic cells in growing rats, which indicates that the effect of TPC is not tissue specific [1,14]. At the same time there is no evidence about the influence of TPC on cells of adult organism. Therefore we used the method of isolated nuclei for estimation of RNA synthesis in adult rat

pancreas and liver cells after the influence of TPC. For this purpose, adult rats were injected with pancreatic TPC (200 γ) intraperitoneally and three hours later were decapitated under ether anesthesia. It was shown that the effect of TPC on transcriptional activity occurs only in homotypic cells, which indicates, that TPC is characterized with tissue specificity, which manifested only against terminally differentiated cells (Fig. 3). It is not known endogenous protein complex is involved in pancreas regeneration or not.

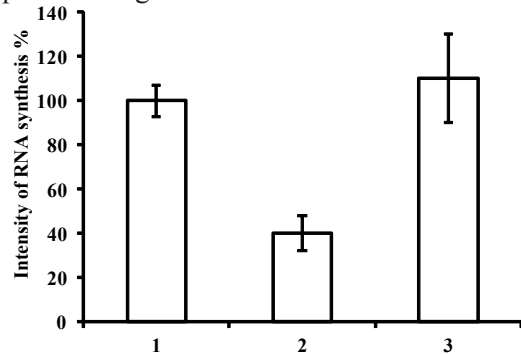


Fig. 3. Effect of pancreatic TPC on the transcriptional activity of homo- (2) or heterotypic (3) cells in adult rats. 1 - control group; 2 - experiment (pancreas cells); 3 - experiment (liver cells)

At the next stage of our research we studied the effect of endogenous protein complex on adult rat pancreatic regeneration. It is known that the maximum value of the proliferative activity occurs within a week after the pancreas resection. Increasing of replication activity is observed at the 2nd and 5th day [19]. Therefore, the first of all we have studied the changes of proliferative activity of pancreatic parenchymal cells within seven days after the pancreas resection.

We have shown, that the first mitosis are occurred 24 hours after the resection in the remaining pancreatic tissue. Later the proliferation activity is increased and reaches a peak twice at the 3rd and 7th day (Fig. 4).

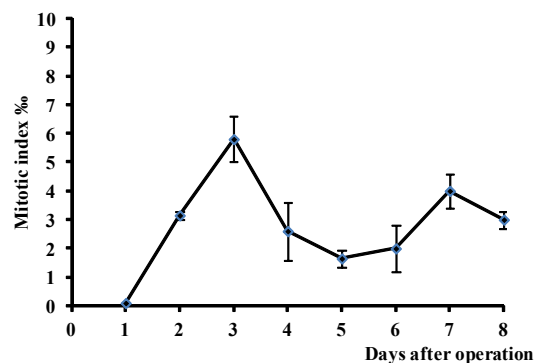


Fig. 4. The mitotic activity of cells in the adult rat pancreas after resection

Figure shows clearly that the maximum value of mitotic index is observed at the 3rd day after the resection. Therefore in order to determine the participation of TPC in pancreas regeneration we injected TPC intraperitoneally precisely at this term (at the 3rd day after the resection). Changes of mitotic index was evaluated in comparison with the control after 3 hours from injection. It was found that TPC inhibits mitotic activity of the regenerating pancreatic cells. Mitotic index decreased by about 50% after the injection of TPC (Fig. 5). Mitotic figures at the 3rd day after the resection in the regenerating pancreas are presented at the next figure (Fig. 6).

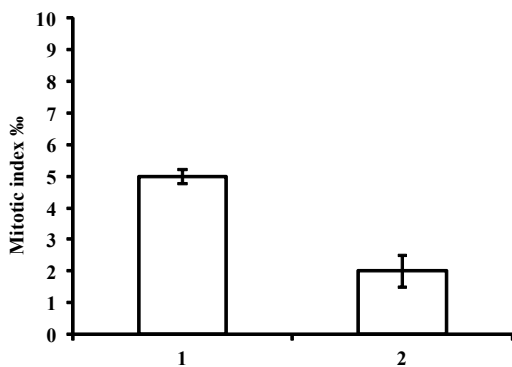


Fig. 5. The influence of the pancreatic TPC on proliferative activity of regenerative pancreatic cells. 1 – control group (pancreatectomysed rats); 2 – experiment (pancreatectomysed rats intraperitoneally injected pancreatic TPC at the 3rd day after resection)

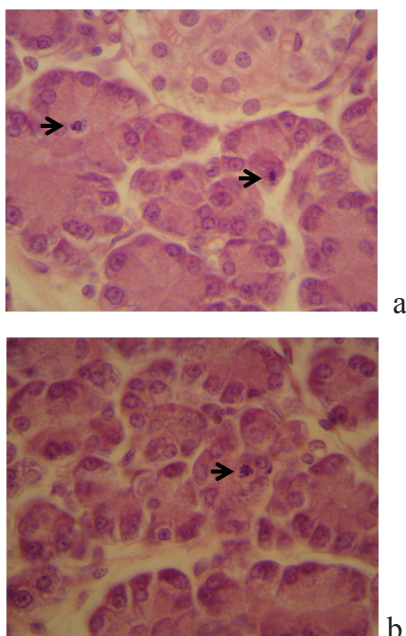


Fig. 6. Mitotic figures (arrows) in pancreas of adult rat (stain –H&E, 90x10)

On the bases of results we can conclude that the pancreatic TPC obtained from adult white rats have an ability to inhibit renewal processes in homotypic tissue.

For qualitative characterization of components of TPC we have used chromatography of hydrophobic interaction. It was found that components of pancreatic TPC have significantly different column retention time (size of column 100x2mm). In particular TPC of rat pancreas contains two qualitatively different groups of proteins differing by column retention time. The column retention time of the I group of proteins is 5-6 min., which represents proteins with hydrophilic feature. The second group of proteins (column at retention time 20 min) is revealed approximately 15 minutes later, which indicates the existence of hydrophobic compounds (Fig. 7).

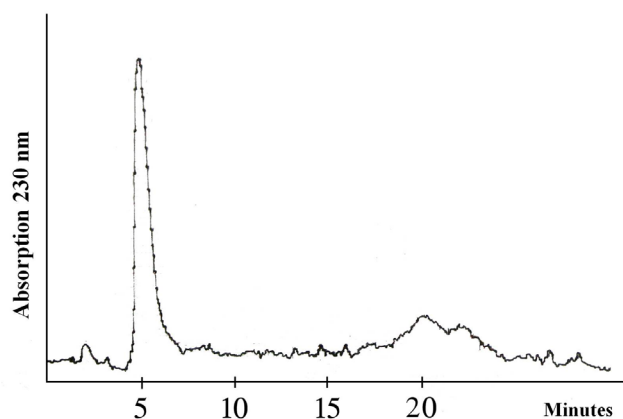


Fig. 7. Chromatogram of pancreatic TPC

Previously, the presence of the same fractions in the TPC from the rat heart, kidney, as well as bacteria (*Archebacter Oxydans*) was shown by this method and the same column [9].

For comparative analysis of TPC compounds, native page gel electrophoreses (gradient gel - 10-25%) was performed. For this purpose together with pancreatic TPC we used already known TPC from rat heart and kidney. It was found that pancreatic TPC like protein complexes from heart and kidney, contains two fractions of proteins with different molecular mass: 12-14 and 40-60 kD (Fig. 8). Figure shows that low molecular weight components are particularly identical in all three sample. However, we should be noted about the slight difference between them (Fig. 8).

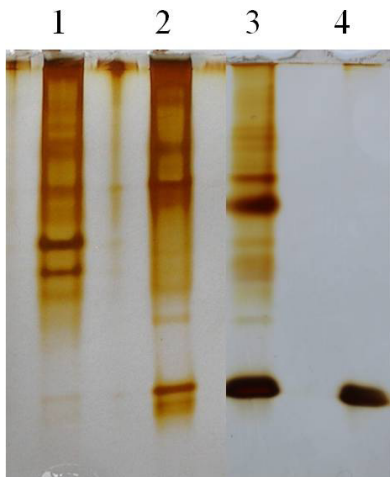


Fig. 8. Electrophorogram of TPC from different organ of white rat. 1 – Heart TPC; 2 – Brain TPC; 3 – Pancreatic TPC; 4 – Low fraction of pancreatic TPC

Previously we have shown that hydrophylic component of the complex, corresponds to the fraction of gel electrophoresis with molecular mass 12-14 kD and hydrophobic component of TPC to the fraction with molecular weight 40-60 kD respectively [13].

On the next stage we have cut out part of the gel containing the low-molecular component of pancreatic TPC, and have performed gel electrophoresis (native page) for obtained sample. It was established that electrophoretic movement of the obtained compound (molecular weight 12 to 14 kD), does not change, which indicates that it maintains its native structure (Fig. 8).

At present, the development of relative proteomics allows us to determine the identity of the protein consisting in such complexes. Identification of this characteristic is the aim of further studies.

REFERENCES

1. ი. მოდუბაძე, გ. მოსიძე, ნ. კიკნაძე, დ. ძიძიგური. ვირთაგვას კუჭქვეშა ჯირკვლის უჯრედების ზრდის მარეგულირებელი ენდოგენური ფაქტორის გამოყოფა და დასახსიათება. სამედიცინო ჟურნალი, სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი, სამედიცინო ინსტიტუტი "ქუთაისი" 2010; 1(2): 25-29.
2. Ackermann Misfeldt A., Costa R.H., Gannon M. β -cell proliferation, but not neogenesis following 60% partial pancreatectomy in impaired in the absence of Fox M1. Diabetes. 2008; 57:3069-3077.

3. Aram F. Hezel, Alec C. Kimmelman, Ben Z. Stanger, Nabeel Bardeesy, and Ronald A. DePinho. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. Genes & Dev. 2006; 20:1218-1249.
4. Baddour Joëlle A., Konstantinos Sousounis, Panagiotis A. Tsonis. Organ repair and regeneration: An overview. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews 2012; 96(1):1-29.
5. Cheng-Ming Chuong, Valerie A. Randall, Randall B. Widelitz, Ping Wu, Ting-Xin Jiang. Physiological Regeneration of Skin Appendages and Implications for Regenerative Medicine. Physiology 2012; 27: 61-72.
6. Cristi L. Stoick-Cooper, Randall T. Moon, Gilbert Weidinger. Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine. Genes & Dev. 2007; 21:1292-1315.
7. Dai S, Chen T, Chong K, Xue Y, Liu S, Wang T. Proteomics identification of differentially expressed proteins associated with pollen germination and tube growth reveals characteristics of germinated *Oryza sativa* pollen. Mol Cell Proteomics. 2007; 6(2):207-30.
8. Donghui Li, Keping Xie, Robert Wolff, James L Abbruzzese. Pancreatic cancer. The lancet. 2004; 363:1049-1057.
9. Dzidziguri D., M. Rukhadze, E. Bakuradze, I. Modebadze, I. Gorozia, V. Abashidze. The comparative study of endogenous growth inhibiting factors of pro- and eukaryotic cells. Faseb 2009; New Orleans, 23(8.1):LB540.
10. Dzidziguri DV, Chigogidze TG, Managadze LG, Aslamazishvili TT, Kerkendzhia SM. Kidney protein complexes that inhibit gene expression in the nuclei of homotypic cells. Georgian Med News. 2007; (143):50-3.
11. Ge L.Q., Cheng Y., Wu J.C., Jahn G.C. Proteomic analysis of insecticide triazophos-induced mating-responsive proteins of *Nilaparvata lugens* Stal (Hemiptera: Delphacidae), J. Proteome Res. 2011; 10(10): 4597-612.
12. Ghafouri B, Persson HL, Tagesson C. Intriguing bronchoalveolar lavage proteome in a case of pulmonary langerhans cell histiocytosis. Am J Case Rep. 2013; 14:129-33.
13. Giorgobiani N, Dzidziguri D, Rukhadze M, Rusishvili L, and Tumanishvili G Possible role of endogenous growth inhibitors in regeneration of organs: searching for new approaches. cel biol intern. 2005; 29(12):1047-1049.
14. Giorgobiani NM, Dzidziguri DV, Rusishvili LP, Giorgobiani EM, Chkhobadze MR, Tumanishvili GD.

Investigation of properties of the thermostable protein complex obtained from the myocardium left ventricles of adult white rats. *Tsitologia* 2006; 48(5):443-9.

15. Hosoya Masaki, Yuya Kunisada, Akira Kurisaki, Makoto Asashima. Induction of differentiation of undifferentiated cells into pancreatic b-cells in vertebrates. *Int. J. Dev. Biol.* 2012; 56: 313-323.

16. Ma D, Cao W, Kapur A, Felder M, Scarlett CO, Patankar MS, Li L. Differential expression of proteins in naïve and IL-2 stimulated primary human NK cells identified by global proteomic analysis. *J Proteomics.* 2013; (13): 1874-3919.

17. Rukhadze MD, Dzidziguri DV, Giorgobiani NM, Kerkenjia SM. The study of growth inhibitive protein factor by various mode of HPLC and estimation of its binding with drugs. *Biomed Chromatogr.* 2005; 19(1):36-42.

18. Smith J., James L. Olds. Models and Mechanisms of Regenerative Biology Across Phylogeny: Introduction to a Virtual Symposium in The Biological Bulletin. *Biol. Bull.* 2011; 221(1):3-5.

19. Wan-Chun Li, J. Michael Rukstalis, Wataru Nishimura, Vaja Tchipashvili, Joel F. Habener, Arun Sharma, Susan Bonner-Weir. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats. *J Cell Sci.* 2010; 123(16): 2792-2802.

SUMMARY

PANCREATIC CELL PROTEOME - QUALITATIVE CHARACTERIZATION AND FUNCTION

Modebadze I., Rukhadze M., Bakuradze E., Dzidziguri D.

Faculty of exact and natural sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

The macromolecular protein complex form adult white rat pancreas has been obtained and partially characterized. The most important distinguishing characteristics of the complex is the thermostability of its components. Using polyacrylamid gel by electrophoresis and chromatography of hydrophobic interaction has been established, that the components with relatively high (45-60 kD) molecular weight, are hydrophobic, while the low molecular weight components (11-12 kD) corresponds to hy-

drophilic proteins according to its column retention time. Participation of TPC in the regulation of the homotypic cell growth was determined. It is shown that the pancreatic TPC through inhibition of transcription decreases cell mitotic activity in growing rats. It is also shown that this complex is involved in pancreas regeneration processes. On the basis of the qualitative characteristics and cell growth regulatory function of this macromolecular protein complex described by us, it can be considered as a pancreatic cell proteome.

Keywords: rat pancreas, regeneration, proteome.

РЕЗЮМЕ

КЛЕТОЧНАЯ ПРОТЕОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – КАЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИЯ

Модебадзе И.Р., Рухадзе М.Д., Бакурадзе Э.Д., Дзидзигури Д.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет точных и естественных наук, Тбилиси, Грузия

Из клеток поджелудочной железы белых половозрелых крыс выделен и частично охарактеризован макромолекулярный комплекс белков. Отличительным свойством упомянутого комплекса является термостабильность составляющих его белков. В полиакриламидном геле методами электрофореза и хроматографии гидрофобного взаимодействия установлено, что сравнительно высокомолекулярные белки (45-60 кД) комплекса являются гидрофобными белками, тогда как низкомолекулярные компоненты (11-12 кД) проявляют гидрофильные свойства. Установлено, что термостабильный комплекс белков участвует в регуляции роста клеток. Путем подавления транскрипционной активности комплекс белков вызывает понижение митотической активности гомотипных клеток. Также показано участие комплекса в процессе репаративной регенерации поджелудочной железы. Описанные нами качественные показатели и функция белкового комплекса дает право рассматривать его как клеточную протеому поджелудочной железы.

რეზიუმე

პანკრეასის უჯრედული პროტეომა - თვისობრივი დახასიათება და ფუნქცია

ი. მოღებაძე, მ. რუხაძე, ე. ბაკურაძე, დ. ძიძიგური

ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ზრდასრული თეთრი ვირთაგვას კუჭკვეშა ჯირკვლის უჯრედებიდან გამოყოფილი და ნაწილობრივ დახასიათებულია ცილების მაკრომოლეკულური კომპლექსი. აღნიშნული კომპლექსის მნიშვნელოვანი განმასხვავებელი მახასიათებელი არის მასში შემავალი ცილების თერმოსტაბილურობა. პოლიაკრილამიდის გელში ელექტროფორეზის და ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ქრომატოგრაფიის მეთოდებით დადგენილი

იქნა, რომ კომპლექსის შედარებით მაღალ-მოლეკულური კომპონენტები (45-60 კდ) ჰიდროფობური ბუნების ცილებია, მაშინ როცა დაბალმოლეკულური კომპონენტები (11-12 კდ) სვეტზე შეკავების დროის მიხედვით ჰიდროფილურ ნაერთებს განეკუთვნებიან. დადგინდა თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსის ჰომოტიპური უჯრედების ზრდის რეგულაციაში მონაწილეობა. ნაჩვენებია, რომ პანკრეასის თერმოსტაბილური ცილების კომპლექსი ტრანსკრიპციის ინჰიბირების გზით მზარდი ქსოვილის უჯრედების მიტოზური აქტიურობის დათრგუნვას განაპირობებს. ნაჩვენებია ასევე აღნიშნული კომპლექსის ჩართულობა პანკრეასის რეპარაციულ რეგენერაციაში. მაკრომოლეკულური კომპლექსის ჩვენს მიერ აღწერილი თვისობრივი მახასიათებლების და უჯრედების ზრდის მარეგულირებელი ფუნქციის საფუძველზე, ის შესაძლებელია განვიხილოთ, როგორც პანკრეასის უჯრედული პროტეომა.

СТРЕСС, ТРЕВОГА, ДЕПРЕССИЯ И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Мехтиеv Т.В.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Сахарный диабет (СД), являясь серьезной социальной проблемой, имея кумулятивный характер и хроническое течение, приводит к многочисленным осложнениям [1]. Возникающая при этой болезни гипергликемия, а также повторяющиеся гипогликемические состояния, негативно влияют на центральную нервную систему, формируя состояние стресса, тревоги и депрессии [4]. Считается, что для половой активности, наряду с гормональным контролем, необходимы адекватные психоэмоциональные реакции. Следовательно стресс, тревога и депрессия не только препятствуют нормальной эрекции, но и приводят к эректильной дисфункции (ЭД), одному из наиболее часто встречающихся осложнений у больных СД. Нарушения в психо-

эмоциональной сфере обнаруживаются у больных СД в 3-4 раза чаще по сравнению с общей популяцией [5,6]. В обеих клинических формах СД встречаются все клинические варианты депрессии, и, в большинстве случаев, они сопровождаются ЭД. СД является фактором риска для развития ЭД [3], особенно, по мере увеличения срока давности заболевания.

Целью настоящего исследования явилось определение роли стресса, тревоги и депрессии в развитии эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом, а также взаимосвязи между длительностью диабета и отдельными клиническими формами ЭД.

Материал и методы. В исследование были включены 293 мужчин, больных СД, проживающих в Шеки-Закавказском и Балакан-Габалинском регионах Азербайджана. Возраст больных варьировал в пределах от 17 до 60 лет (средний возраст больных – 51,7±8,5). Длительность анамнеза СД колебалась в пределах от 6 месяцев до 30 лет (средняя продолжительность заболевания – 17,4±17,5 лет).

В исследовании были использованы индивидуальные медицинские карты, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и применяемые в клиничко-эпидемиологических исследованиях [6]. Для выявления относительного стресса, больной в соответствии с индивидуальной картой отвечал на 7 вопросов; оценка 1-2 балла расценивалась как высокий уровень стресса, 2-3 балла – средний уровень, а 3-4 балла – низкий уровень стресса. Для выявления у больных состояния тревоги и депрессии была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии [10]. Результат 0-7 баллов по этой шкале тревоги и депрессии расценивался как нормальное состояние, 8-10 баллов – субклиническое состояние, 11 и более баллов – наличие клинических признаков тревоги и депрессии. С целью оценки эректильной функции больных был применен международный индекс эректильной функции (МИЭФ). 26 баллов по МИЭФ принималось за нормальное состояние эректильной функции, 18-25 баллов – за легкую форму ЭД, 11-17 баллов – за средне-тяжелую и среднюю степень ЭД, а 0-10 баллов – за тяжелую форму ЭД [9].

Для диагностики ЭД больные были обследованы рутинными (анамнез, общий осмотр, клинические и биохимические анализы) и специальными (фармакодоплерография) методами исследования, включая консультации эндокринолога, офтальмолога и психиатра. Состояние эрекции оценивалось по таблице, предложенной Juneman К. и соавт. [7]. С целью определения состояния компенсации у больных СД изучался уровень гликогемоглобина в крови; для выявления диабетической нейропатии определялась вибрационная, температурная и тактильная чувствительность.

Критериями исключения больных из исследования являлись психические расстройства неаффективного генеза, в том числе, органические и симптоматические расстройства, шизофрения, бредовые расстройства, а также психические отклонения, связанные с приемом психоактивных

веществ. Статистическая обработка цифровых данных проводилась с использованием χ^2 -критерия Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Обследование 293 больных сахарным диабетом мужского пола проведено с учетом мультифакторной природы возникновения ЭД у них. Анализ клинического материала показал: при исследовании этиологии и патогенеза ЭД выявлено, что, по результатам опросника МИЭФ, из 293 больных СД у 89 (30,4%) выявлена органическая ЭД, 94 (32,1%) – психогенная ЭД, 110 (37,5%) больных – смешанная ЭД (рис.), у 215 (73,4%) отмечалась длительная ЭД. При изучении уровня стресса у 59 (20,1%) пациентов отмечен стресс низкого уровня, у 121 (41,3%) – среднего уровня, а у 113 (38,6%) – высокого уровня.

Согласно данным шкалы тревоги и депрессии, у 94 (32,1%) больных из 293 тревога и депрессия сопровождалась четкими клиническими признаками, у 110 (37,5%) больных – субклиническими признаками, а в 89 (30,4%) случаях четких депрессивных состояний не выявлено. У больных с органической формой ЭД наблюдалась тяжелая степень нарушения эректильной функции, у больных со смешанной ЭД – средне-тяжелая и средняя степень, а у больных с психогенной ЭД – отмечалась легкая степень нарушения эректильной дисфункции.

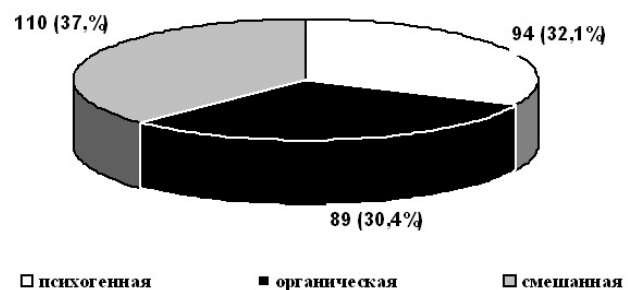


Рис. Распределение больных в зависимости от вида эректильной дисфункции

Параллельно с увеличением срока давности СД, возрастала и частота встречаемости ЭД органического генеза. Из таблицы 1 видно, что по мере увеличения срока давности сахарного диабета число больных страдающих ЭД различной этиологии, и, в особенности, число больных ЭД органического и смешанного генеза возрастает с проявлением прямой устойчивой корреляции ($\chi^2=31,02$; $p<0,001$).

У 27 (9,2±1,7%) обследованных из 142 со сроком давности СД более 5 лет отмечена органическая ЭД, у 51 (17,4± 2,2%) – смешанная ЭД (как органическая, так и психогенная), у 64 (21,8±2,4%) – психогенная ЭД. Приведенные в таблице данные подтверждают, что у больных с небольшим сроком давности диабета, наиболее встречаемой является психогенная ЭД - в 2 раза чаще (таблица 1).

У 27 (9,2±3,7%) больных из 77 при СД со сроком давности 6 - 10 лет наблюдалась органическая форма ЭД, у 29 (9,9±1,7) больных – смешанная ЭД,

у 21 (7,2±1,5%) – психогенная ЭД. Следовательно, у больных СД со сроком давности до 10 лет преобладает смешанная форма ЭД.

У 35 (11,9±1,9%) больных из 74 при сроке давности СД более 10 лет выявлена органическая ЭД, у 30 (10,2±1,8%) больных – смешанная форма ЭД, а у 9 больных (3,1±1,0) – психогенная форма ЭД. У больных со сроком давности СД более 10 лет органическая и смешанная формы ЭД в несколько раз превышают число больных с психогенной формой ЭД ($\chi^2=31,02$; $p<0,001$).

Таблица 1. Частота встречаемости форм эректильной дисфункции в зависимости от срока давности сахарного диабета

Этиопатогенез ЭД	Срок давности СД (год)					
	до 5-и лет (n=142)		6-10 лет (n=77)		более 10-и лет (n=74)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
органическая	27	9,2±1,7	27	9,2±3,7	35	11,9±1,9
смешанная	51	17,4±2,2	29	9,9±1,7	30	10,2±1,8
психогенная	64	21,8±2,4	21	7,2±1,5	9	3,1±1,0

$$\chi^2=31,02; p<0,001$$

Таблица 2. Клинические особенности СД

Осложнения диабета и сопутствующие заболевания	Больные с депрессией n=94	Больные без депрессии n=199
I тип СД	38 (40,4%)	74 (37,2%)
II тип СД	56 (59,6%)	125 (62,8%)
Глюкоза, mmol/l	>8,9	>7
Кетоацидоз (на основе анамнеза и по сведениям амбулаторной карты)	18 (19,2%)	11 (5,5%)
Гипогликемия (на основе анамнеза и по сведениям амбулаторной карты)	28 (29,8%)	7 (3,5%)
Диабетическая полинейропатия	57 (60,6%)	120 (60,3%)
Диабетическая ангиопатия нижних конечностей или синдром «диабетической стопы» (I ⁰ -V ⁰)	58 (61,7%)	119 (59,8%)
Диабетическая нефропатия (I ⁰ -V ⁰)	43 (45,8%)	89 (44,7%)
Диабетическая ретинопатия (I ⁰ -III ⁰)	42 (44,7%)	90 (45,2%)
ИБС	31 (33%)	63 (31,7%)
Артериальная гипертензия	57 (60,6%)	121 (60,8%)

При исследовании взаимосвязи тяжести сахарного диабета с развитием ЭД выявлено, что при диспансерном наблюдении число больных СД в стадии декомпенсации составило 259 (88,4%) лиц, у 94 (32,1%) из них отмечалась депрессия. Диабетическая декомпенсация (HbA1c>6,5) приводит к развитию осложнений диабета: диабетической макро- и микроангиопатий, диабетической нейропатии и энцефалопатии. Заболевания, сопровождающие диабет или его

осложнения, служат фоном для развития ЭД. Часто, в связи со стационарным длительным сроком лечения больного по поводу осложнений СД, формируется симптом «нетренировки», в результате чего развивается психогенная ЭД и состояние «дезактуализации» [2].

Немаловажное значение имеет психологическая сторона взаимоотношений партнеров. Так, у некоторых больных СД неадекватное отношение

к ним женщин - осуждение за импотенцию, приводит к формированию у них симптома коитофобии или «невроза ожидания неудачи». Многие исследования показывают, что, несмотря на развитие диабетической макро- и микроангиопатии у мужчин с СД, взаимное уважение и любовь между супругами обеспечивают сохранение эректильной функции [2].

Среди больных, находящихся в состоянии депрессии, у 57 (60,6%) пациентов развилась диабетическая полинейропатия, 58 (61,7%) – диабетическая ангиопатия нижних конечностей или синдром «диабетической стопы», 43 (45,8%) - диабетическая нефропатия (I-V0), 42 (44,7%) пациентов – диабетическая ретинопатия. У 31 (33%) больного с депрессией наблюдалась ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 57 (60,6%) – артериальная гипертензия (таблица 2).

Медикаментозное лечение депрессии и осложненный диабета (антибиотики, сердечные гликозиды, церукал, антидепрессанты и транквилизаторы) способствовало развитию ЭД. Некоторые авторы описывают высокую половую активность (гиперсексуальность) при депрессии [10], что не подтвердилось в нашем исследовании.

Выводы:

1. У больных сахарным диабетом I и II типа состояния тревоги и депрессии были выявлены в 32,1% случаев и все сопровождалось ЭД.
2. В состоянии декомпенсации сахарного диабета проявление тревоги, депрессии и эректильной дисфункции наблюдались более часто, чем в состоянии длительной компенсации.
3. Между увеличением срока давности заболевания СД и частотой встречаемости органической и смешанной форм ЭД выявлена прямая корреляционная зависимость, а между увеличением срока давности СД и частотой встречаемости психогенной формой ЭД – обратная зависимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 183-208.
2. Козлов Г.И. Слонимский Б.Ю. Половые расстройства у мужчин при сахарном диабете (лекция). Проблемы эндокринологии 1995; 5: 25-27.

3. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. 2-е изд., перераб. и доп. М: Медицинское информационное агентство; 2008: 240.
4. Психиатрия: национальное руководство. Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 310-315.
5. Суркова Е.В. Значение некоторых психологических факторов в контроле и лечении сахарного диабета. Проблемы эндокринологии 2004; 1: 44-47.
6. Суркова Е.В., Дробижев М.Ю., Мельников М.И. и др. Сахарный диабет и сопутствующие депрессии. Проблемы эндокринологии 2003; 6: 11-16.
7. Junemann K.P., Siegsmond M., Rassweiler J. et al. Calculation of the resistance index for differential diagnosis of vascular and non-vascular impotence. Research 1990; 2: 207.
8. Mathew R.J., Weinman M.L. Sexual dysfunctions in depression. Archives of Behaviour 1982; 11(4): 323-328.
9. Rosen R., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49: 822-830.
10. Zigmond A., Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67: 361-370.

SUMMARY

STRESS, ANXIETY, DEPRESSION AND ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Mehtiyev T.

Azerbaijan Medical University, Baku.

It was studied the erectile dysfunction (ED), the severity of depression and stress in patients with diabetes mellitus (DM) in the stage of compensation and decompensation, also investigated the relationship between the duration of the disease and the clinical manifestation of the various forms of ED. On a material of 293 male patients aged 17-60 years. The duration of diabetes ranged from 6 months to 30 years (at average - 17,4±17,5 years). Performed routine and special methods of investigation (pharmacodopplerography), also fixed psychogenic, organic and mixed forms of erectile dysfunction in correlation with the clinical form of the current CD according International index of Erectile func-

tion (EF) and the tables of Juneman et al. Found that in patients with type I and II diabetes anxiety and depression were found in 32.1 % of cases, and were accompanied by ED. In the state of decompensation of diabetes mellitus manifestation of anxiety, depression and erectile dysfunction were observed more often than in a state of long-term compensation. Between the increase in the period of limitation of the DM and the incidence of organic and mixed forms of ED there is a direct correlation, and between the increase of diabetes duration and the frequency of occurrence of psychogenic form of erectile dysfunction - inversely relationship.

Keywords: diabetes mellitus, erectile function, stress, depression, .

РЕЗЮМЕ

СТРЕСС, ТРЕВОГА, ДЕПРЕССИЯ И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Мехтиев Т.В.

*Азербайджанский медицинский университет,
Баку, Азербайджан*

Изучены эректильная дисфункция (ЭД), выраженность депрессии и стресса у больных с сахарным диабетом (СД) в стадии компенсации и декомпенсации. Исследована взаимосвязь между длительностью заболевания и проявлением различных клинических форм ЭД.

На материале 293 пациентов мужчин в возрасте 17 - 60 лет и длительностью анамнеза СД от 6 месяцев до 30 лет (средняя продолжительность заболевания – $17,4 \pm 17,5$ лет) проведены рутинные и специальные методы исследования (фармакодоплерография), установлены психогенная, органическая и смешанные формы ЭД в корреляции с клинической формой течения СД по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ) и таблицам, предложенным Juneman K. и соавт. У больных I и II типа сахарным диабетом состояние тревоги и депрессии, выявленные в 32,1% случаев, сопровождалась ЭД.

В состоянии декомпенсации сахарного диабета проявления тревоги, депрессии и эректильной дисфункции наблюдались чаще, чем в состоянии

длительной компенсации. Между увеличением срока давности заболевания СД и частотой встречаемости органической и смешанной форм ЭД существует прямая корреляционная зависимость, а с частотой встречаемости психогенной формой ЭД – обратная зависимость.

რეზიუმე

სტრესი, შფოთვა, დეპრესია და ერექტილური დისფუნქცია შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა შორის

თ. მეჰტიევი

*აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ბაქო, აზერბაიჯანი*

შაქრიანი დიაბეტის კომპენსაციისა და დეკომპენსაციის სტადიებზე შესწავლილია ერექტილური დისფუნქცია (ედ), დეპრესიისა და სტრესის მდგომარეობათა გამოხატულება. გამოკვლეულია ურთიერთდაპირისმართებული დაავადების ხანგრძლივობასა და ედ სხვადასხვა კლინიკური ფორმის გამოვლინებას შორის. 17-60 წლის ასაკის 293 მამაკაცი, შაქრიანი დიაბეტის ანამნეზის ხანგრძლივობით 6 თვე - 30 წელი (საშუალო ხანგრძლივობა $17,4 \pm 17,5$ წელი), გამოკვლეულია რუტინული და სპეციალური (ფარმაკოდოპლეროგრაფია) მეთოდების გამოყენებით, დადგენილია ერექტილური დისფუნქციის ფსიქოგენური, ორგანული და შერეული ფორმები შაქრიანი დიაბეტის მიმდინარეობის კლინიკურ ფორმებთან კორელაციაში ერექტილური ფუნქციის საერთაშორისო ინდექსის და Juneman K. და თანაავტორების მიერ წარმოდგენილი ცხრილების მიხედვით. დადგენილია, რომ შაქრიანი დიაბეტის I და II ტიპის დროს შფოთვისა და დეპრესიის მდგომარეობა გამოვლინდა შემთხვევათა 32,1%, რომელთაც თან ახლდა ერექტილური დისფუნქცია. შაქრიანი დიაბეტის დეკომპენსირებული ფორმის დროს შფოთვის, დეპრესიის და ერექტილური დისფუნქციის გამოვლენა აღინიშნებოდა უფრო ხშირად, ვიდრე ხანგრძლივად კომპენსირებული ფორმის დროს. შაქრიანი დიაბეტის ხანგრძლივობის ზრდასა და ედ ორგანული და შერეული ფორმების სიხშირეს შორის გამოვლინდა პირდაპირი, ხოლო ედ ფსიქოგენური ფორმის სიხშირესთან - არაპირდაპირი კორელაცია.