

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 11 (224) Ноябрь 2013

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (224) 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, Нодар Гогебашвили, 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, Тинатин Чиковани, Рамаз Шенгелия

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),  
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),  
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

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

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

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial council**

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board**

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 5<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

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

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

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

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

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Chkhotua A., Gabunia P., Tataradze A., Nibladze N., Tsertsvadze T., Managadze L.</b> THE FIRST KIDNEY TRANSPLANT IN HIV INFECTED PATIENT IN GEORGIA.....	7
<b>Chkhotua A., Mshvildadze Sh., Managadze L.</b> TRANSPLANTING KIDNEYS WITH SMALL RENAL MASSES: A NEW SOURCE OF RENAL ALLOGRAFTS .....	11
<b>Imamverdiyev S., Huseynzada R.</b> EPIDEMIOLOGY OF UROLITHIASIS AMONG THE POPULATION OF BALAKAN REGION OF THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN .....	15
<b>Левандовский Р.А.</b> БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕЗЕКЦИОННЫХ ПРОТЕЗОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ .....	20
<b>Kudava Kh.</b> CLINICAL SPECIFICITIES OF TINEA CAPITIS IN GEORGIA POPULATION.....	26
<b>Кириченко Т.С., Коваль Т.И., Кайдашев И.П., Дубинская Г.М.</b> КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ASP299GLY ГЕНА TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 .....	30
<b>Кравчун Н.А., Ильина И.М., Парцхаладзе В.И., Гончарова О.А.</b> СТРУКТУРА ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.....	35
<b>Тесленко Ю.В.</b> ОПТИМИЗАЦИЯ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ.....	38
<b>Чирва О.В.</b> ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СОЧЕТАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИЦ ОРГАНИЗОВАННОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ .....	45
<b>Рябокоть Ю.Ю.</b> КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С.....	51
<b>Kokashvili T., Elbakidze T., Jaiani E., Janelidze N., Kamkamidze G., Whitehouse C., Huq A., Tediashvili M.</b> COMPARATIVE PHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF VIBRIO CHOLERAE ISOLATES COLLECTED FROM AQUATIC ENVIRONMENTS OF GEORGIA.....	55
<b>Mulkijanyan K., Novikova Zh., Sulakvelidze M., Getia M., Mshvildadze V., Dekanosidze G.</b> IVY WATER EXTRACTS AS GASTRIC ULCER PREVENTIVE AGENTS .....	63
<b>Chijavadze E., Chkhartishvili E., Babilodze M., Maglakelidze N., Nachkebia N.</b> INFLUENCE OF SERIAL ELECTRICAL STIMULATIONS OF PERIFORNICAL AND POSTERIOR HYPOTHALAMIC OREXIN-CONTAINING NEURONS ON REGULATION OF SLEEP HOMEOSTASIS AND SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE RECOVERY FROM EXPERIMENTAL COMATOSE STATE AND ANESTHESIA-INDUCED DEEP SLEEP .....	66

<b>Кипиани Нино В., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Наморадзе М.Ш.</b> ВАРИАНТЫ ИЗМЕНЕНИЙ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ И НЕОБХОДИМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ .....	72
<b>Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Рубанов К.Дж., Кирия Н.А., Лежава Т.А.</b> НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	77
<b>Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А., Николайшвили М.Н.</b> ВЫСШИЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЛА СЕМЯН РУТЫ ДУШИСТОЙ (Ruta graveolens) И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ .....	82
<b>Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Суладзе Т.Ш., Бакуридзе А.Дж., Вачнадзе В.Ю.</b> АЛКАЛОИДЫ, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ VINCA ROSEA L. ....	85

HAYKA

THE FIRST KIDNEY TRANSPLANT IN HIV INFECTED PATIENT IN GEORGIA

<sup>1</sup>Chkhotua A., <sup>2</sup>Gabunia P., <sup>1</sup>Tataradze A., <sup>1</sup>Nibladze N., <sup>2</sup>Tsertsvadze T., <sup>1</sup>Managadze L.

<sup>1</sup>National Center of Urology; <sup>2</sup>Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia

The advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly improved the life expectancy of HIV infected patients. The mortality from AIDS-related causes has decreased dramatically. However, it is known that 5% to 10% of HIV positive patients will develop HIV-associated nephropathy (HIVAN) and end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis treatment. It is known that ESRD significantly impacts the clinical course and health related quality of life of HIV-positive patients. HIVAN has become the third leading cause of ESRD among young African Americans in the United States [12,26].

Until recently, the kidney transplantation was considered as contraindication for these patients due to expected inferior patient and graft survival rates [22,24]. After the excellent results of HAART the kidney transplantation, once absolutely contraindicated, is now considered a treatment alternative for these patients [19].

In this paper we report the first case of successful living related kidney transplant in the HIV infected patient in Georgia. To our best knowledge, this is the first report of the successful kidney transplant in HIV positive patient in East Europe and former Soviet Union countries including the Central Asia. The case report is followed up with the short review of the existing literature.

**The case.** A 26-year-old, single, Caucasian, hemodialysis-dependent woman with ESRD was transferred to our center for renal transplantation in May 2013. The pre-operative screening test was positive for HIV. Most probably she contracted HIV in the former dialysis center from blood transfusion. Her medical history was notable for arterial hypertension treated with anti-hypertensive medications.

The hemodialysis was continued and the patient was referred to the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center for further evaluation and confirmation of HIV status. The respective specialists explained to the patient the reasons for offering the HIV test and the importance of knowing the results for correct clinical management before kidney transplantation. After

pretest counseling Serological ELISA test (Vironostica® Uniform II Ag/Ab BIOMÉRIEUX) was done. Patient serum was reactive on ELISA and for confirmation western blot test was done (2.2 Genelabs Diagnostics, Singapore). After confirmation of HIV status post-test counseling was done.

The baseline laboratory investigations showed the following results:

- CD4 absolute count was 547 mm<sup>3</sup> (BD Flow Cytometer FACSCalibur);
- Plasma HIV RNA was 181000cop/ml (COBAS TaqMan HIV-1 Test, v2.0);
- Test on abacavir hypersensitivity HLAB5701 was (-) negative
- Patient was negative for all STI, viral hepatitis, and Leishmania;
- Patient was immune for varicella zoster, measles, and rubella;
- Patient was positive for EBV IgG, HSV I type IgG, CMV IgG, and TOXO IgG;
- PPD was (-) negative;

At initial visit non-infectious co-morbidities were also assessed: body composition (body-mass index), CVD risk (Framingham score), hypertension, lipids (TC, HDL-c, LDL-c, TG), glucose, liver disease (ALT/AST, ALP, Bilirubin), neurocognitive impairments, and depression.

HAART was initiated on 08.04.2013 with: abacavir 300 mg BID (full dose) + lamivudine 25 mg QD (according to creatinine clearance) + efavirenz 600 mg QD (full dose). The patient was vaccinated against HAV and HBV infections.

Table shows the viral load and CD4 count of the patient through the HAART treatment. The kidney transplant operation was scheduled for July 2013. At this moment the patient did not have any HIV disease specific exclusion criteria and satisfied all HIV specific inclusion criteria except for one (undetectable HIV viraemia (<50 copies/ml) for at least 6 months) for kidney transplantation [9].

Table 1. The plasma HIV RNA and CD4 counts throughout the HAART treatment

Date	23.04.2013	22.05.2013	22.06.2013
Viral Load	704 cop/ml	638cop/ml	non detectable
CD4 count			598 mm <sup>3</sup>

The donor was the patient's non-identical twin sister, 26 years old healthy female. She has been evaluated according to the protocol accepted at our centre. On the CT angiography two renal arteries of relatively equal size, both entering the kidney hilum have been detected on the both side. Her serum creatinine was 1.0 mg/dl and creatinine clearance was 93 mL/min. The transplant operation has been approved by the ethical committee of the Ministry of Health of Georgia.

On July 10, 2003, the donor underwent a left open donor nephrectomy through the mini lumbotomy incision. The kidney had two arteries, a single renal vein, and a single ureter. Reconstruction of the renal arteries has been performed side-to-side using 7/0 polypropylene running suture. The warm ischemic time was negligible and the cold ischemic time was 20 minutes. The kidney has been implanted in right iliac fossa of the recipient. End to side anastomoses of renal artery to external iliac artery and renal vein to external iliac vein have been performed. Immediate kidney function has been detected after the reperfusion.

The donor's hospital course was uneventful and she has been discharged home on postoperative day 5 with a creatinine of 96 mg/dl. No complications have been reported to date.

The recipient received standard triple immunosuppression with adjusted doses of CsA to achieve the blood levels of 200-300 ng/ml; MMF 2 g/day; and methylprednisolone starting from 100 mg on POD 1 and tapered down in 10 mg increments per day until 30 mg/day. The full dose of HAART (lamivudine 150 mg TD) was started on the day of transplant. On po.day 1 her Cr dropped down to 1.3 mg/dl. Creatinine increase has been detected on po. day 5 to 2.4 mg/dl, suspicious of acute cellular rejection. The graft biopsy was performed and immediate pulse therapy was started with i.v. prednisolone of 250 mg/day. Cr went down to 1.1 mg/dl on the 4<sup>th</sup> day of pulse therapy. The patient has been discharged from the hospital on the 12<sup>th</sup> po day. The biopsy didn't confirm the diagnosis of acute cellular rejection.

The table 2 shows plasma HIV RNA and CD4 counts after the kidney transplantation. Her viral load remains

undetectable. The current immunosuppressive regimen consists of: 400 mg of CsA with most recent CsA level of 122mcg/L; 2 mg MMF and 16 mg prednisolone. Her most recent serum creatinine is 0.9mg/dl. With the follow-up of 3 months she has had no other complications or opportunistic infections.

**Results and their discussion.** The advent of HAART in the late 90s was associated with the great improvement in morbidity and mortality of HIV-positive patients. This improvement has been detected also in HIV-positive dialysis patients. The survival rate for HIV patients with HAART has increased from 56% (before 1990) to 74% (late 90s) [2].

On the background of this success re-evaluation of the concept of possible kidney transplantation in HIV-positive dialysis patients became necessary. One of the first results has been published from the University of California. The following criteria have been defined for the kidney transplant: undetectable viral load (negative HIV-RNA in plasma) for three months, CD4+ T cell counts > 200 cells/mm<sup>3</sup> for six months, and absence of opportunistic infection or cancer. As a result, at 36-months post-transplant all ten patients included in the study were alive and had a functioning graft. Viral load remained undetectable in all patients and CD4 cell count was stable. These initial results were really encouraging and have stimulated wider use of the kidney transplant as a treatment option in some of the HIV-positive patients [25]. This original publication was followed by several other reports supporting this concept [1,8,13,16,18,21,23].

For wide application of renal transplant in HIV positive patients there was a necessity to define the criteria for selecting these patients. One of the first publications has defined the following main recommendations to consider the HIV positive patient as a potential transplant candidate: a) CD4+ lymphocyte count > 200 cells/mm<sup>3</sup> for at least 6 months; b) undetectable viral load (<50 RNA copies/mL) for at least 6 months; c) treatment using HAART for at least 6 months; and d) No AIDS-defining diseases following HAART initiation [4].

Table 2. The plasma HIV RNA and CD4 counts after the kidney transplantation

Date	23.07.2013	22.08.2013
Viral Load	non detectable	non detectable
CD4 count	189 mm <sup>3</sup> (patient was on PCP prophylaxis)	298 mm <sup>3</sup>
CMV, EBV, HSV, VZV PCR	non detectable	

Identification of the selection criteria has further stimulated the practice of kidney transplant in HIV positive patients. As a result, more publications have appeared in the literature. The biggest series published up to now have been reported from Spain. The recent multicenter study has reported the results of the HIV-infected patients who underwent kidney transplant from 2001 to 2011. The

study population included 36 HIV-infected and 72 matched HIV-negative recipients. Frequency of delayed graft function (DGF) was higher in HIV-infected recipients (52% vs. 21%, P < 0.001). One- and 3-year graft survival rates were 91.6% and 86.2% in HIV-infected patients, and 97.1% and 94.7% in HIV-negative patients (P = 0.052). Multivariate analysis revealed HIV-positivity as an inde-

pendent risk factor of DGF and graft loss [15]. Another recent study from Spain goes in line with these results and has reported the DGF frequency of 60% and acute rejection rate of 40% in HIV positive renal transplant recipients [7]. It is worthy of mention that the high acute rejection rate has been reported by some of the other studies [21]. This may indicate on the preservation of immune reactivity in these patients and their ability to reject an allograft without immunosuppression. Giving the full immunosuppression doses could be the solution for this however, there are no data available regarding the long-term effects of combining immunosuppression with HAART.

There are studies showing contradictory results. One of the recent publications from the US has reported 9% incidence of acute rejection and 1 year patient and graft survival of 100% and 91%, respectively [17]. Some other US studies comply with these data showing low acute rejection and excellent patient and graft survival rates [10].

From the existing data it can be concluded that on the whole, immunosuppressive medications are effective and safe in the HIV infected recipients. The recent studies have demonstrated that some of these drugs (calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus), sirolimus, mycophenolic acid) have an antiretroviral action too [3,6,11,14]. Therefore, more frequent blood level monitoring of these drugs is necessary to avoid drug-drug interaction [5].

Recommendations about usage of monoclonal or polyclonal anti-CD3 antibodies in HIV-positive recipients are conflicting. Some authors are against administration of these medications in HIV positive patients. Being the powerful immunosuppressive drugs they are capable of inducing CD4+ T lymphocyte depletion, increasing the risk of disease progression and development of opportunistic infections [9]. However, in some of the most recent studies ATG induction therapy was successfully used together with the corticosteroid withdrawal therapy in HIV positive kidney recipients [17,21].

The main challenge in HIV infected organ transplant recipient is that they require simultaneous administration of immunosuppressive and antiretroviral medications. The strict monitoring of these drugs is necessary both, to keep HIV infection controlled and to avoid rejection and toxicity caused by immunosuppressants. It should be admitted that still there are very few publications analyzing how to safely use these drugs together. This topic needs to be further evaluated in experimental and clinical studies. Overall, the existing studies are showing that post-transplant immunosuppression does not cause rapid HIV disease progression in the context of an aggressive prophylaxis.

## Conclusion.

There are already enough clinical data to state that the HIV-seropositivity is no longer an absolute contraindication for the kidney transplantation. The kidney transplant can be safely performed in these patients on the basis of specific selection criteria. Yet, there are still very few data and further studies with the larger number of patients are absolutely necessary to assess the viability of this practice.

## REFERENCES

1. Abbott K.C., Swanson S.J., Agodoa L.Y., Kimmel P.L. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1633-1639.
2. Ahuja T.S., Zingman B., Glicklich D. Long-term survival in an HIV-infected renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 1997; 17: 480-482.
3. Ansari A.W., Schmidt RE, Heiken H. Prednisolone mediated suppression of HIV-1 viral load strongly correlates with C-C chemokine CCL2: In vivo and in vitro findings. *Clin Immunol* 2007; 125: 1-4.
4. Bhagani S., Sweny P.I. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Medicine* 2006; 7: 133-139.
5. Carter J.T., Melcher M.L., Carlson L.L. et al. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 753-760.
6. Ciuffreda D., Pantaleo G., Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl. Int.* 2007; 20: 649-658.
7. Gómez V., Fernández A., Galeano C. et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: experience at a tertiary hospital in Spain and review of the literature. *Transplant Proc.* 2013; 45: 1255-1259.
8. Gruber S.A., Doshi M.D., Cincotta E. et al. Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation* 2008; 86:269-74.
9. Hagani S., Sweny P., Brook G. British HIV Association. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med.* 2006; 7: 133-9.
10. Heredia A., Amoroso A., Davis C. et al. Rapamycin causes down-regulation of CCR5 and accumulation of anti-HIV beta-chemokines: an approach to suppress R5 strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 411-46.
11. Izzedine H., Launay-Vacher V., Baumelou A., Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: An update. *Kidney Int* 2004; 6: 532-541.
12. Lam M., Park M. HIV-associated nephropathy-beneficial effect of zidivudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 323: 1775-1776.

13. Locke J.E., Montgomery R.A., Warren D.S., et al. Renal transplant in HIV-positive patients - long-term outcomes and risk factors for graft loss. *Surg Arch* 2009; 144: 83-86.
14. Margolis D., Heredia A., Gaywee J. et al. Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 21: 362-370.
15. Mazuecos A., Fernandez A., Zarraga S. et al. High incidence of delayed graft function in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2013; 26: 893-902.
16. Moreno N., Siqueira R.C., Noronha I.L. Kidney transplantation in HIV infected patients. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2011; 57: 98-104.
17. Muthukumar T., Afaneh C., Ding R. et al. HIV-infected kidney graft recipients managed with an early corticosteroid withdrawal protocol: clinical outcomes and messenger RNA profiles. *Transplantation*. 2013; 95: 711-720.
18. Qiu J., Terasaki P.I., Waki K. et al. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006; 81: 1658-1661.
19. Roland M.E., Lo B., Braff J., Stock P.G. Key clinical, ethical, and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1773-1778.
20. Roland M.E., Stock P.G. Review of solid-organ transplantation HIV-infected patients. *Transplantation* 2003; 75: 425-429.
21. Roland M.E. et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1-and 3-year outcomes. *Am. J Transplant*. 2008; 8: 355-365.
22. Rubin Rh., Jenkins R.L., Shaw B.W.Jr. et al. The acquired immunodeficiency syndrome and transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 1-4.
23. Siqueira R.C., Hughes E., Hudkins K.L. et al. Transplante renal em receptor HIV Positivo. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 305-309.
24. Spital A. Should all human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1998; 65: 1187-1191.
25. Stock P.G., Roland M.E., Carlson L., et al. Kidney and liver transplantation in immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003; 76: 370-375.
26. Winston J., Klotman P. Are we missing an epidemic of HIV associated nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1-7.

## SUMMARY

### THE FIRST KIDNEY TRANSPLANT IN HIV INFECTED PATIENT IN GEORGIA

<sup>1</sup>Chkhotua A., <sup>2</sup>Gabunia P., <sup>1</sup>Tataradze A., <sup>1</sup>Nibladze N., <sup>2</sup>Tsertsvadze T., <sup>1</sup>Managadze L.

<sup>1</sup>National Center of Urology; <sup>2</sup>Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly improved the life expectancy of patients with HIV. As a result, kidney transplantation is considered a viable treatment option for HIV infected patients with end stage renal disease. The first living-related kidney transplant in Georgia has been performed between non-identical twin sisters in July 2013. In this paper we give the detailed case

report and short overview of the existing literature. This is the first report of the successful kidney transplant in HIV infected patient in East Europe and former Soviet Union Countries including the Central Asia.

**Keywords:** Highly active antiretroviral therapy, HIV infected.

## РЕЗЮМЕ

### ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОМУ БОЛЬНОМУ В ГРУЗИИ

<sup>1</sup>Чхотуа А.Б., <sup>2</sup>Габуня П.Г., <sup>1</sup>Татарадзе А.Р., <sup>1</sup>Нибладзе Н.А., <sup>2</sup>Церцвадзе Т.Н., <sup>1</sup>Манагадзе Л.Г.

<sup>1</sup>Национальный центр урологии; <sup>2</sup>Научно-исследовательский центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси, Грузия

Современные методы лечения значительно увеличили продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных больных. Исходя из этого, трансплантация почки уже рассматривается как альтернативный метод лечения ВИЧ-инфицированных больных с хронической почечной недостаточностью. В июле 2013 г. нами была проведена первая в Грузии операция трансплантации

почки ВИЧ-инфицированному больному. Донором и реципиентом были неидентичные сестры-близнецы. В статье детально описан случай и приведен обзор существующей на эту тему литературы. Это первый случай успешной трансплантации почки ВИЧ-инфицированному больному в восточной Европе и странах бывшего СССР, включая Центральную Азию.

## რეზიუმე

თირკმლის ტრანსპლანტაციის პირველი შემთხვევა აივ-ინფიცირებულ პაციენტში საქართველოში

<sup>1</sup>ა. ჩხოტუა, <sup>2</sup>პ. გაბუნია, <sup>1</sup>ა. თათარაძე, <sup>1</sup>ნ. ნიბლაძე,  
<sup>2</sup>თ. ცერცვაძე, <sup>1</sup>ლ. მანაგაძე

<sup>1</sup>უროლოგიის ეროვნული ცენტრი; <sup>2</sup>ინფექციური დაავადების, შიდს-ის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი, თბილისი, საქართველო

შიდს-ის მკურნალობის თანამედროვე მეთოდებმა მნიშვნელოვნად გააუმჯობესეს შედეგები და გაზარდეს აივ-ინფიცირებულ პაციენტთა სი-

ცოცხლის ხანგრძლივობა. გამომდინარე აქედან, თირკმლის ტრანსპლანტაცია უკვე განიხილება მკურნალობის ერთ-ერთ ალტერნატიულ მეთოდად, თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის მქონე აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში. 2013 წლის ივლისში ჩვენს მიერ ჩატარდა საქართველოში თირკმლის წარმატებული ტრანსპლანტაციის პირველი ოპერაცია. დონორ-რეციპიენტის წყვილი არაიდენტიური დები იყვნენ. სტატიაში მოტანილია შემთხვევის დეტალური აღწერა და აღნიშნულ საკითხზე არსებული ლიტერატურის მიმოხილვა. ეს არის პირველი პუბლიკაცია, თირკმლის წარმატებული ტრანსპლანტაციისა აივ-ინფიცირებულ პაციენტში აღმოსავლეთ ევროპისა და ყოფილი სსრკ-ს ქვეყნებიდან, ცენტრალური აზიის ჩათვლით.

---

## TRANSPLANTING KIDNEYS WITH SMALL RENAL MASSES: A NEW SOURCE OF RENAL ALLOGRAFTS

Chkhotua A., Mshvildadze Sh., Managadze L.

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

The shortage of donor organs has generated various strategies to overcome this problem. There are more and more reports on the transplanting kidneys with small renal masses after malignancy excision and *ex vivo* reconstruction. The first two reports on the unexpected finding of a small nodule on the surface of a living donor kidney have been reported in 1973 by I. Penn and M. Fox [6,12]. The first published case of a planned living donor transplantation of a kidney with a suspected RCC after *ex vivo* tumor excision was published in 2007 by J.M. Whitson et al. [16]. At least two transplant centers have reported organized programs of transplanting such kidneys [8,10].

In this paper we analyze the experience in transplanting the grafts with renal masses, arguments in favor as well as against it, current results and future perspectives of this practice.

**Material and methods.** Despite the growing number of reports, transplantation of the kidneys with renal masses is

a highly controversial issue. Those supporting implementation of this practice present the following arguments: a) it would increase the supply of organs, number of performed transplant and save a lot of money for society; b) the risk of tumor transmission from donor to recipient is extremely low; c) kidney transplant has a substantial survival advantage over dialysis especially in comorbid and aged (> 60 years) patients; d) even if occurred, the RCCs in transplanted kidneys are less aggressive than those in the native kidneys; e) the results of transplantation of the grafts with renal masses seem not to be different from that of the standard grafts.

There are several arguments against this practice: a) multifocality of the disease; b) up to 30% of such small lesions can be benign making radical nephrectomy an overtreatment; c) the small renal tumors will usually be treated by partial nephrectomy (PN); d) tumor recurrence or metastasis in an immunosuppressed recipient is much higher than in the general population; e) legislative prob-

lems; f) It is not completely clear to which recipients these kidneys could be offered. Optimal immunosuppression regimens, type and duration of follow-up is also not completely understood.

The different guidelines available for kidney transplantation contain controversial recommendations concerning transplantation of the kidneys with renal masses. According to the guideline of European Association of Urology (2012): “Donors with active cancer or history of metastatic cancer and cancers with a high risk of recurrence should not be considered as possible donors”. There is no further specification about the tumor type, stage, grade or size making this recommendation unique for all kidney tumors.

Recommendations of the European Renal Association and European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA, 2000) go along with the EAU guidelines stating that: “malignancy is exclusion for living donation”. No kidney cancer is mentioned in the list of cancers where the donor can or cannot be considered for donation.

United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation (2011) states the following: a) “Kidneys with lesions of 1 cm or smaller may be transplanted; b) Lesions between 1 cm and 4 cm in diameter need to be assessed on a case-by-case basis; c) Kidneys containing lesions of 4 cm or larger should only be transplanted if *ex vivo* excision of the tumor is straightforward”.

The most detailed description of the risks of disease transmission and the respective recommendations are provided by the Disease Transmission Advisory Committee (DTAC) of the UNOS (2011). It divides the kidney tumors in different risk categories according to the tumor stage, grade and size, offering the clinical recommendations for each of them.

Flechner S.M. and Campbell S.C. in their most recent publication propose an algorithm for the use of kidneys with small renal tumor for transplantation. They describe three different clinical scenarios: a) non-transplant donor with a small renal mass; b) living donor with a small renal mass detected during the donor evaluation; and c) deceased donor with small renal mass detected during organ recovery. Clinical recommendations for each of this situation are given [5].

**Results and thrie discussion.** The reports on the functional and oncological outcomes of transplanting grafts with renal masses are anecdotal and based on small number of cases. In the report of the Israel Penn Tumor Registry, from 14 known cases of intentional transplant of kidneys with excised tumors no recurrence was detected at a mean follow-up of 69 (14–200) months. Of these grafts 11 were from live and three from deceased donors [3]. The cancer-

specific survival rates of 98%-100% have been reported by some of the studies [10,15]. 1, 3 and 5-year patient and graft survival rates of these kidneys were comparable to that of standard criteria deceased and living transplant [8].

The kidneys with renal masses could provide an additional source of grafts for transplant. It is calculated that as many as 3000 kidneys with tumors could be used for transplantation in the United States each year. These kidneys could easily create a new pool of grafts for successful transplant [9]. It is known, that *de novo* primary RCC usually arises in the native kidney. The cases of RCC occurring in kidney grafts have been reported sporadically. There have been only few case series of *de novo* kidney graft tumors ranging from 0.24% to 0.46% [1,14]. Only 45 cases of allograft RCC have been detected by the Cincinnati Transplant Tumor Registry [13]. Furthermore, a risk of getting a transmitted cancer is even lower and reported as 0.015-0.2% [2,4]. These data support the low risk of tumor transmission from donor to recipient.

The existing data are showing that kidney transplant has a better survival than dialysis treatment. This advantage is especially pronounced in aged patients and those with cardiovascular and other comorbidities. These patients waiting for transplant have an annual mortality risk as high as 25%. Thus, the aged and comorbid patients seem to be those who will benefit most from the implementation of this practice.

Multifocality of the disease is one of the arguments against this policy. It is known that about 25% of pT1 RCCs are multifocal making these kidneys unsuitable for transplantation. On the other hand, there are no biological markers of RCC predicting the disease spread. Another strong argument against this practice is that according to the current practice, small renal tumors will usually be treated by PN. However, some recent data from the USA and the UK indicate that PN is used in only 4-15.5% of patients with T1 RCC [7,11]. Last but not least, in some countries (i.e. Georgia) living unrelated kidney transplant is legally banned making this practice unfeasible.

### Conclusions

The kidneys from patients with small renal tumors who have elected to undergo RN might provide a valuable resource for many patients with end-stage renal failure. These kidneys can be transplanted in recipients with limited life-expectancy on hemodialysis after back-table resection and reconstruction. No doubt these donors should be considered as a renal tumor patients first and any consideration for using the kidney for transplantation must be secondary. More studies with higher number of patients are needed to prove the functional and oncological safety of these transplants.



## REFERENCES

1. Barama A, St-Louis G, Nicolet V, et al. Renal cell carcinoma in kidney allografts: A case series from a single center. *Am J Transplant.* 2005; 5: 3015.
2. Birkeland SA, Storm HH Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002; 74: 1409–1413.
3. Buell JF, Hanawway MT, Munda R, et al. Donor kidneys with small renal cell cancers: Can they be transplanted? *Transplant Proc.* 2005; 37: 581–582.
4. Feng S, Buell JF, Chari RS et al. Tumors and transplantation: the Third Annual ASTS State of the Art Winter Symposium. *Am J Transplant.* 2003; 3: 1481–1487.
5. Flechner SM., Campbell SC. The Use of kidneys with small renal tumors for transplantation: who is taking the risk? *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 48–54.
6. Fox M. Renal carcinoma in a living kidney graft donor. *Transplantation* 1973; 15: 523-525.
7. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology* 2006; 67: 254–259.
8. Mannami M, Mannami R, Mitsuhashi N, et al. Last resort for renal transplant recipients, 'restored' kidneys from living donors/patients. *Am J Transplant.* 2008; 8: 811–818.
9. McDermott K, Delriviere L, Bulang HE, et al. A source for over 3000 additional kidney transplants per year in the US. *Am J Transplant.* 2011; 11: 135 (Abstract 346).
10. Nicol D, Preston J, Wall D, et al. Kidneys from patients with small renal tumours: a novel source of kidneys for transplantation. *BJU Int.* 2008; 102: 188–193.
11. Nuttall M, Cathcart P, van der Meulen J, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M. A description of radical nephrectomy practice and outcomes in England: 1995-2002. *BJU Int.* 2005; 96: 58–61.
12. Penn I. Transplantation of kidneys containing primary malignant tumors. *Transplantation* 1973; 16: 674-675.
13. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther.* 2000; 7: 147.
14. Roupert M, Peraldi MN, Thaunat O et al. Renal cell carcinoma of the grafted kidney: how to improve screening and graft tracking. *Transplantation* 2004; 77: 146–148.
15. Sener A, Uberoi V, Bartlett ST, et al. Living-donor renal transplantation of grafts with incidental renal masses after ex-vivo partial nephrectomy. *BJUJ.* 2009; 104: 1655–1660.
16. Whitson JM, Stackhouse GB, Freise CE, Meng MV, Stoller ML. Laparoscopic nephrectomy, ex vivo partial nephrectomy followed by allograft renal transplantation. *Urology* 2007; 70(1007): 1-3.

## SUMMARY

### TRANSPLANTING KIDNEYS WITH SMALL RENAL MASSES: A NEW SOURCE OF RENAL ALLOGRAFTS

**Chkhotua A., Mshvildadze Sh., Managadze L.**

*National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia*

The number of publications on transplanting kidneys with small renal masses is steadily growing. There are several transplant centers worldwide with organized programs of transplanting such kidneys. Nevertheless, despite growing number of reports this practice remains controversial. The existing guidelines for kidney transplantation give controversial recommendations concerning transplantation of the kidneys with renal masses. There are arguments in favour as well as against this policy. Importance of the subject is emphasized by calculations showing that about 3000 kidneys with tumors could be transplanted in the United States annually. Based on the results reported in the literature the risk of occurrence of de novo graft tumor is extremely low and varies from 0.24% to 0.46%. A risk of getting a transmitted cancer is even lower and reported as 0.015-0.2%. The patient and graft survival rates of these kidneys are comparable to that of the standard criteria deceased and living transplant. More studies with higher number of patients are needed to prove the functional and oncological safety of this practice.

**Keywords:** kidneys transplanting, small renal masses..

## РЕЗЮМЕ

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК С МАЛЕНЬКИМИ ОПУХОЛЯМИ: НОВЫЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЧЕК ДЛЯ ПЕРЕСАДКИ

**Чхотуа А.Б., Мшвилдадзе Ш.Т., Манагадзе Л.Г.**

*Национальный центр урологии, Тбилиси, Грузия*

Количество публикаций о трансплантации почек с маленькими опухолями растет с каждым годом. На сегодняшний день существует минимум два медицинских центра, которые плановым образом практикуют трансплантацию подобных почек, хотя этот подход остается спорным среди специалистов различных стран.

На значимость данного вопроса указывают несколько фактов. Например, известно, что используя этот подход, в США удалось бы пересадить до 3000 дополнительных почек ежегодно.

Согласно данным литературы, вероятность возникновения de novo опухолей почечного трансплантата составляет 0,24-0,46%. Вероятность передачи опухоли от донора к реципиенту еще ниже и составляет 0,015-0,2%. Результаты трансплантации этих почек не отли-

чаются от результатов трансплантации стандартных живых и трупных доноров. Необходимы дальнейшие исследования для определения функциональных и онкологических результатов трансплантации почек с маленькими опухолями.

### რეზიუმე

პატარა სიმსივნეებით თირკმელების ტრანსპლანტაცია:  
თირკმელების გადანერგვის ახალი პოტენციური წყარო

ა. ჩხოტუა, შ. მჭვილდაძე, ლ. მანაგაძე

უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

პუბლიკაციების რაოდენობა მცირე ზომის ქსოვილოვანი წარმონაქმნის მქონე თირკმელების ტრანსპლანტაციის შესახებ ყოველწლიურად მატულობს. დღეისათვის უკვე არსებობს მინიმუმ 2 სამედიცინო ცენტრი, რომელიც გეგმიურად აწარმოებს აღნიშნულ ოპერაციებს. მიუხედავად ამისა, უნდა აღინიშნოს, რომ ეს მიდგომა სადაოა სხვადასხვა ქვეყნის სპეციალისტებს შორის. არსებული სამედიცინო გაიდლაინები იძლევიან ურთიერთგამომრიცხავ რეკომენდაციებს სიმსივნის მქონე თირკმელების ტრანსპლანტაციის შესახებ. ამ საკითხის მნიშვნელობაზე მეტყველებს რამოდენიმე ფაქტი. კერძოდ, გამოთვლილია, რომ აღნიშნული პრაქტიკის დანერგვის შემთხვევაში, ყოველწლიურად, 3000-მდე დამატებითი თირკმლის ტრანსპლანტაციის ოპერაცია ჩატარდება მსოფლიო აშშ-ში.

არსებული ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, თირკმლის ტრანსპლანტატის დენოვო სიმსივნის განვითარების ალბათობა ძალიან დაბალია და მერყეობს 0.24-0.46% ფარგლებში. დონორიდან რეციპიენტში სიმსივნის გადაცემის რისკი კიდევ უფრო დაბალია და 0.015-0.2%-ს შეადგენს.

როგორც არსებული კვლევები აჩვენებენ, ამ თირკმელების ტრანსპლანტაციის შედეგები მსგავსია სტანდარტული, ცოცხალი და გარდაცვლილი დონორების თირკმლის ტრანსპლანტაციის შედეგებისა. აუცილებელია შემდეგომი კვლევები პაციენტთა უფრო მეტ რაოდენობაზე, რათა შესწავლილ იქნეს აღნიშნული მიდგომის ფუნქციური შედეგები და ონკოლოგიური უსაფრთხოება.

## EPIDEMIOLOGY OF UROLITHIASIS AMONG THE POPULATION OF BALAKAN REGION OF THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

Imamverdiyev S., Huseynzada R.

*Azerbaijan Medical University, Department of Urology, Baku, Azerbaijan*

Urolithiasis or renal calculi is one of the most frequent problems of modern society. The lifetime prevalence of urolithiasis is estimated at 1% to 15%, with the probability of having a renal calculi varying according to age, gender, race, and geographic location, hereditary and familial predisposition. Estimates of lifetime prevalence have been determined by several studies in the United States. In a study by Soucie et al., the lifetime prevalence of urolithiasis was found to be 10% for men and 4% for women [7]. Similarly, a study by Curhan et al. found a lifetime prevalence of 8.7% in men. However, in considering lifetime prevalence of urolithiasis, it is necessary to discuss any predisposition factor based on gender, race, geography, and diet. These factors will be discussed subsequently [1].

Finally, a Japanese study determined the incidence of urolithiasis in 1995 to be 100.1 per 100,000 for males and 55.4 per 100,000 for females [10].

Therefore, the overall male to female ratio of the incidence of urolithiasis increased from 1.8:1 to 3.8:1 over the entire study period. With respect to age, men and women have a similar incidence of renal calculi or stones during early life (second and third decades) and late life (seventh decade and older). However, between the third and seventh decades of life, men have an incidence of symptomatic renal calculi two to five times that of women [2].

Symptomatic calcium stones is most common from the third to sixth decades of life. However, variations are evident depending on gender and stone type. In a 25-yr study of the population of Rochester, MN, the incidence of urolithiasis disease in men increased significantly after the age of 35, most notably between the ages of 50 and 70 [4].

The most common urinary calculi types are calcium-containing, composed oxalate, phosphate, also uric acid, struvite calculi (magnesium ammonium phosphate) and cystine stones. In an analysis of 14,557 renal and ureteral stones, 52% were purely calcium oxalate, 13% purely calcium phosphate, 15% a mixture of calcium oxalate and phosphate, 4% struvite, 8% uric acid stones and 8% other compounds [2].

Obesity is implicated in the alarming worldwide escalation of the prevalence of urolithiasis [6,9]. Obesity-

associated indulgence in diet and beverages rich in stone-forming substances is a major factor responsible for the excessive production and secretion of stone-forming elements such as oxalate, uric acid, and sodium [8]. Increased body mass index (BMI) is one obesity representative international index shown not only to contribute to the increased prevalence of urinary stones but is also associated with largest stone [5].

This report confirms that urinary stones are formed mainly of calcium oxalate and uric acid in overweight and obese patients with nephrolithiasis. The data presented supports the inclusion of caloric intake reduction and weight control in the medical and surgical management plan of urolithiasis in overweight and obese individuals [3]. Balakan region is situated in northwestern of Azerbaijan. The economy is based on agrarian sector. 11% of resident live in urban and 88,6% live in rural areas.

Alazan Haftaran valley is at the foot of the Great Caucasus and this region is beneficial for patients with urolithiasis and cholelithiasis (ISEE, 2011). This reason has been determined our study on urolithiasis epidemiological risk-factors in Balakan region according age, sex and BMI.

The aim of the research was to conduct the study of epidemiological risk-factors of urolithiasis in Balakan region according to age, sex and BMI.

**Material and methods.** 176 from 10 to 83 years old patients having cystic calculi disease that were assigned to hospital examination and treatment in Central Hospital of Balakan region during 2007-2011 (98 (55,68%) - male and 78 (44,32 %) female were investigated.

The age limits of the patients varies between 10-83 years old. The average age limit was equal to  $47,3 \pm 17,67$  for general patient group,  $49,79 \pm 19,75$  in males and  $43,5 \pm 14,37$  in females. The males/females ratio among the patients was 1,26:1.

Body Mass Index (BMI) limits are  $<18,5$  and  $>40$ . The body mass index of the patients is calculated on division of body weight to the square of height. Based on these indicators, the body weight and height of the patients was classified separately on number, percentage and mainly average number  $\pm$  relative error.

The feeding regime and life style of the patients are adopted as important risk factors in formation of cystic calculi disease. In order to investigate it, the index named body mass index stated below was used (World Health Organization Expert Committee, 1995).

BMI = body weight (kg)/body height (m<sup>2</sup>).

Classification for the people of middle age: Weak <18,5; Normal 18,5-24,9; Overweight 25,0-29,9; Class I (first degree obesity) 30,0-34,9; II Class (second degree obesity) 35,0-39,9; III Class (high degree obesity) >40,0.

All calculations made in our investigation were executed in the software Microsoft Office Excel 2007 and "Statistics 6,0". As the important element of the statistic analysis in each case the average number and relative error coefficient was calculated and M was set as ±m. Furthermore, the correlation and accuracy coefficients of the obtained results were included in our statistic group.

**Results and their discussion.** The description and discussion of results of the investigation was implemented based on the age of patients and the body mass index. At the same time, the observation level of the urolithiasis detected in the patients for the mineral salt contents was studied.

First of all, let's give the result of the analysis of the patients age status role in formation of urinary calculi in them and discuss it. So that, the age levels of the patients were defined in 7 groups and the age limits were considered on <15 and >71 interval.

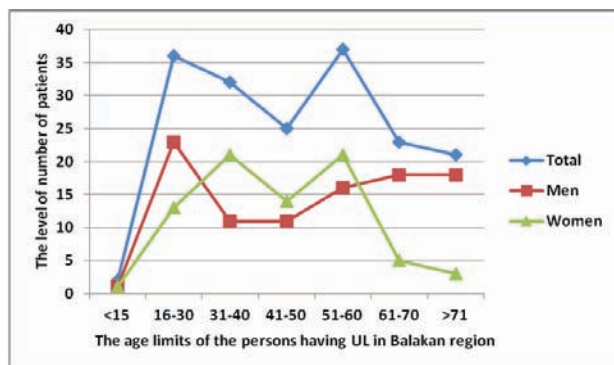


Fig. 1. Comparative description of the persons having urolithiasis in Balakan region on their number for age indicators

The highest indicators were recorded in the age groups of 51-60 (37 patients - 21,02%) and 16-30 (36 patients - 20,45%) on the total number of patients. In the second place the age group of 31-40 (32 patients - 18,18%) takes the place. The number of patients in other age groups was observed as little as considerable.

The highest indicator was determined in the age group

of 16-30 (23 patients - 18,37%) on the group of male patients. The age groups of 61-70 (18 patients - 18,18%) and >71 (18 patients - 18,18%) took place in the second line. The patients in little number were recorded in other age groups.

The highest indicators were recorded in the age groups of 31-40 (21 patients - 26,92%) and 51-60 (21 patients - 26,92%) on the group of female patients. The age groups of 41-50 (14 patients - 17,95%) and 16-30 (13 patients - 16,67%) took place in the next line. The number of patients was little in other age groups.

As the final result of this section, we can say that: a) the minimum (16-30) and average (51-60) age levels of were recorded more than the general patients. b) the minimum (16-30) age level was more observed among the male patients. v) the minimum (16-30) and maximum (61-70 and >71) age levels were more defined in the group of female patients. q) it emerged in each of three groups where the age level of the patients arranged risk for formation and appearance of urolithiasis.

As the second subject of the investigation, let's give the results of analysis of the role of body mass index status of the patients in formation of urolithiasis and note its comments. So that, the body mass index levels of the patients were defined in 6 groups and body mass index limits were considered on the < 18,5 and > 40 interval.

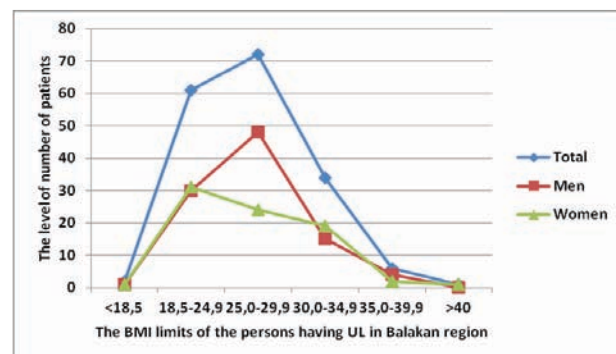


Fig. 2. Comparative description of the persons having urolithiasis in Balakan region on their number for BMI indicators

When making general approach to the number of persons having USD, it is seen that the highest indicators were observed in the groups of 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> (72 patients - 40,91%) and 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup> (61 patients - 34,66%). The group of 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup> (34 patients - 19,32%) takes the second place, but the number of patients in other groups was considerably less observed (Fig. 2).

The highest indicators were recorded in the groups of 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> (48 patients - 48,98%) and 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> (30 patients-30,61%) on the group of male patients. The age group of 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup> (15 patients - 15,31%)

took the next place. The number of patients was either observed in a few number or not observed completely in other age groups.

If the highest indicators were observed in the groups 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> (31 patients - 39,74%) and 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> (24 patients - 30,77%) on the group of woman patients, the group of 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup> (19 patients - 24,36%) takes the second place. But, relatively less patients were observed in other age groups.

*As the final result of this section, we can say that:* a) the number of patients on overweight BMI groups (25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) on general and male patients was more. b) the number of patients on the group of normal weight (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) was more recorded with relative difference in comparison with the overweight (25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) BMI group in female patients. v) as seen from the investigation, the number of patients on the I Class obesity (30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>) BMI group was sufficiently a lot in each of three groups. q) it emerged in each of three groups where the age level of the patients arranged risk for formation and appearance of urolithiasis.

The analysis for mineral salt content of cystic calculi disease was conducted in the patients included in our investigation group. For this purpose, the results of analysis for mineral salt content of the stones were determined for sex, age and BMI and at the same time for the period of observation of disease of the patients. First of all, let's conduct analysis of relations between the mineral salt content of stone and the age of patients.

As seen from the table, the stones with oxalate mineral contents were more observed in the age groups of 51-60 (14 patients - 7,95%), 61-70 (12 patients - 6,82%) and 16-30 (11 patients - 6,25%) among the general patients. The level of observation of the stones with oxalate mineral contents was more in the age groups of 61-70 (9 patients - 9,18%), 16-30 (7 patients - 7,14%) and 51-60 (7 patients - 7,14%)

among the male patients. But this result in female patients was recorded in the age groups of 51-60 (7 patients - 8,97%) and 31-40 (6 patients - 7,69%) (Table 1).

The stones with urate mineral content were more observed in the age groups of 16-30 (22 patients - 12,5%) and 31-40 (15 patients - 8,52%) among the general patients. The level of observation of stones with urate mineral content was more in the age groups of 16 - 30 (15 patients - 15,31%), >71 (11 patients - 11,22%) among male patients. But this result in female patients was recorded in the age groups of 31-40 (8 patients - 10,26%), 16-30 (7 patients - 8,97%), 41-50 (7 patients - 8,97%) and 51-60 (8,97%).

The stones with phosphate mineral content were more observed in the age groups of 51-60 (10 patient - 5,68%) and 31-40 (7 patients - 3,98%) among the general patients. The level of observation of stones with phosphate mineral content was more in the age groups of 51 - 60 (3 patients - 1,7%), 61-70 (3 patients - 1,7%), >71 (3 patients - 1,7%) among the male patients. But this result in female patients was recorded in the age groups of 31-40 (7 patients - 8,97%) and 51-60 (7 patients - 8,97%).

*As the result of this section, we can say that:* a) the oxalate mineral content was maximum in male patients (61-70 age) and maximum in general and female patients of (51-60) age group. b) the urate mineral content in general male patients was more recorded minimum (16-30), average in male patients (31-40). c) the phosphate mineral content was recorded average and maximum in male patients (51-60, 61-70 and > 71), average in female patients (31-40 and 51-60) age and more in average (51-60) age groups. d) we think that the relative relation between the mineral salt content and the age level of patients with urolithiasis on each of three groups is risky.

In the second row, let's conduct analysis of whether there is relation between the BMI indicators of the patients and the mineral content of urinary stones detected in them.

*Table 1. The analysis of relation between the age level of the persons having urolithiasis and the mineral salt content of the stones detected in them*

Types of mineral salt content of the stones for the sex of patients		The number of observations for age groups of the patients						
		<15	16-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>71
Men	Oxalate	1	7	3	4	7	9	4
	Urate	0	15	7	6	6	6	11
	Phosphate	0	2	0	1	3	3	3
Women	Oxalate	0	4	6	2	7	3	2
	Urate	1	7	8	7	7	2	0
	Phosphate	0	2	7	5	7	0	1
Total	Oxalate	1	11	9	6	14	12	6
	Urate	1	22	15	13	13	8	11
	Phosphate	0	4	7	6	10	3	4

Table 2. Analysis of relations between BMI of the persons having urolithiasis and the mineral salt content of stones detected in them

The types of mineral salt content of stones for the sex of the patients		The number of observation of patients on the BMI groups					
		<18,5	18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	>40
Men	Oxalate	1	13	15	4	2	0
	Urate	0	15	26	8	2	0
	Phosphate	0	2	7	3	0	0
Women	Oxalate	0	5	11	7	1	0
	Urate	1	15	8	8	0	0
	Phosphate	0	11	5	4	1	1
Total	Oxalate	1	18	26	11	3	0
	Urate	1	30	34	16	2	0
	Phosphate	0	1	12	7	1	1

As seen from the table 2, the level of observation of oxalate among the male patients was more observed of the groups of BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> (13 patients-13,26 %) and 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> (15 patients-15,31 %). But this result in female patients was observed in the BMI group of 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> (11 patient-14,1%) and 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> (7 patient-8,97%).

The level of observation of stones with urate content in relation to the BMI was in male patients 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> (26 patients - 33,33 %), but the group of 18,5-24,9 (15 patients-19,23 %) prevailed among the female patients. The level of observation of stones with phosphate content in relation to the BMI was in male patients 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> (7 patients-7,14 %), but the group of 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> (11 patients-14,1 %) prevailed among the female patients.

As the final result of this section, we can say that: a) the urinary stones with oxalate content was more observed in the people with overweight (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) included in the group of each of three patient groups. b) the urinary stones with urate and phosphate content was more observed in the people with overweight (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) included in the male and general patient group, this result was recorded in the people with normal weight (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) in female group.

We would like to note at the end that we say that the age, sex and BMI of the patients have high risk in formation and appearance of urolithiasis. At the same time, it attracts the attention that the age and sex of the patients influences to the formation of urinary stone mineral salt contents. That's why, we think that serious importance and significance should be given to epidemiological risk-factors in survey examination and treatment of each patient having urolithiasis.

## REFERENCES

1. Curhan G.C., Rimm E.B., Willet W.C., Stampfer M.J. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J Urol* 1994; 151: 838–841.
2. Gault M.H., Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone

- weight and composition in 15,624 stones: comparisons of results for 1980–1983 and 1995–1998. *J Urol* 2000; 164: 302–307.
3. Hisham A.M., Hala H.M., Wissam K.K. Kidney stone composition in overweight and obese patients: a preliminary report Research and Reports in Urology 2013;5 11–15.
4. International Society for Environmental Epidemiology. Abst. N323, 13-16/09, 2011, Barselona.
5. Johnson C.M., Wilson D.M., O'Fallon W.M., Malek R.S., Kurland L.T. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kid Int* 1979; 16: 624–631.
6. Mosli H.A., Mosli H.H. Increased body mass index is associated with larger renal calculi. *Urology*. 2012;80(5):974–979.
7. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol*. 2010; 12(2–3):86–96.
8. Soucie J.M., Thun M.J., Coates R.J., McClellan W., Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kid Int* 1994; 46: 893–899.
9. Taylor E.N., Stampfer M.J. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293(4):455–462.
10. Trinchieri A., Curhan G., Karlsen S., Wu K.J. Epidemiology. In: Segura J, Conort P, editors. Stone Disease. 1st International Consultation on Stone Disease; July 4–5, 2001; Paris, France. Paris: Health Publications 2003:13–29.
11. Yoshida O., Terai A., Ohkawa T., Okada Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965–1995. *Kid Int* 1999; 56: 1899–1904.

## SUMMARY

### EPIDEMIOLOGY OF UROLITHIASIS AMONG THE POPULATION OF BALAKAN REGION OF THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

Imamverdiyev S., Huseynzada R.

Azerbaijan Medical University, Department of Urology, Baku, Azerbaijan

The aim of the research was to conduct the study of epidemiological risk-factors of urolithiasis in Balakan region

according to age, sex and BMI. 176 from 10 to 83 years old patients having cystic calculi disease that were assigned to hospital examination and treatment in Central Hospital of Balakan region during 2007-2011 98 (55,68%) male and 78 (44,32%) female were investigated. The average age was  $47,3 \pm 17,67$  for general patient group,  $49,79 \pm 19,75$  in males and  $43,5 \pm 14,37$  in females. The males/females ratio among the patients was 1,26:1. It was found that: a) the urinary stones with oxalate content were more frequent in people with overweight ( $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ); b) the urinary stones with urate and phosphate content was more frequent in people with overweight ( $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ) and in female group with normal weight ( $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ ).

**Keywords:** urolithiasis, epidemiology, Azerbaijan, stones mineral-salt content, sex, age, BMI.

## РЕЗЮМЕ

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ БАЛАКАНСКОГО РЕГИОНА АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Имамвердиев С.Б., Гусейн-заде Р.Т.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра урологии, Баку, Азербайджан*

Изучены эпидемиологические факторы риска – возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) у 176 пациентов, проживающих в Балаканском регионе Азербайджана. Наблюдения включают период за 2007-2011 гг. Из всего контингента больных уролитиазом 98 (55,68%) были мужского пола, 78 (44,32%) – женского, возрастной интервал в общей группе составил  $47,3 \pm 17,67$  лет, соотношение муж/жен.=1,26:1.

Согласно корреляционному анализу ( $X^2$ ) выявлены следующие закономерности: а) минимальный возраст как среди пациентов-мужчин, так и среди женщин составил 16-30 лет, максимальный - 61-70 и >71; б) в общей группе и группе пациентов-мужчин преобладали лица с избыточным весом (ИМТ  $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ). Среди женщин, по сравнению с пациентками с избыточным весом (ИМТ  $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ), число таковых с нормальным ИМТ ( $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ ) было относительно выше; в) по всем трем группам наблюдения выявлена прямая

устойчивая корреляция между возрастом пациентов и минерально-солевым составом мочевых камней, особенно, при их оксалатной и уратной композициях.

## რეზიუმე

შარდკენჭოვანი ავადმყოფობის ეპიდემიოლოგია აზერბაიჯანის რესპუბლიკის ბალაქანის რეგიონში

ს. იმამვერდიევი, რ. გუსეინ-ზადე

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უროლოგიის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი

შესწავლილია ეპიდემიოლოგიური რისკ-ფაქტორები – ასაკი, სქესი და სხეულის მასის ინდექსი (BMI) ეროლითეზით დაავადებულ ორივე სქესის 176 პაციენტში აზერბაიჯანის ბალაქანის რეგიონიდან. დაკვირვება წარმოებდა 2007-2011 წლებში. პაციენტთა შორის მამაკაცი იყო 98 (55,68%), ქალი - 78 (44,32%). ასაკობრივი ინტერვალის საერთო ჯგუფში  $47,3 \pm 17,67$  წელი, თანაფარდობა მამაკაცები/ქალები = 1,26:1.

ჩატარებული კორელაციური ანალიზის ( $X^2$ ) მონაცემთა თანახმად, დადგენილია, რომ: ა) მინიმალური ასაკობრივი ინტერვალის პაციენტთა მამაკაცებსა და ქალებში შეადგენს 16-30 წელს, ხოლო მაქსიმალური - 61-70 და >71 წლ., ბ) პაციენტთა საერთო ჯგუფში და მამაკაცებს შორის სტარობდნენ პირები სხეულის მასის მაღალი ინდექსით ( $BMI=25,0-29,9 \text{ კგ/მ}^2$ ), ხოლო ქალთა შორის მეტი იყო პაციენტები სხეულის ნორმული მასით ( $18,5-24,9 \text{ კგ/მ}^2$ ); ვ) სამივე გამოსაკვლევე ჯგუფში (საერთო, მამაკაცები, ქალები) გამოვლინდა პირდაპირი კორელაცია პაციენტის ასაკსა და კენჭების მინერალურ შემადგენლობას შორის, განსაკუთრებით, ოქსალატური და ურატული შემადგენლობის დროს.

ამრიგად, უროლითეზის ჩამოყალიბებასა და გამოვლენაში მაღალ რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება მამაკაცის სქესი, ასაკი და ჭარბი წონა. დადგინდა პირდაპირი კავშირი ასაკსა და შარდის კენჭის მინერალურ შემადგენლობას შორის.

## БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕЗЕКЦИОННЫХ ПРОТЕЗОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Левандовский Р.А.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы;  
Частная стоматологическая клиника доктора Р. Левандовского, Коломыя, Украина

Первое систематизированное изложение вопросов «...ортопедического лечения последствий челюстно-лицевой травмы, исправления деформаций челюстно-лицевой области, замещения дефектов, возникающих после болезни, травмы или оперативных вмешательств» приведено в разделе «Челюстно-лицевая ортопедия» в работе Е.И. Гаврилова и соавт. [3]. Глубина и всесторонность этого изложения подчеркивается и в последующих переизданиях этой монографии [4], где данные вопросы излагаются практически в неизменной редакции и на нее ссылаются авторы множества публикаций. Информация о резекционных протезах (РП) верхней челюсти (ВЧ), по сей день, крайне ограничена и встречается в немногочисленных интернет-ресурсах [1,2,6,10], статьях и патентах [5]. Авторы этих публикаций рассматривают отдельные клинические случаи, в которых описываются разработанные ими конструкции РП и методика их установки [8,9,12-14].

Вопросам изготовления РП, в зависимости от клинической ситуации, уделяется достаточно внимания, однако, их биомеханическое сопровождение недостаточно изучено.

Целью исследования явились углубленный биомеханический анализ и предварительные расчеты функционирования резекционных протезов верхней челюсти в зависимости от условий модификации фиксации.

**Материал и методы.** В качестве объекта исследования с декабря 2005 по март 2013 наблюдались 9 больных в возрасте от 43 до 67 лет (5 женщин, 4 мужчины), которым проведена односторонняя резекция ВЧ по поводу удаления злокачественного новообразования. Всем пациентам была изготовлена постоянная резекционная ортопедическая аппаратура с небной шарнирной фиксацией в различных модификациях, которыми они пользуются по сей день.

**Результаты и их обсуждение.** 1. *Предварительный биомеханический анализ функционирования резекционного протеза.*

Конструкция реального фиксирующего узла РП с модифицированными аттачментами Bredent представлена на рис. 1.

Функциональная упрощенная схема модифицированного аттачмента Bredent представлена на рис. 2 [7].

Уточним некоторые особенности функционирования элементов РП.



Рис. 1. Конструкция реального фиксирующего узла резекционного протеза с шарнирным небным креплением



Рис. 2. Упрощенная схема РП и модифицированного шарнирного аттачмена Bredent с диаметрами 1,7 или 2,2 мм

Особую роль в понимании функционирования РП играют пространственные шарниры, для которых можно выделить три характерных режима, связанных с «работой» пластмассовой матрицы: 1) «работа матрицы на кручение», как резиновой втулки в подвеске автомобиля – передается крутящий момент пропорциональный жесткости матрицы; 2) «работа матрицы на сжатие», как шины в автомобиле – передается поперечная сила за счет сжатия матрицы, и 3) «работа» матрицы как «идеального шарнира». Только в последнем случае, когда силы трения в паре матрица-патрица отсутствуют



(или ими пренебрегают для упрощения сути), момент в шарнире равен нулю, как указано на рис. 2. В нашем случае в процессе функционирования предложенной резекционной аппаратуры преобладает третий вариант. Если матрица в матрицу установлена с усилием, что имеет место при штатном функционировании, при вращательном движении корпуса шарнира матрица создает крутящий момент, который передается на опорные зубы (имплантаты). Величина этого момента может быть подсчитана при известных геометрических размерах матрицы, механических свойствах материала матрицы (модуля упругости или модуля сдвига) и величине усилия по методике, изложенной А.Н. Чуйко и соавт. [11].

Указанное на рис. 2 значение амплитуды в пределах 1,0-2,5 мм, согласно нашему клиническому опыту [8,9], соответствует «свободному» движению РП, особенности которого рассмотрены ниже.

Следует различать амплитуду при собственных колебаниях и при вынужденных колебаниях. При собственных колебаниях амплитуда определяется начальными условиями – отклонением и скоростью. При вынужденных колебаниях, в нашем случае, величина амплитуды определяется жесткостью упругой системы, так и величиной прикладываемой внешней силы. Поэтому указание величины амплитуды без значения силы необоснованно, так как увеличение силы, например в два раза, должно привести к соответствующему увеличению амплитуды. В рассматриваемом конкретном случае (рис. 2) амплитуда соответствует перемещениям конца дуги протеза только за счет податливости слизистой оболочки (в основном), и в гораздо меньшей степени от упругих свойств дуги протеза (как упругой балки) и матрицы (от кручения) при

нагрузке, прикладываемой «вручную». Предполагаем, что предел этих перемещений (амплитуда) зависит от «работы» матрицы как шарнира и определяется двумя параметрами – суммарным углом между опорным стержнем матрицы 4, верхним и нижним упором корпуса протеза 2  $\theta_+$ ,  $\theta_-$  и длиной плеча  $l+d/2$  (рис. 3а).

Ниже представлен анализ основных расчетных случаев, характерных для РП. На рис.3а приведена упрощенная принципиальная схема модифицированного шарнирного аттачмена Bredent (диаметр шарика-1,7 или 2,2 мм) по отношению к рис. 1 с основными параметрами, отражающими особенности биомеханики резекционных протезов (рис.3б, в), которые будут использованы при анализе. На рис.3б,в каждый из характерных расчетных случаев рассмотрен упрощенно на примере упругой балки.

На рис.3а показаны дуга протеза (упругая балка или тонкостенная оболочка) 1; пространственный шарнир, включающий корпус 2, с вмонтированной в него матрицей 3, и матрицей 4 со сферической головкой и опорным стержнем, связанным с несъемной частью протеза (рис. 1). Цифрой 5 условно показана упругая слизистая оболочка на здоровой стороне неба. Здесь же латинскими буквами обозначены основные размеры анализируемой схемы. На рис. 3а показан, как обычный нижний упор, в соответствии с рис. 1 и рис. 2, так и верхний упор, который отсутствует на рис. 2. Стрелками на рис.3 показаны возможные нагрузки на РП и реакции опор. Нагрузка от пищевого комка может рассматриваться, как сосредоточенная, так и распределенная. На рис.3 обозначены  $q_{нк}$  - погонная нагрузка на РП от пищевого комка;  $G_{pn} + F_{cu}$  - вес дуги РП и сила от сцепления пищевого комка с нижней поверхностью РП. На наш взгляд, сила сцепления  $F_{cu}$  может быть соизмерима с весом дуги РП.

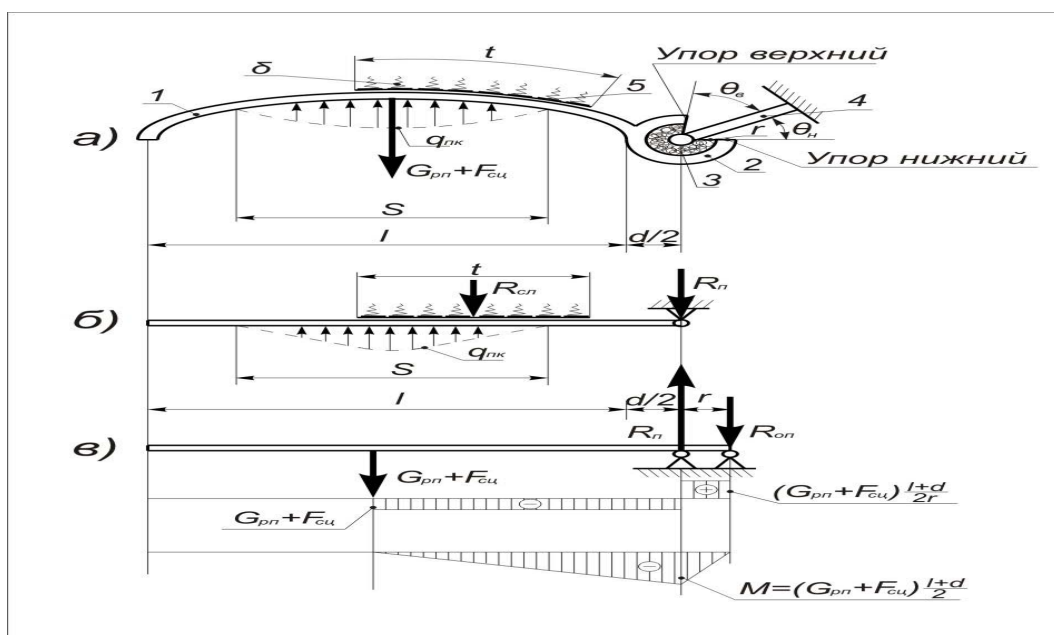


Рис. 3. Упрощенная принципиальная схема РП и модифицированного шарнирного аттачмена Bredent

1.1. На рис. 3б показана упругая балка под действием  $q_{нк}$  - погонной нагрузки на РП от пищевого комка, т.е. фактически рассматривается движение РП вверх. Предполагаем, что сила  $G_{pn} + F_{cy}$  от веса РП и силы от сцепления пищевого комка существенно меньше, чем результирующая сила  $q_{нк} \cdot t$ . Нагрузка  $q_{нк} \cdot t$ , направленная вверх, вызывает реакции в слизистой  $R_{cl}$  (на рис. 3б обозначена суммарная реакция) и в патрице шарнира  $R_n$ . Величина и направление этих реакций зависят от величины результирующей силы  $q_{нк} \cdot t$ , соотношения параметров  $t$  и  $s$  и конфигурации здоровой стороны неба и его слизистой оболочки.

При существенной консольной части дуги РП результирующая сила  $q_{нк} \cdot t$  может вызвать момент и направление реакции в патрице шарнира  $R_n$  изменится на обратное. При существенной нагрузке на слизистую, верхний упор может вступить в контакт с ножкой патрицы, вызывая нежелательную нагрузку ее «выворачивающим» моментом. Для исключения этого положения угол поворота  $\theta_g$  корпуса шарнира 2 (рис. 3а) конструктивно должен быть больше, чем возможный угол поворота от действия нагрузки  $q_{нк} \cdot t$ . Отметим также, что свободное движение РП вверх практически прекратится после окклюзионного контакта зубов верхней и нижней челюсти на здоровой стороне, так как после окклюзионного контакта зубов, движение РП определяется упругими свойствами (податливостью) всех элементов системы.

Определяющим параметром при анализе этого расчетного случая является несущая способность слизистой оболочки здоровой части неба. У здорового пациента результирующая сила  $q_{нк} \cdot t$  воспринимается всей поверхностью слизистой оболочки протезного поля, а в рассматриваемом случае только сохранившейся площадью протезного поля здоровой части, площадь которой может быть существенно меньше и с измененной конфигурацией и механическими характеристиками.

Оптимизация всех перечисленных параметров должна проводиться врачом-имплантологом интуитивно на основе своего клинического опыта, либо биомеханического анализа приблизительно, или более точно, с использованием конечно-элементного моделирования и анализа с использованием данных компьютерной томографии. В нашей клинической практике такая оптимизация с целью более равномерного распределения нагрузки между слизистой неба и опорными зубами (имплантатами) осуществляется путем регулирования (подпиливания) верхнего упора (рис. 3а).

1.2. Вторым характерным расчетным способом является нагружение дуги протеза силой  $G_{pn} + F_{cy}$ , возникающей при открытии рта (рис. 3в). Этот способ, представляющий особую опасность при функционировании РП, следует рассмотреть более подробно. Под действием

силы  $G_{pn} + F_{cy}$  в дуге протеза возникают поперечная сила и изгибающий момент (рис. 3в). Следует подчеркнуть, что только через «идеальный» шарнир момент не передается, как представлено на рис. 2, а поперечная сила передается всегда, соответствующим образом воздействуя на опорную часть РП. Возникающая поперечная сила  $Q$  определяется по формуле:

$$Q = G_{pn} + F_{cy}, \quad (1)$$

а изгибающий момент:

$$M = (G_{pn} + F_{cy}) \left( \frac{l+d}{2} \right) \quad (2)$$

При обычном функционировании  $Q$  и  $M$  должны быть восприняты конструкцией шарнира и переданы на опорные зубы (имплантаты). При этом возможны два случая: 1) изгибающий момент полностью воспринимается матрицей шарнира и за счет сил трения передается на сферическую головку патрицы, что более благоприятно; 2) изгибающий момент частично воспринимается матрицей шарнира и после поворота корпуса шарнира на угол  $\theta_n$  воспринимается ножкой патрицы за счет двух реакций, соответственно равных (рис. 3в):

$$R_n = (G_{pn} + F_{cy}) \left( 1 + \frac{l+d}{2r} \right), \quad R_{on} = (G_{pn} + F_{cy}) \frac{l+d}{2r}. \quad (3)$$

В формулах (3) «единица» отражает действие поперечной силы (1), а слагаемое с множителем  $(l+d)/2r$  действие момента (2). Легко установить, что при реально возможных размерах, действие момента существенно превосходит действие поперечной силы.

На рис.3в приведены эпюры поперечных сил и изгибающих моментов именно для второго, наиболее вероятного, расчетного случая.

Полученные формулы и их анализ позволяют сформулировать следующие важные для практики положения.

1. Так как изгибающий момент исчезнуть не может, его передача на опорную систему непосредственно, при начальном значении  $\theta_n = 0$ , происходит без дискомфорта для пациента, вызываемого возможными вертикальными перемещениями дуги РП, т.е. без ощущения «качания» протеза. Этот фактор следует учитывать при первичной установке РП в клинику и его регулировании.

2. Как следует из формулы (3), изгибающий момент может быть уменьшен за счет снижения веса  $G_{pn}$ , уменьшения плеча  $(l+d)/2$  и увеличения плеча  $r$ . Очевидно, что варьирование этими величинами на практике возможно в весьма небольших пределах. При  $r$ , стремящемся к нулю, реакции от момента (3) растут до бесконечности (при  $r=0$ ). На этом принципе и работают все инструменты рычажного типа, действующие

как «гвоздодер» [9]. Вся система, в этом случае (при  $r \neq 0$ ) работает как консольная балка, а момент за счет нижнего упора, воспринимается опорными элементами – зубами или имплантатами (раздел 1.4). Поэтому, для уменьшения или заглаживания эффекта «гвоздодера» показана установка дополнительной опоры в области неба как можно ближе к контуру резекции.

Отметим также, что при заданной амплитуде вся конструкция модифицированного шаровидного аттачмена Bredent, представленная на рис. 2, превращается в классический шарнир, момент силы в котором равен нулю.

Опорные зубы (имплантаты) будут воспринимать изгибающий момент (2), приводящий к их «выворачиванию» и поперечную силу (1), приводящую к осевой нагрузке на опорные зубы (имплантаты). Их несущая способность может быть оценена посредством методики, учитывающей свойства кости, окружающей опорные зубы (имплантаты).

3. Существенное уменьшение изгибающего момента может быть достигнуто путем установки дополнительной опоры в зоне резекции неба или по краю здоровой стороны неба. Такие рекомендации содержатся в [4], но возможность конструктивной реализации таких опор требует дополнительного анализа.

4. Кроме опорных зубов (имплантатов), проблемной, с нашей точки зрения, может быть прочность шейки патрицы. Она может быть оценена с помощью методики по расчету диаметра шейки имплантата при знакопеременной нагрузке.

Возможное движение РП, рассмотренное в разделах 1.1 и 1.2, характеризует «качание» протеза с амплитудой, указанной на рис. 2, определяемой суммарным углом между опорным стержнем патрицы 4 и верхним и нижним упором корпуса матрицы  $2\theta_{\text{в+}}$   $\theta_{\text{н}}$  и длиной плеча  $l+d/2$  (рис. 3а).

1.3. Рис. 3 соответствует фронтальному сечению РП, однако не все особенности функционирования РП могут быть выявлены при таком подходе. Как следует из рис. 1, опорные зубы (имплантаты), как правило, располагаются по дуге. В этом случае, при несовпадении осей шарниров, формируется консольная конструкция, закрепленная на одном конце на двух опорах на расстоянии  $e$  (рис. 4а,б).

Эпюры поперечных сил и изгибающих моментов представлены на рис. 4в. Принципиально эпюры и формулы (4), (5) не отличаются от эпюр на рис. 3в и формул (2), (3). Действующий момент в этом случае равен:

$$M = (G_{\text{РП}} + F_{\text{сч}})f \quad (4)$$

Реакции в опорах можно подсчитать по формулам

$$R_a = (G_{\text{РП}} + F_{\text{сч}}) \left(1 + \frac{f}{e}\right), \quad R_b = (G_{\text{РП}} + F_{\text{сч}}) \frac{f}{e} \quad (5)$$

«Качание» протеза в этом случае происходит, в первую очередь, за счет сжатия матрицы, как шины в автомобиле.

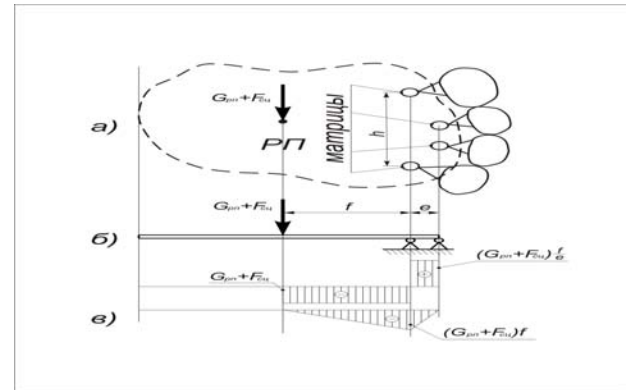


Рис. 4. Расчетная схема при расположении опорных зубов (имплантатов) по дуге

Из рис. 4. явствует, что при уменьшении величины  $e$  эффект «разнесенности» опорных элементов исчезает, опорные зубы (имплантаты) «работают», так как выявлено при анализе расчетной схемы соответствующей рис. 3в, т.е. проявляется эффект «гвоздодера» [9]. А при  $e=0$  вся конструкция, представленная на рис.4 превращается в классический шарнир, момент через который не передается.

В нашей клинической практике, для избежания «выворачивающего» эффекта, используются только два шарнира. Тогда шарнир «работает» так как показано выше, при анализе рис.3,в, а оставшиеся шарниры играют роль резервных, которые могут быть использованы при различных клинических ситуациях.

При наличии горизонтальной компоненты силы  $G_{\text{РП}} + F_{\text{сч}}$ , в формулах (4, 5) следует вместо  $e$  подставлять  $h$  – расстояние между опорными шарнирами. Схема возникновения «выворачивающего» момента в горизонтальной плоскости остается прежней, как и вывод о том, что величина  $h$  – расстояние между опорными шарнирами, должна быть максимально возможной для достижения наибольшей устойчивости системы.

1.4. Выше в разделе 1.2 (пункт 2) отмечено, что опорные зубы (имплантаты) воспринимают изгибающий момент (2), приводящий к их «выворачиванию» и поперечную силу (1), приводящую к осевой нагрузке на опорные зубы (имплантаты).

Предварительный анализ предположения, что момент, после контакта нижнего упора с патрицей, передается через шарнир полностью, может быть проведен по-

средством обычных соотношений механики (сопротивления материалов).

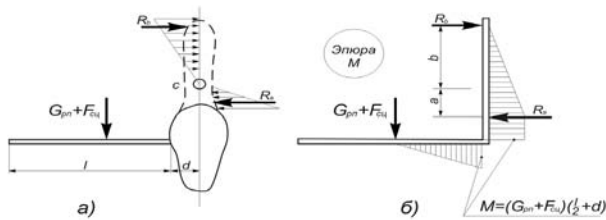


Рис. 5. Расчетный случай при жестком закреплении РП

При повороте зуба вокруг точки С в устье лунки и в апикальной части корня возникают поля напряжений, эпюры которых приведены на рис. 5а. Для удобства анализа они могут быть заменены равнодействующими

$$R_a = R_b = \frac{M}{a + b} \quad (6),$$

где  $a + b$  – анатомическая длина корня.

Более глубоко несущая способность опорных зубов (имплантатов) может быть оценена посредством методики, учитывающей свойства кости, окружающие опорные зубы (имплантаты) методом конечно-элементного моделирования. Описанный выше биомеханический анализ функционирования предложенной интеллектуально-активной резекционной аппаратуры для верхней челюсти применяется успешно в нашей практике ортопедической стоматологии на протяжении последних шести лет [7,8].

#### Выводы.

1. Выявлены основные расчетные случаи, характерные для функционирования РП. Исследовано влияние основных параметров шарнира РП при движениях вверх и вниз на усилия в опорных элементах (зубах и имплантатах) и слизистой оболочке неба. Оптимизация всех параметров шарнира РП при движении вверх должна проводиться врачом-имплантологом интуитивно, на основе своего клинического опыта, либо на основе биомеханического анализа приближенно, либо более точно, с использованием конечно-элементного моделирования и анализа на основе данных компьютерной томографии.

2. Рекомендовано при первичной установке РП в клинике и его регулировании при движении вниз, обеспечивать плотный контакт между нижним упором и стержнем патрицы, что исключает ощущение «качания» протеза и, как следствие, чувство дискомфорта у пациента.

3. Показано, что существенное уменьшение «выворачивающего» опорные зубы (имплантаты) момента

может быть достигнуто путем установки дополнительной опоры в зоне резекции неба или по краю здоровой его стороны. Так как в клинике установка такой опоры невозможна, предложен протез с шарниром. При возникновении «выворачивающего» момента в горизонтальной плоскости остается расстояние между опорными шарнирами, которое должно быть максимально возможным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абакаров С.И., Забалуева Л.М., Забалуев А.М. Резекционный протез верхней челюсти. Интернет ресурс [www.ru-patent.info](http://www.ru-patent.info)
2. Абакаров С.И., Забалуева Л.М. Конструкция резекционного протеза верхней челюсти с улучшенными фиксирующими свойствами. Интернет ресурс [www.stomatburg.ru](http://www.stomatburg.ru)
3. Гаврилов Е.И., Оксман И.М. Ортопедическая стоматология. М.: Медицина; 1968: 499.
4. Гаврилов Е.И., Щербаков А.С. Ортопедическая стоматология: Учебник 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1984: 576.
5. Галонский В.Г., Радкевич А.А., Казанцева Т.В. Непосредственные ортопедические мероприятия после верхнечелюстной резекции. Сибирский медицинский журнал 2009;9:59-62.
6. Дефекты верхней челюсти и неба. Интернет ресурс [www.eurolab.ua](http://www.eurolab.ua).
7. Левандовський Р.А. Інтелектуальні зубні протези. V Український Міжнародний конгрес «Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція» Київ: 27-28 квітня 2012. 278-279.
8. Пат. України на винахід № 90395 МПКА61С13/00. Заміщаючий післярезекційний протез верхньої щелепи. Левандовський Р.А., заявл. 06.10.2008, опубл. 26.04.2010; бюл. №8, 2010.
9. Пат. України на винахід № 90946 С2, МПКА61С3/00. Ключ для зняття часткового знімного протеза індивідуального користування. Левандовський Р.А., заявл. 20.08.2008; опубл. 10.06.2010; бюл. №11, 2010.
10. Резекционный протез. Интернет ресурс [www.k-dent.kz](http://www.k-dent.kz)
11. Чуйко А.Н., Шинчуковский И.А. Биомеханика в стоматологии: монография. Х.: Изд-во «Форт»; 2010: 516.
12. Omondi B.I., Guthua S.W., Awange D.O., Odhiambo W.A. Maxillary obturator prosthesis rehabilitation following maxillectomy for ameloblastoma: case series of five patients. Int. J. Prosthodont. 2004; 17(4): 464-468.
13. Parr G.R., Tharp G.E., Rahn A.O. Prosthodontic principles in the framework design of maxillary obturator prostheses J. Prosthet. Dent. 1989; 62:205-212.
14. Srinivasan M., Padmanabhan T.V. Rehabilitation of anacquired maxillary defect. J. Indian Prosthodont. Soc. 2005; 5(3): 155-157.

## SUMMARY

### BIOMECHANICAL ANALYSIS OF THE FUNCTIONING OF RESECTION PROSTHESIS FOR UPPER JAW

**Levandovskiy R.**

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; The private dental clinic of dr. R. Levandovskiy, Colomiya, Ukraine*

The thesis presents the main design cases, the possible functioning of resection prosthesis. The influence of the main parameters of hinge resection prosthesis in the moving up - down on efforts to support elements (teeth and implants) and the mucosal of the sky. Suitable for use in the clinic during the initial installation and regulation of the prosthesis by moving down to ensure good contact between the lower stop and the rod spring pin, which eliminates a feeling of "balancing" the prosthesis, and hence a feeling of discomfort for the patient. It is proved that a significant decrease in "wrenching" the supporting teeth (implants) Moments of the can be achieved by placing additional support in the area of resection of the sky or on the edge of the healthy part of it.

**Keywords:** resection prosthesis, hinge, swinging moment of the force, the mucous membrane of the hard palate, implants.

## РЕЗЮМЕ

### БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕЗЕКЦИОННЫХ ПРОТЕЗОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

**Левандовский Р.А.**

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы; Частная стоматологическая клиника доктора Р. Левандовского, Коломыя, Украина*

В статье представлены основные расчетные случаи возможного функционирования резекционных протезов. Изучено влияние основных параметров шарнира

резекционного протеза при движениях вверх-вниз на усилия в опорных элементах (зубах и имплантатах) и слизистой оболочке неба. Рекомендовано в клинике во время первичной установки резекционного протеза и его регулировании при движении вниз обеспечивать плотный контакт между нижним упором и стержнем патрицы, что исключает ощущение «качания» протеза и, как следствие, чувство дискомфорта у пациента. Доказано, что существенное уменьшение «выворачивающего» опорные зубы (имплантаты) момента может быть достигнуто путем размещения дополнительной опоры в зоне резекции неба или же по краю здоровой стороны.

რეზიუმე

ზედა ყბის რეზექციული პროთეზების ფუნქციონირების ბიომექანიკური ანალიზი

რ. ლევანდოვსკი

ბუკოვინსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი; დოქტორ რ. ლევანდოვსკის კერძო სტომატოლოგიური კლინიკა, კოლომიია, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია რეზექციული პროთეზების ფუნქციონირების ძირითადი შესაძლო გათვლითი შემთხვევები. შესწავლილ იქნა რეზექციული პროთეზების შარნირის ძირითადი პარამეტრების გავლენა საყრდენ ელემენტებზე (კბილებსა და იმპლანტანტებზე) ზემოთ და ქვემოთ მოძრაობისას სასის ლორწოვან გარსზე დაყრდნობით. რეკომენდებულია რეზექციული პროთეზის პირველადი დაყენებისას და ქვევით მოძრაობისას მისი რეგულირება პატრიცის დერძსა და ქვედა საყრდენს შორის მჭიდრო კონტაქტის უზრუნველსაყოფად, რაც გამორიცხავს პროთეზის "რყევის" შეგრძნებას და შესაბამისად, პაციენტის დისკომფორტს. დამტკიცებულია, რომ საყრდენი კბილების (იმპლანტანტების) არსებითი "ამობრუნების" შემცირების მიზნით დამატებით ფიქსაცია შეიძლება მიღწეული იქნას დამატებითი საყრდენის განთავსებით სასის რეზექციის მიდამოში ან ჯანმრთელი მხარის კიდებზე.

## CLINICAL SPECIFICITIES OF *TINEA CAPITIS* IN GEORGIA POPULATION

Kudava Kh.

*Scientific-Research National Center of Dermatology and Venereology;  
Tbilisi State University, Department of Dermatology and Venereology, Georgia*

*Tinea capitis* is a significant health problem as a widespread in the world infection. The cause of its dissemination often is population density and processes of migration from/to different countries. *Microsporum canis* is the most widespread among zoophilous causatives of *Tinea capitis*. Increase of its incidence in Algeria, Southwest Poland and Southwest Greece [2,10,14] is observed in the recent years. Among anthropophilous causatives *Trichophyton violaceum* is widespread. It is often encountered in Sweden, Morocco and Botswana [4,5,13]. Likewise, anthropophilous *Trichophyton tonsurans* is the main causative agent in Brazil and Gabon [3,7], whereas *Trichophyton soudanense* - in Sweden and Gabon [4,7]. Study of clinical manifestations of *Tinea capitis* is still relevant. These clinical manifestations are diverse and they comprise forms from asymptomatic to clearly expressed inflammatory changes. Symptoms of inflammatory lesions are also diverse and they are manifested as typical or rare forms [9,12]. Often clinical presentations of *Tinea capitis* are so typical that they are relatively easily diagnosed [11]; however, in case of incognito forms differential diagnostics is quite complicated due to strong similarity with other skin diseases [1]. To prevent disease dissemination detection of the asymptomatic forms is very important, as these forms often act as hidden sources of infection. These forms are often caused by *Trichophyton tonsurans* and *Trichophyton violaceum* [8,15]. Correct evaluation of the clinical picture of *Tinea capitis* is sometimes complicated also due to presence of dermatophytid (ID) reaction - demonstration of the body immune system response to the primarily existent fungal infection. Elements of various types of rash detected at that moment and specificity of their spreading often causes diagnostic errors. Simultaneously, according to various studies there are controversial data regarding association of any of the etiological agents to the specific clinical form.

Aim of the study was detection of clinical specificities of *Tinea capitis* determined by causatives that are common in Georgia.

**Material and methods.** All suspicious for *Tinea capitis* patients who approached the National Centre in 2009-2013 were studied. Inclusion criterion was simultaneous presence of clinical symptoms and positive result of microscopic study. 176 cases of *Tinea capitis* were detected including 129 (73,3%) males and 47 (26,7%) females. Patient age ranged from 12 months to 14 years. Material for laboratory analysis was taken from the most damaged area – from the scalp, from body and extremities. Material was skin scale

and hair shafts. Material was placed on the object-plate and processed by a few drops of 20% KOH. 30 minutes later the specimens were examined under the microscope. Microscopic examination was used to detect fungal mycelium and spores. For the culturing was used Saburo growth medium with chloramphenicol. The material was plated on Petrie dishes and test tubes that were placed in a special thermostat at 25-30°C. The growth has been observed during 4 weeks and evaluated once a week. The result was considered positive, if the growth of the colony was observed on days 14, 21 or 28 and negative, if the growth was not observed even on the day 28. Final identification of the etiological agent was performed taking into account morphologic and microscopic characteristics. All patients with *Tinea capitis* were examined under Wood's lamp. Clinical manifestations were divided into inflammatory and non-inflammatory (with insignificant inflammatory response) lesions. In the non-inflammatory lesions were singled out: grey patch with single or multiple lesions (one large and several relatively small clearly demarcated erythematous spots of roundish shape, covered with silvery-white scales, with 2-3 mm broken-off hair shafts in the lesion), seborrheic dermatitis-like form (erythematous spots of almost of equal size, with uneven contours and unclear borders, covered with silvery-white scales, with broken-off hair shafts in the lesion) and black dot dermatophytosis (diffuse damage with unclear borders, with hair shafts broken-off at skin level in the lesion, with black spots). Considering severity of the follicle damage in the inflammatory forms following forms were distinguished: kerion (lesion represented by painful, soft nodules and plaques, in which pus is extracted abundantly from the hair follicle openings and loosen hair in the lesion is dropped out easily) and agminate folliculites (plaques with moderately manifested inflammatory response, on the surfaces of the plaques are observed pustules at the hair follicle openings).

**Results and their discussion.** Out of 176 investigated patients with *tinea capitis* 85 (48, 3%) inflammatory and 91 (51, 7%) non-inflammatory cases were detected. Kerion was the most widespread of the *tinea capitis* forms. It was diagnosed in 73 (85,9%) cases of the inflammatory *tinea capitis*, while the rest of 12 (14,1%) cases were manifested in the agminate folliculites form. Grey patch with single lesions was most frequently encountered among the non-inflammatory forms of *tinea capitis*. It was observed in 71 (78%) cases of non-inflammatory forms, while the rest of the cases were distributed as follows: seborrheic dermatitis-like form in 14 (15,4%) cases, black-dot dermatophytosis – in 6 cases (6,6%).

In total distribution of percentage was following: kerion 73 (41,5%), grey patch with single lesions 71 (40,3%), seborrheic dermatitis-like form 14 (8%), agminate folliculites 12 (6,8%) and black-dot dermatophytosis 6 (3,4%). 54 (74%) cases of kerion were manifested by single lesion, while 19 (26%) cases – by multiple lesions. In 36 (20, 5%) cases together with the scalp the rash was observed on the body and extremities. Out of these in 16 (9,1%) cases the rash was disseminated, whereas in 20 (11,4%) cases the rash was manifested as a single lesion. In 14 (87, 5%) cases disseminated rash accompanied kerion and in 2 (12, 5%) cases - agminate folliculites. By microscopic examination of the material from scalp ectotrix-type etiological agent was detected in 155 (88,1%) cases, endotrix-type – in 21 (11,9%) cases.

Results of the cultural examination was positive in 112 (63,6%) cases: zoophilous causative was detected in 94 (83,9%) cases, anthropophilous – in 18 (16,1%) cases. Mentioned results, i.e. relationship between the scalp clinical forms and etiological agents, are reflected in the table.

From the kerion cases ethiological agent was detected in 46 (63%) cases; among them 41 (89,1%) were *Trichophyton mentagrophytes* and 5 (10,9%) - *Trichophyton verrucosum*. From the agminate folliculites cases etiological agent was detected in 7 (58,3%) cases; among them 6 (85,7%) were *Trichophyton mentagrophytes* and 1 (14,3%) was *Trichophyton verrucosum*. From the cases of grey patch with single lesions etiological agent was detected in 48 (67,6%) cases; among them 41 (85,4%) were *Microsporum canis* and 7 (14,6%) - *Microsporum ferrugineum*. From the

cases of seborrheic dermatitis-like form etiological agent was detected in 8 (57,1%) cases, whereas in cases of black-dot dermatophytosis – in 3 (50%) cases; in all these cases etiological agent was *Trichophyton violaceum*. Microscopic examination of the material taken from disseminated rash on the body and extremities did not reveal any fungal infection. In cases of solitary lesions in the same areas the results of microscopic investigation of the material were negative in 7(35%) cases and positive - in 13 (65%) cases [4 (30,8%) were detected in kerion cases and 9 (69,2%) – in cases of grey patch with single lesions].

Dermatophytid response was manifested in 16 (9,1%) cases. It had the form of disseminated follicular papulae in all cases. Out of them 2 (12,5%) were detected in the agminate folliculitis cases constituting 16,7% of this clinical form (from the 12 agminate folliculites cases ID reaction was manifested in 2); 14 (87,5%) were detected in the kerion cases and constituted 19,2% of this clinical form (from the 73 kerion cases ID reaction was manifested in 14). In all these cases kerion was presented by multiple lesions. From the 16 cases of ID reaction causatives of the scalp mycosis were determined in 12 (75%) cases out of which etiological agent of the infection in 1 (6,3%) case was *Trichophyton verrucosum* constituting 16,7% of infections caused by this causative (from 6 cases caused by *Trichophyton verrucosum* ID reaction was manifested in one); in 11 (68,7%) cases etiological agent was *Trichophyton mentagrophytes* and it constituted 23,4% of infections caused by this causative (from 47 cases caused by *Trichophyton mentagrophytes* ID reaction was manifested in 11). In 4 (25%) cases a causative was not determined.

Table. Relationship of clinical forms and etiological agents

<b>Dermatophyts</b> <b>Clinical forms</b>	<b>Trichophyton</b> <b>Mentagro-</b> <b>phytes n (%)</b>	<b>Trichophy-</b> <b>ton</b> <b>verrucosum</b> <b>n (%)</b>	<b>Trichophyton</b> <b>violaceum</b> <b>n (%)</b>	<b>Microsporum</b> <b>canis</b> <b>n (%)</b>	<b>Microsporum</b> <b>ferrugineum</b> <b>n (%)</b>
Grey patch with single lesions				41(85, 4%)	7(14, 6%)
Seborrheic dermatitis-like form			8(100%)		
Black-dot dermatophytosis			3(100%)		
Kerion	41(89, 1%)	5(10, 9%)			
Agminate folliculites	6(85, 7%)	1(14, 3%)			
Total	47(42%)	6(5, 4%)	11(9, 8%)	41(36, 6%)	7(6, 2%)

During Wood's lamp examination green fluorescing was observed in 54(31,6%) cases. All of these cases were clinically manifested as grey patch with single lesions. In 41 (75,9%) cases the causative was *Microsporum canis*, in 7(13%) cases-*Microsporum ferrugineum*, in all other 6(11,1%) cases causative was not detected.

The study enabled to determine importance of zoophilous

and anthropophilous causatives and hair invasion form in the development of clinical signs. It turned out that neither of them can independently determine clinical picture. The study has demonstrated that zoophilous fungi (*Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum* and *Microsporum canis*) cause specific, ectothrix-type invasion of hair, though clinical forms caused by *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton verrucosum* are char-

acterized by obvious inflammatory changes, whereas the infection caused by *Microsporum canis* is manifested by slight inflammatory damage. In case of anthropophilous fungi clinical signs are uniform despite different types of invasion; in particular, *Microsporum ferrugineum* causes ectothrix-type invasion, *Trichophyton violaceum* – endothrix-type; however, both are manifested by less inflammatory responses. ID reaction has been detected only the cases of clearly manifested inflammatory processes and multiple fungal lesions. The study revealed important clinical and etiological relationship between kerion and *Trichophyton mentagrophytes*, as well as between grey patch with single lesions and *Microsporum canis*. According to the studies undertaken in different countries the data are dissimilar. In Southeastern China most common causatives are *Microsporum canis*, *Trichophyton violaceum* and *Trichophyton rubrum* [17], in Northern Tunisia main causative agent of inflammatory *Tinea capitis* is *Trichophyton violaceum* [16], whereas in Southern Ivory Coast the most widespread causatives of the scalp ringworm are *Trichophyton soudanense*, *Microsporum langeronii* and *Trichophyton mentagrophytes* [6].

The study demonstrated most common clinical forms and their relationship with etiological agents. From the inflammatory forms of *Tinea capitis* most widespread was kerion, from non-inflammatory forms - grey patch with single lesions. Study also determined important clinical and etiological relationship between kerion and *Trichophyton mentagrophytes*, as well as between grey patch with single lesions and *Microsporum canis*. Dermatophytid response during *Tinea capitis* was revealed in cases of obvious inflammatory lesion (predominantly kerion) in the form of disseminated follicular papules. The causatives of these inflammatory forms were *Trichophyton verrucosum* and *Trichophyton mentagrophytes*.

## REFERENCES

1. Ansar A, Farshchian M, Nazeri H, Ghiasian SA. Clinico-epidemiological and mycological aspects of tinea incognito in Iran: A 16-year study. *Med Mycol J* 2011; 52:25-32.
2. Benmezdad A, Moulahem T, Benyezzar M, Djaballah M, Beldjoudi W, Fendri AH. *Tinea capitis* in the University Hospital of Constantine (Algeria). *J Mycol Med*. 2012; 22(4):354-6.
3. Cortez AC, de Souza JV, Sadahiro A, de Oliveira JA. Frequency and etiology of dermatophytosis in children age 12 and under in the state of Amazonas, Brazil. *Rev Iberoam Micol*. 2012; 29(4):223-6. 2012.
4. Drakensjö IT, Chryssanthou E. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: a retrospective study from 2005-2009. *Med Mycol*. 2011; 49(5):484-8.
5. Elmaataoui A, Zeroual Z, Lyagoubi M, Aoufi S. *Tinea capitis* etiology in Ibn Sina Hospital in Rabat (Morocco). *J Mycol Med*. 2012; 22(3):261-4.
6. Fulgence KK, Abibatou K, Vincent D, Henriette V, Etienne AK, Kiki-Barro PC, et al. *Tinea capitis* in school-children in southern Ivory Coast. *Int J Dermatol*. 2013; 52(4):456-60.
7. Hogewoning AA, Adegnika AA, Bouwes Bavinck JN, Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van der Raaij-Helmer EM, Staats CC, Willemze R, Lavrijsen AP. Prevalence and causative fungal species of tinea capitis among schoolchildren in Gabon. *Mycoses*. 2011; 54(5): 354-9.
8. Ilkit M, Demirhindi H. Asymptomatic dermatophyte scalp carriage: laboratory diagnosis, epidemiology and management. *Mycopathologia* 2008; 165(2):61-71.
9. Isa-Isa R, Arenas R, Isa M. Inflammatory tinea capitis: kerion, dermatophytic granuloma, and mycetoma. *Clin Dermatol*. 2010; 28:133-6.
10. Jankowska-Konsur A, Dylag M, Szepietowski JC. *Tinea capitis* in southwest Poland. *Mycoses*. 2009; 52(2):193-4.
11. Kelly BP. Superficial fungal infections. *Pediatr Rev*. 2012; 33(4): 22-37.
12. Tangiaturonrusamee C, Piraccini BM, Vincenzi C, Starace M, Tosti A. *Tinea capitis* mimicking folliculitis decalvans. *Mycoses*. 2011; 54(1):87-8.
13. Thakur R. *Tinea capitis* in Botswana. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013; 6:37-41.
14. Tsoumani M, Jelastopulu E, Bartzavali C, Vamvakopoulou S, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED, Christofidou M. Changes of dermatophytoses in southwestern Greece: an 18-year survey. *Mycopathologia* 2011; 172(1):63-7.
15. White JM, Higgins EM, Fuller LC. Screening for asymptomatic carriage of *Trichophyton tonsurans* in household contacts of patients with tinea capitis: results of 209 patients from South London. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21(8):1061-4.
16. Zaraa I, Hawilo A, Aounallah A, Trojjet S, El Euch D, Mokni M, et al. Inflammatory *Tinea capitis*: a 12-year study and a review of the literature. *Mycoses* 2013; 56:110-6.
17. Zhu M, Li L, Wang J, Zhang C, Kang K, Zhang Q. *Tinea capitis* in Southeastern China: a 16-year survey. *Mycopathologia* 2010; 169:235-9.

## SUMMARY

### CLINICAL SPECIFICITIES OF TINEA CAPITIS IN GEORGIA POPULATION

**Kudava Kh.**

*Scientific-Research National Center of Dermatology and Venereology; Tbilisi State University, Department of Dermatology and Venereology, Georgia*

The aim of the study was to reveal peculiarities of the clinical symptoms and forms of *Tinea capitis* caused by etiological agents that are common in our country. The study was conducted on 176 ambulatory patients who approached the National Centre in 2009-2013. Inclusion criterion was simultaneous presence of clinical symptoms and positive



result of microscopic study. For cultural examination was used Sabouraud's dextrose agar with the antibiotic chloramphenicol. Clinical manifestations were divided into inflammatory and non-inflammatory (i.e. slightly manifested inflammatory signs) lesions. 85(48,3%) inflammatory and 91(51,7%) non-inflammatory cases of Tinea capitis were revealed. Clinical forms were distributed in following way: kerion 73 (41,5%), grey patch with single lesions 71 (40,3%), seborrheic dermatitis-like form 14 (8%), agminate folliculites 12 (6,8%) and black-dot dermatophytosis 6 (3,4%). In 41(89,1%) of the cases etiological agent of the kerion was Trichophyton mentagrophytes; in 41(85,4%) of the cases etiological agent for the grey patch with single lesions was Microsporum canis. Important clinical and etiological relationship was revealed between kerion and Trichophyton mentagrophytes, as well as between grey patch with single lesions and Microsporum canis. In case of inflammatory forms (predominantly kerion) caused by Trichophyton verrucosum and Trichophyton mentagrophytes ID reaction was manifested by disseminated follicular papules.

**Keywords:** Tinea capitis, clinical forms, ID reaction.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОЗОВ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ В ПОПУЛЯЦИИ ГРУЗИИ

Кудава Х.Т.

*Научно-исследовательский национальный центр дерматологии и венерологии; Тбилисский государственный университет, департамент дерматологии и венерологии, Грузия*

Целью исследования явилось определение клинических симптомов и форм микозов волосистой части головы, вызванных этиологическими агентами, распространенными в Грузии. Исследование проводилось в Национальном центре дерматологии и венерологии в 2009-2013 гг. Критериями включения в исследование являлись наличие клинических симптомов заболевания и положительные результаты микроскопических исследований. Изучено 176 случаев микозов волосистой части головы. Для культуральных исследований использована питательная среда сабуро-глюкоза-агар с антибиотиком хлорамфениколом. Клинические проявления были разделены на воспалительные и невоспалительные (маловыраженные воспалительные реакции) повреждения. Выявлено 91 (51,7%) невоспалительных и 85 (48,3%) воспалительных случаев микозов волосистой части головы. Клинические формы распределились следующим образом: керион 73 (41,5%), серые пятна с единичными очагами повреждения 71 (40,3%), себорейные формы 14 (8%),

группированные фолликулиты 12 (6,8%) и черноточечный дерматофитоз 6 (3,4%). Этиологическим агентом для кериона в 41 (89,1%) случае являлся Trichophyton mentagrophytes, для серых пятен с единичными очагами повреждения в 41 (85,4%) случае - Microsporum canis. Выявлена значимая клинико-этиологическая корреляция между керионом и Trichophyton mentagrophytes, а также между серыми пятнами с единичными очагами повреждения и Microsporum canis. Дерматофитные реакции были выражены диссеминированными фолликулярными папулами при воспалительных формах (преимущественно керион), вызванных Trichophyton verrucosum и Trichophyton mentagrophytes.

## რეზიუმე

თავის თმიანი არის მიკოზების კლინიკური თავისებურებანი საქართველოს პოპულაციაში

ხ. კუდავა

კანისა და ვენსნეულებათა ეროვნული სამეცნიერო-კვლევითი ცენტრი; თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, დერმატო-ვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

თავის თმიანი არის მიკოზების კლინიკური გამოვლინებანი მრავალფეროვანია: ასიმპტომურიდან მკვეთრად გამოხატულ ანთებით დაზიანებამდე. კვლევის მიზანი იყო საქართველოში გაერცელებული ეტიოლოგიური აგენტებით გამოწვეული კლინიკური სიმპტომებისა და ფორმების დადგენა. კვლევა ჩატარდა ნაციონალურ ცენტრში 2009-2013 წლებში. კვლევაში ავადმყოფთა ჩართვის კრიტერიუმში იყო კლინიკური სიმპტომების არსებობა და მიკროსკოპული გამოკვლევის დადებითი შედეგი. გამოკვლეულ იქნა თავის თმიანი არის მიკოზების 176 შემთხვევა. კულტურალური გამოკვლევისთვის გამოყენებულ იქნა საბუროს ნიადაგი ქლორამფენიკოლით. კლინიკური გამოვლინებანი დიფერენცირდა ანთებით და არაანთებით (მცირედ გამოხატული ანთებითი მოვლენებით) დაზიანებებად. გამოვლინდა თავის თმიანი არის მიკოზების 85 (48,3%) ანთებითი და 91 (51,7%) არაანთებითი შემთხვევა. კლინიკური ფორმები განაწილდა შემდეგნაირად: კერიონი - 73 (41,5%), ნაცრისფერი ლაქები დაზიანების ერთეული კერებით - 71 (40,3%), სეборეული დერმატიტის მსგავსი ფორმები - 14 (8%), დაჯგუფებული ფოლიკულიტები - 12 (6,8%), შავწერტილოვანი დერმატოფიტი - 6 (3,4%). ეტიოლოგიურ აგენტს კერიონისთვის 41 (89,1%) შემთხვევაში წარმოადგენდა Trichophyton mentagrophytes, ნაცრისფერი ლაქებისთვის დაზიანების ერთეული კერებით 41 (85,4%) შემთხვევაში - Microsporum canis. გამოვლინდა მნიშვნელოვანი კლინიკურ-ეტიოლოგიური

კავშირი როგორც კერიონსა და *Trichophyton mentagrophytes*, ასევე ნაცრისფერ ლაქებს, დაზიანების ერთეული კერებით და *Microsporum canis* შორის. დერმატოფიტული რეაქცია გამოიხატა *Trichophy-*

*ton verrucosum* და *Trichophyton mentagrophytes*-ით გამოწვეული ანთებითი ფორმების (უპირატესად კერიონი) დროს დისემინირებული ფოლიკულური პაპულების სახით.

---

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ASP299GLY ГЕНА TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4

Кириченко Т.С., Коваль Т.И., Кайдашев И.П., Дубинская Г.М.

*Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Роль врожденного иммунитета в регуляции иммунного ответа при ВИЧ-инфекции и развитии оппортунистических заболеваний по сей день активно изучается [2,10]. Особое внимание уделяется изучению toll-like receptor (TLR) – рецепторов врожденной иммунной системы, которые обеспечивают молекулярную идентификацию патогенов и раннюю защиту организма от инородных агентов [2,5]. Наиболее изучена роль TLR-4, который принимает участие в распознавании липополисахаридов грам-отрицательных бактерий, грибов, лигандов микобактерий туберкулеза, а также регуляторных белков организма, в частности, фибронектина, липопротеинов низкой плотности, белков теплового шока и тому подобных [6,7]. Согласно результатам популяционных исследований, частота точечных мутаций гена TLR-4 весьма низкая (<1%), исключение составляет генетический полиморфизм Asp299Gly (rs4986790), частота которого – больше 5% [5]. Практическое значение этого полиморфизма связано с угнетением синтеза провоспалительных цитокинов [5-7]. В последние годы доказано, что полиморфизм гена TLR-4 может влиять на прогрессирование инфекционных заболеваний и соматической патологии [3,4,6]. Активно изучается влияние полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 на клиническое течение ВИЧ-инфекции [2]. Показано, что у ВИЧ-инфицированных больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 возрастает восприимчивость к туберкулезу [6]. Paradopoulos A. и др. изучив взаимосвязь между полиморфизмом гена TLR-4 и развитием тяжелых оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных выявили, что наличие двух самых частых полиморфизмов этого гена – Asp299Gly и Thr399Ile увеличивает риск развития

оппортунистических инфекций [8]. Исследованием Pine S. выявлена взаимосвязь между полиморфизмом Asp299Gly гена TLR4 и высокой вирусной нагрузкой ВИЧ [9]. Таким образом, данные научной литературы указывают, что клиническое течение ВИЧ-инфекции у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 может иметь особенности, однако по сей день этот вопрос остается недостаточно изученным.

Цель исследования – сопоставить клинико-иммунологические характеристики ВИЧ-инфекции у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 и без него.

**Материал и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 100 ВИЧ-1 инфицированных пациентов в возрасте от 25 до 53 лет, мужчин – 57, женщин – 43, которые находились на диспансерном учете в Полтавском областном Центре профилактики ВИЧ-инфекции и борьбы со СПИДом. В зависимости от генотипа Asp299Gly гена TLR-4 ВИЧ-инфицированные были разделены на 2 группы: I – гомозиготный (AA) – 88 (мужчин – 48, женщин – 40), возраст от 25 до 53 лет; II – гетерозиготный (AG) – 12 (мужчин – 9, женщин – 3), возраст от 30 до 49 лет.

По возрасту, полу и длительности инфицирования ВИЧ группы были равноценными. Длительность инфицирования ВИЧ у обследуемых больных варьировала в пределах от 3 до 18 лет и у подавляющего большинства (72%) не превышала 10 лет. На момент первичного обследования пациенты не получали антиретровирусную терапию (АРТ). От всех было получено добровольное письменное согласие на

участие в научном исследовании, которое проводили с разрешения комиссии по биоэтике ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Группу контроля составили 95 практически здоровых из базы генетических образцов НИИ Генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «УМСА».

Диагноз ВИЧ-инфекции и оппортунистических заболеваний устанавливали согласно классификации стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков (ВОЗ, 2006 г.) и верифицировали наличием специфических серологических и молекулярно-биологических маркеров ВИЧ [1]. Антитела к ВИЧ - 1, 2 в крови выявляли методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Labsistem», Нидерланды), вирусную нагрузку ВИЧ-1 – полимеразой цепной реакцией (ПЦР) (Real Time HIV-1 «Abbott», США) [1].

С целью оценки клеточного звена иммунитета в периферической крови определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов (CD45+), Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) на проточном цитофлуориметре FACSCalibur посредством программы MULTISSET V1.1.2 Software [1].

Для изучения генотипа гена TLR-4 выделяли геномную ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфный участок Asp299Gly генотипировали методом ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров [8]. Амплификацию осуществляли на амплификаторе «Терцик» («ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ», Россия).

Математическую обработку полученных данных исследования проводили с использованием электронных таблиц MS Excel. Для статистической обработки использовали тест  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы равных 1, для объяснения закономерностей изменений параметров и их взаимосвязи – корреляционный анализ. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты анализа частоты распространенности полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 среди ВИЧ-инфицированных и здоровых показали, что у ВИЧ-инфицированных гетерозиготный генотип AG выявлялся достоверно чаще, чем у здоровых. Так, у ВИЧ-инфицированных больных «дикий тип» (AA) гена TLR-4 выявлен у 88,0% обследованных, частота гетерозиготного (AG) генотипа составила 12,0%, что достоверно отличалось от группы здоровых, среди которых частота гомо- и гетерозиготного генотипов TLR-4 составила 96,9% и 2,1%, соответственно. Гомозиготный генотип (GG) гена TLR-4 у обследуемых нами больных

не выявлялся, а в группе здоровых регистрировался редко – 1,1% (рис. 1).

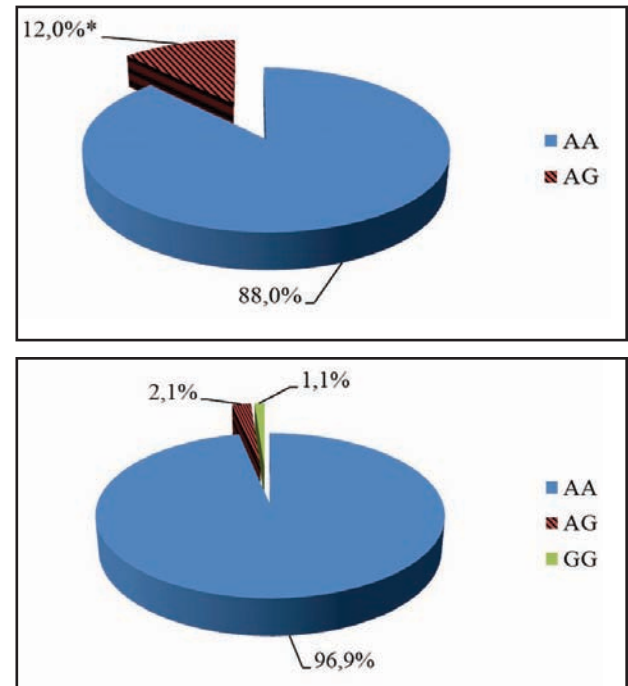


Рис. 1. Частота полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 среди ВИЧ-инфицированных и здоровых  
примечание: \* – достоверная разница показателей ( $p < 0,05$ ) определена посредством теста  $\chi^2$

Результаты анализа клинико-лабораторных характеристик ВИЧ-инфекции выявили, что у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 отмечаются особенности клинического течения и иммунного статуса в сравнении с генотипом AA. При клиническом обследовании ВИЧ-инфицированных, проведенном при первичном обращении и в динамике до назначения АРТ, у подавляющего большинства больных обеих групп диагностированы характерные для ВИЧ-инфекции симптомы и синдромы, такие как: астеновегетативный, лимфаденопатия, лихорадка, потеря веса. Однако достоверной разницы в частоте их регистрации не выявлено (таблица). У больных с генотипом AG закономерно регистрировались поражения кожи и слизистых оболочек в виде папул, везикул, мелких эрозий, корочек по ходу междуреберных нервов – у 7 (58,3%), в сочетании с сыпью на губах, крыльях носа, половых органах – у 2 (16,6%) (при генотипе AA – у 17 (19,3%) и 5 (5,6%) соответственно,  $p < 0,05$ ). Кашель с мокротой чаще отмечали больные II группы – 6 (50,0%) (в I – 17(19%),  $p < 0,05$ ). Увеличение размеров печени выявлено у всех (100%) больных с полиморфизмом и реже – 61,4% при диком генотипе TLR-4 ( $p < 0,05$ ). Проявления абдоминально-болевого синдрома также регистрировались в 1,8 раза чаще у больных II группы – 58,3% (в I – 31,8%,  $p < 0,1$ ).

Таблица. Частота основных клинических симптомов и синдромов у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от генотипа Asp299Gly гена TLR-4

Синдромы	AA, n=88		AG, n=12	
	абс	%	абс	%
лихорадка	43	48,9	6	50,0
астеновегетативный	54	61,4	7	58,3
диспептический	19	21,6	3	25,0
абдоминально-болевого	28	31,8	7	58,3°
экзантема	17	19,3	7	58,3*
лимфаденопатия	45	51,1	5	41,7
гепатомегалия	54	61,4	12	100*
спленомегалия	11	12,5	2	16,7
потеря веса	20	22,7	3	25,0
кашель	17	19,3	6	50,0*

примечание: \* – достоверная разница показателей ( $p < 0,05$ ), ° – тенденция к достоверности ( $p < 0,1$ ) определена посредством теста  $\chi^2$

По результатам комплексного клинико-лабораторного обследования выяснилось, что почти у всех ( $n=11$ , 91,7%) ВИЧ-инфицированных с генотипом AG имел место хронический гепатит С, в то время как в группе пациентов с генотипом AA – только у половины ( $n=44$ , 50,0%,  $p < 0,05$ ). Опоясывающий герпес и лейкоплакию языка также в 3 раза чаще диагностировали у лиц с генотипом AG – 7 (58,3%) и 6 (50%), чем при генотипе AA – 17 (19,3%) и 20 (22,7%), соответственно,  $p < 0,05$ . У 7 (58,3%) больных II группы закономерно выявляли внегоспитальную пневмонию,

у 8 (66,7%) – туберкулез, что значительно превышало частоту их регистрации у больных I группы – 22 (25,0%) и 26 (29,5%), соответственно,  $p < 0,05$ . Следует отметить, что внелегочный туберкулез выявлялся преимущественно у лиц с гетерозиготным генотипом AG – 4 (25,0%), в то время как при генотипе AA регистрировался в единичных случаях – 8 (9,1%),  $p < 0,05$ . Токсоплазмоз головного мозга подтвержден у 25,0% больных с генотипом AG, что в 7,3 раза превысило данные больных с генотипом AA (3,4%) (рис. 2).

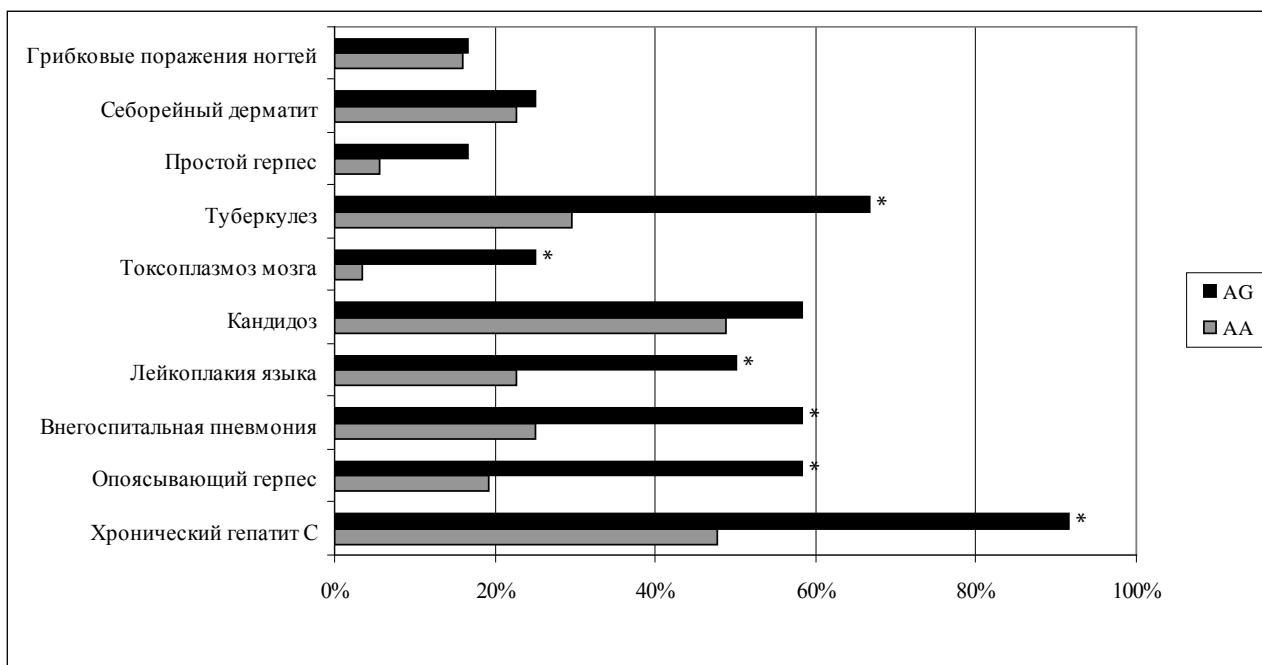


Рис. 2. Частота оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от генотипа Asp299Gly гена TLR-4.

примечание: \* – достоверная разница показателей ( $p < 0,05$ ) определена посредством теста  $\chi^2$

Таким образом, проведенные исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 отмечается повышенный риск развития микст-патологии вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии, что подтверждается результатами корреляционного анализа, который выявил достоверные прямые связи между наличием полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 и частотой регистрации хронического гепатита С ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ), опоясывающего герпеса ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ), лейкоплакии языка ( $r=0,17$ ,  $p<0,02$ ), внегоспитальной пневмонии ( $r=0,17$ ,  $p<0,02$ ), туберкулеза ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ) и токсоплазмоза ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ).

Обращает на себя внимание, что по данным проведенного корреляционного анализа на скорость прогрессирования ВИЧ в стадию СПИДа влияли не только общеизвестные факторы (вирусная нагрузка ВИЧ, количество CD4 лимфоцитов, возраст больного), но и полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4, что подтверждается наличием достоверной обратной корреляционной связи между сроками перехода в стадию СПИДа и наличием полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ).

Учитывая полученные данные, представляется целесообразным проанализировать иммунологические характеристики ВИЧ-инфекции у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4. Следует обратить особое внимание на то, что по результатам корреляционного анализа в группе пациентов с генотипом AA между показателями содержания CD4 лимфоцитов и частотой оппортунистических заболеваний выявлена достоверная тесная обратная связь ( $r=-0,9$ ;  $p<0,05$ ), т.е. при снижении количества CD4 лимфоцитов отмечается увеличение случаев оппортунистических инфекций, что является общепризнанным фактом [1]. Однако, в группе пациентов с генотипом AG аналогичной достоверной корреляционной связи не выявлено ( $r=0,5$ ;  $p>0,05$ ). Проведенный индивидуальный анализ показал, что у пациентов II группы развитие оппортунистических заболеваний происходило при более высоких показателях CD4 лимфоцитов в сравнении с больными I группы. Так, при CD4 лимфоцитах  $>350$  кл/мм<sup>3</sup> опоясывающий герпес и туберкулез диагностированы у 16,6% и 25,0% пациентов с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4, в то время как в группе пациентов с генотипом AA они выявляются достоверно реже (1,1% и 4,5% соответственно,  $p<0,05$ ). Внегоспитальная пневмония отмечена у 41,6% пациентов II и 13,8% I группы при показателях CD4 лимфоцитов, равных 100-350 кл/мм<sup>3</sup> ( $p<0,05$ ). У 16,6% пациентов с генотипом AG токсоплазмоз головного мозга развился при CD4 лимфоцитах  $>100$  кл/мм<sup>3</sup>, в то время как при генотипе AA – только при уровне CD4  $<100$  кл/мм<sup>3</sup> ( $p<0,05$ ). Показатели общего количества лейкоцитов, лимфоцитов (CD45+), Т-лимфоцитов (CD3+) были закономерно снижены без достоверной разницы между группами. На основании проведенного анализа следует

предположить, что прогрессирование ВИЧ-инфекции у пациентов с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 реализуется при высшем уровне CD4 лимфоцитов в сравнении с пациентами с генотипом AA.

Таким образом, проведенные исследования выявили, что у ВИЧ-инфицированных больных с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 отмечаются особенности клинического течения и иммунного статуса, которые должны учитываться при обследовании и назначении лечения данной категории больных.

#### Выводы:

1. У ВИЧ-инфицированных полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4 выявляется достоверно чаще, чем у здоровых (12,% и 2,1% соответственно,  $p<0,05$ ).
2. При ВИЧ-инфекции гетерозиготный генотип (AG) гена TLR-4 ассоциируется с повышенным риском развития микст-патологий вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии, что подтверждается данными корреляционного анализа.
3. Развитие оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 реализуется при более высоком уровне CD4 лимфоцитов, что ставит вопрос о целесообразности пересмотра показаний для назначения антиретровирусной терапии и химиопрофилактики оппортунистических инфекций у данной категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антоняк С.М., Боброва А.О., Курпита В.И. Клинический протокол антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков. К.: 2010; 164.
2. Кириченко Т.С., Коваль Т.І. Вплив поліморфізму TLR-4 на клінічний перебіг ВІЛ-інфекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. 2012; 1-2(37-38): 112-114.
3. Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Перспективы диагностики и лечения генетически детерминированной атопической бронхиальной астмы. Дитячий лікар. 2012; 7: 23-26.
4. Крючко Т.А., Кайдашев И.П., Вовк Ю.А. Генетический полиморфизм Toll-подобного рецептора 4 у детей с атопической бронхиальной астмой. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія 2011; 5(44): 52-54.
5. Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Вовк Ю.А. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии. Здоровье ребенка 2010; 6(27):42-45.
6. Ferwerda B., Kibiki G., Netea M. et al. The Toll-like receptor 4 Asp299Gly variant and tuberculosis susceptibility in HIV-infected patients in Tanzania. AIDS. 2007; 21: 1375-1377.
7. Ferwerda B., McCall M., Verheijen K. et al. Functional consequences of Toll-like receptor 4 polymorphisms. Mol. Med. 2008; 14: 346-352.

8. Papadopoulos A., Ferwerda B., Antoniadou A. et al. Association of toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms with increased infection risk in patients with advanced HIV-1 infection. Clin. Infect. Dis. 2010; 51(2): 242-247.  
9. Pine S., McElrath M., Bochud P. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and toll-like receptor 9 influence viral

load in a seroincident cohort of HIV-1-infected individuals. AIDS 2009; 23(18): 2387-2395.  
10. Soriano-Sarabia N., Vallejo A., Ramirez-Lorca R. et al. Influence of the Toll-like receptor 9 1635A/G polymorphism on the CD4 count, HIV viral load, and clinical progression. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2008; 49:128-135.

#### SUMMARY

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HIV- INFECTION IN PATIENTS WITH ASP299GLY POLYMORPHISM OF THE TOLL- LIKE RECEPTOR 4 GENE

Kyrychenko T., Koval T., Kaidashev I., Dubynska G.

*Higher education institution of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava, Ukraine*

The prevalence of Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene and its impact on the clinical and immunological characteristics of HIV infection were investigated. Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene was observed significantly in HIV-infected patients – 12.0 % as compared with controls (2.1%, p<0,05). This study suggests a greater risk for development of viral, bacterial and parasitic infections in HIV- positive patients with Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene. The patients with Asp299Gly TLR4 poly-

morphism demonstrated the development of opportunistic infections with higher CD-4 counts than the patients with AA genotype. The present results may influence to the future criteria for initiation antiretroviral treatment and antibiotic prophylaxis of opportunistic infections in patients with Asp299Gly polymorphism of the TLR 4 gene.

**Keywords:** HIV-infection; Toll-like receptor 4; Asp299Gly polymorphisms; clinical course; CD4 cell count.

#### РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ASP299GLY ГЕНА TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4

Кириченко Т.С., Коваль Т.И., Кайдашев И.П., Дубинская Г.М.

*Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

В статье изучены распространенность полиморфизма Asp299Gly гена TLR-4 и его влияние на клинико-иммунологические характеристики ВИЧ-инфекции. Результаты проведенных исследований выявили, что у ВИЧ-инфицированных полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4 выявляется достоверно чаще, чем у здоровых (12,0% и 2,1% соответственно, p<0,05). При ВИЧ-инфекции гетерозиготный генотип (AG) гена TLR-4 ассоциируется с повышенным риском развития микст-

патологии: вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии, что подтверждается данными корреляционного анализа. Развитие оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов с полиморфизмом Asp299Gly гена TLR-4 реализуется при более высоком уровне CD4 лимфоцитов, что ставит вопрос о целесообразности пересмотра показаний для назначения антиретровирусной терапии и химиопрофилактики оппортунистических инфекций у этой категории больных.

#### რეზიუმე

ტოლ რეცეპტორი 4-ის ASP299GLY გენის პოლიმორფიზმის მქონე აივ-ინფიცირებულთა კლინიკო-იმუნოლოგიური დახასიათება

ტ. კირიჩენკო, ტ. კოვალ, ი. კაიდაშევი, გ. დუბინსკაია

უკრაინის უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება  
“უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია”, პოლტავა, უკრაინა

სტატიაში შესწავლილია TLR-4-ის ASP299GLY გენის პოლიმორფიზმის სიხშირე და მისი გავ-

ლენა აივ-ინფექციის კლინიკო-იმუნოლოგიურ მანევრებლებზე. ჩატერებული კვლევების შე-

დგად დადგენილია, რომ TLR-4-ის ASP299GLY გენის პოლიმორფიზმი მნიშვნელოვნად ხშირად გვხვდება აივ-ინფიცირებულებში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით (შესაბამისად, 12,0% და 2,1%,  $p < 0,05$ ). აივ-ინფიცირებულებში TLR-4-ის გენის ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი (AG) ასოცირდება ვირუსული, ბაქტერიული და პარაზიტული ეტიოლოგიის მიქს-პათოლოგიის განვითარების მომატებულ რისკთან, რაც დასტურდება კორელა-

ციური ანალიზით. TLR-4-ის ASP299GLY გენის პოლიმორფიზმის მქონე აივ-ინფიცირებულებში ოპორტუნისტული ინფექციები CD4 ლიმფოციტების უფრო მაღალი შემცველობის ფონზე ვითარდება, რაც ამ კატეგორიის პაციენტებში ანტირეტროვირუსული თარაპიისა და ოპორტუნისტული ინფექციების ქიმიოპროფილაქტიკის დანიშნის ჩვენებათა გადახედვის მაზანშეწონილობაზე მიუთითებს.

## СТРУКТУРА ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

<sup>1</sup>Кравчун Н.А., <sup>1</sup>Ильина И.М., <sup>2</sup>Парцхаладзе В.И., <sup>2</sup>Гончарова О.А.

<sup>1</sup>ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков;  
<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

По данным литературы, у 90% пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа определяется избыточная масса тела либо ожирение [1,2]. Значительная доля научных исследований в области диабетологии посвящена именно механизмам влияния ожирения на формирование и течение СД 2 типа [2,5]. Программы профилактики СД 2 типа в обязательном порядке включают коррекцию избыточного веса. В то же время примерно у 10% пациентов СД 2 типа развивается на фоне нормальной массы тела (нормМТ). В последние годы в зарубежной печати появились публикации о том, что больные СД 2 типа с избыточной массой тела (избМТ) или ожирением (Ож) живут дольше, чем больные с нормальной МТ на момент выявления диабета [4,6]. Высказано предположение относительно протективного влияния высокой МТ при СД 2 типа, что по сей день не получило убедительного объяснения. Исходя из вышеизложенного, проблема СД 2 типа у лиц с нормМТ является актуальной и в научном, и в практическом плане.

Целью исследования явилось установление наличия и частоты факторов риска сахарного диабета 2 типа в когортах условно здоровых относительно диабета лиц, проживающих в городском и сельском регионах.

**Материал и методы.** Проводили анкетирование лиц в возрасте 45 лет и выше в г. Харькове на базе ГБ №26

(n=535) и в Золочевском районе Харьковской области (n=1052). Устанавливали удельный вес лиц с нормМТ, определяли частоту увеличения окружности талии (ОТ): умеренное: у мужчин - 94-102 см, у женщин - 80-88 см и выраженное: у мужчин - >102 см, у женщин - >88 см; наличие артериальной гипертензии (АГ), перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, эпизодов гипергликемии (СК>6,1 ммоль/л), отягощенного по диабету семейного анамнеза, у женщин - отягощенного акушерского анамнеза.

Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программ Microsoft Excel, Microsoft Word STATISTICA-6.0.

**Результаты и их обсуждение.** В когортах участников скрининга СД 2 типа, которые включали жителей городского и сельского регионов Харьковской области в возрасте 45 лет и старше, группы лиц с нормМТ (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>) были практически одинаковыми: 24,3% среди жителей города и 25,3% – в сельской местности. Таким образом, в городе и в сельской местности примерно каждый четвертый житель в возрасте 45 и более лет не имел избыточной МТ либо ожирения. В то же время частота других факторов риска СД 2 типа имела некоторые особенности в рассмотренных когортах (таблица 1).

Таблица 1. Частота факторов риска сахарного диабета 2 типа в когортах жителей городского и сельского регионов, имеющих нормальный вес

Факторы риска	Частота, %		p
	жители города n=130	жители сельского региона n=266	
умеренная ОТ	34,6	13,5	<0,001
выраженное увеличение ОТ	10,8	3,8	<0,002
всего	45,4	17,3	<0,001
наличие АГ	50,8	15,0	<0,001
эпизоды гипергликемии	20,0	17,3	-
наличие родственников с СД	21,5	3,0	<0,001
отягощенный акушерский анамнез	100 (24,0%)	123 (16,0%)	-
перенесенные ИМ и инсульты	15,4	2,3	<0,001

Таблица 2. Частота факторов риска сахарного диабета в зависимости от величины окружности талии у городских и сельских жителей

Факторы риска	ОТ – N ОТ – ↑	Частота				p
		жители города n=130		жители сельского региона n=266		
		n	%	n	%	
АГ	ОТ – N	71	43,7	220	12,7	<0,001
	ОТ – ↑	59	59,3	46	26,1	<0,001
p		<0,1		<0,05		
ИМ и инсульты в анамнезе	ОТ – N	71	12,7	220	2,7	<0,02
	ОТ – ↑	59	18,6	46	3,67	<0,001
p		-		<0,02		
Эпизоды гипергликемии	ОТ – N	71	19,7	220	19,6	-
	ОТ – ↑	59	20,3	46	6,5	<0,05
p		-		<0,01		
отягощенный акушерский анамнез	ОТ – N	53	30,2	84	2,4	<0,001
	ОТ – ↑	47	17,0	39	0	<0,001
p		<0,1		-		
наличие родственников с СД	ОТ – N	71	25,3	220	3,2	<0,001
	ОТ – ↑	59	17,0	46	2,2	<0,01
p		-		-		

По данным таблицы 1, нормальная масса тела у жителей города в возрасте 45 лет и выше встречается достоверно чаще, чем у сельских жителей, имеется метаболическое (или андройдное) ожирение, о чем свидетельствует увеличение ОТ как в умеренной ( $p<0,001$ ), так и в выраженной степени ( $p<0,002$ ). У жителей города достоверно чаще выявляется АГ ( $p<0,001$ ), наличие в анамнезе ИМ и инсультов ( $p<0,001$ ), а также отягощенный по диабету семейный анамнез ( $p<0,001$ ).

Учитывая данные литературы о том, что наличие избыточного отложения абдоминальной ткани у лиц с нормМТ может быть предиктором к возникновению нарушений углеводного обмена и формированию сердечно-сосудистой патологии [4-6], нами исследована частота

рассматриваемых факторов риска в зависимости от наличия метаболического ожирения (таблица 2).

Оценивая полученные результаты, следует отметить, что частота практически всех проанализированных факторов риска СД 2 типа была достоверно выше у жителей города и при нормальной и увеличенной ОТ. Исключение составил процент выявленных в прошлом эпизодов гипергликемии в подгруппах с нормальной ОТ, в которых она была практически одинаковой (19,7 против 19,6%).

Следует отметить, что в городской когорте наличие метаболического ожирения достоверно не влияло на частоту каждого из рассмотренных факторов риска.



У сельских жителей увеличенный показатель ОТ сопровождался достоверным повышением частоты АГ ( $p < 0,05$ ), перенесенных ИМ и инсульта ( $p < 0,02$ ), однако не повышал риск эпизодов гипергликемии, наличие осложненного акушерского анамнеза и отягощенного по диабету семейного анамнеза.

Интерпретировать полученные результаты, по нашему мнению, можно следующим образом. Увеличение ОТ не является единственной причиной формирования других факторов риска СД 2 типа.

#### **Выводы:**

1. В регионе Восточной Украины (на примере Харьковской области) в когорте жителей в возрасте 45 лет и старше примерно каждый четвертый городской и сельский житель не имеет избыточной массы тела либо ожирения.
2. Частота факторов риска сахарного диабета 2 типа (увеличение окружности талии, наличие артериальной гипертензии, перенесенных инфаркта миокарда и инсульта, диабета у родственников) на фоне нормальной массы тела достоверно выше у жителей города.
3. Метаболическое ожирение при нормальной массе тела достоверно чаще выявляется у жителей города.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Маньковский Б.Н. Корекція факторів ризику серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті. Нова медицина 2006; 34.
2. Bellocchio L., Mancini G., Vicennati V., Pasquali R., Pagotto U. Cannabinoid receptors as therapeutic targets for obesity and metabolic diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6: 586-591.
3. Radermecker R.P., Philips J.C., Jandrain B., Paquot N., Scheen A.J. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA - Diabetes trials. *Rev Med Liege* 2008; 63(7-8): 511-518.
4. Ruderman N.B., Chistolom D., Pi-Syner X. et al. The metabolically obese, normal weight individual – revisited. *Diabetes* 1998; 47: 699-713.
5. Vi Di Marzo. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 1356-1367.
6. Wildman R.P., Munter P., Reynolds K. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHAENES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008; 168(15): 1617-1624.

#### **SUMMARY**

### **THE STRUCTURE OF TYPE 2 DIABETES RISK-FACTORS IN PEOPLE WITH NORMAL WEIGHT**

**<sup>1</sup>Kravchun N., <sup>1</sup>Ylina I., <sup>2</sup>Partskhaladze V., <sup>2</sup>Goncharova O.**

<sup>1</sup>State University "V.Y. Danilevsky Institute of Problems of Endocrine Pathology", Kharkov;

<sup>2</sup>Medical Academy of Kharkov Post-Diploma Education, Ukraine

In the current study we have presented the analyzed data of screening materials of type 2 diabetes patients aged 45 and above carried out in Kharkov (n=535) and Kharkov district villages (n=1052). It has been established, that the data of cohort people with normal body mass index were practically the same and accounted approximately one fourth of the analyzed patients. At the same time, it appeared that the patients living in the city were more susceptible to metabolic obesity (enlargement of abdominal fat tis-

sue), arterial hypertension, myocardial infarction, insult and heavy family history. Metabolic obesity prevalent in city cohorts practically did not have any effect on the frequency of the above mentioned risk-factors. However, it definitely affected the cardio-vascular component in village cohorts.

**Keywords:** Type 2 diabetes, normal body mass index, metabolic obesity.

#### **РЕЗЮМЕ**

### **СТРУКТУРА ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

**<sup>1</sup>Кравчун Н.А., <sup>1</sup>Ильина И.М., <sup>2</sup>Парцхаладзе В.И., <sup>2</sup>Гончарова О.А.**

<sup>1</sup>ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков;

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В статье представлены результаты анализа материалов скрининга СД 2 типа среди лиц в возрасте 45 лет и выше – жителей г. Харькова (n=535) и Харьковской области

(n=1052). Установлено, что в данных когортах группы лиц с нормальной массой тела практически одинаковые и составляют примерно четвертую часть обследованных.

В то же время у жителей города достоверно чаще имеет место метаболическое ожирение (увеличение окружности талии), а также артериальная гипертензия, перенесенные инфаркт миокарда и инсульт, отягощенный по диабету

семейный анамнез. Наличие метаболического ожирения в городской когорте практически не меняет частоту указанных факторов риска, а в сельской – достоверно повышает сердечно-сосудистую составляющую.

### რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის რისკ-ფაქტორთა სტრუქტურა  
სხეულის ნორმალური მასის მქონე პირებში

<sup>1</sup>ნ. კრავჩუნი, <sup>1</sup>ი. ილინა, <sup>2</sup>ვ. ფარცხალაძე, <sup>2</sup>ო. გონჩაროვა

<sup>1</sup>სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ვ.ი. დანილევსკის სახ. ენდოკრინული პათოლოგიის ინსტიტუტი”, ხარკოვი;  
<sup>2</sup>ხარკოვის დიპლომშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

ნაშრომში წარმოდგენილია შაქრიანი დიაბეტის (შდ) ტიპი 2-ის სკრინინგის მასალების ანალიზი ქ. ხარკოვის (n=535) და ხარკოვის ოლქის (n=1052) 45 წლის და მეტი ასაკის მაცხოვრებლებს შორის. დადგენილია, რომ სხეულის ნორმალური მასის მქონე პირთა რაოდენობა მოცემულ კოჰორტებში პრაქტიკულად ერთნაირია და შეადგენს გამოკვლეულთა დაახლოებით მეოთხედს. ამავე დროს, ქალაქის მაცხოვრებლებში სარწმუნოდ ხშირია

მეტაბოლური სიმსუქნე (წელის გარშემოწერილობის გადიდება), ასევე, არტერიული ჰიპერტენზია, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი (მი) და ინსულტი, დიაბეტით დამძიმებული ოჯახური ანამნეზი. მეტაბოლური სიმსუქნის არსებობა ქალაქის კოჰორტაში პრაქტიკულად არ ცვლის მითითებულ რისკ-ფაქტორთა სისშირეს, ხოლო სოფლის კოჰორტაში სარწმუნოდ ზრდის გულ-სისხლძარღვოვან შემადგენელს (კომპონენტს).

---

## ОПТИМИЗАЦИЯ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Тесленко Ю.В.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Известно, что стабильная стенокардия напряжения (ССН) как одна из основных форм ишемической болезни сердца (ИБС) редко встречается как самостоятельная патология. Как правило, ССН сочетается с другими заболеваниями, в частности, с поражением опорно-двигательного аппарата. Остеоартроз (ОА) является наиболее известным и частым заболеванием суставов с возраст-ассоциированной распространенностью; болеют около 15-20% населения мира, из них 65% в возрасте 60 лет и старше [1]. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ОА является основной причиной функциональной недостаточности и потери трудоспо-

собности у взрослого населения [1,11,16]. Больные ОА имеют высокий риск развития ССЗ и высокий показатель смертности [10].

Ожирение является первичным фактором риска для развития и прогрессирования ОА и ССЗ. В последнее время жировую ткань рассматривают как эндокринный орган, продуцирующий и кумулирующий широкий спектр гормонально-активных веществ, а также про-тивовоспалительных цитокинов и протромботических факторов, что дает основание расценивать ожирение как слабовыраженное воспалительное состояние [5].

Это объединяет ожирение с атеросклерозом, как основным фактором риска ИБС, а также с ОА: при этих заболеваниях определяется высокий уровень биомаркеров воспаления – интерлейкин 6, фактор некроза опухоли –  $\alpha$ , рецепторов к этому фактору sTNFR1 и sTNFR2, а также С-реактивного белка (СРБ) [8,9,12-15].

Современный пациент представляет собой уникальный клинический феномен с точки зрения наличия у него разнообразных по характеру и течению патологических состояний, которые конкурируют по своей прогностической значимости и влиянию на качество жизни [2]. Не менее актуальным является решение вопроса о безопасности фармакотерапевтического действия медикаментозных препаратов, их возможного влияния на сопутствующие и/или конкурирующие заболевания, совместимость с препаратами, назначаемыми для их лечения [4,5].

Целью исследования явилась оптимизация стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения у больных с сопутствующим остеоартрозом и ожирением путем комбинированной, сочетанной терапии.

**Материал и методы.** Для решения поставленной цели на фоне стандартной терапии согласно с «Протоколами оказания медицинской помощи больным ИБС: стабильная стенокардия напряжения I-II, III-IV ФК» и рекомендациями Европейского сообщества кардиологов, которые включают антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота в суточной дозировке 75-100 мг), гиполипидемические препараты (ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы: аторвастатин в суточной дозировке 20-40 мг), антиангинальные средства (изосорбида динитрат умеренно пролонгированного действия), блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, проводилась комбинированная терапия ОА и ожирения, которая включала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2): мелоксикам парентерально в начале лечения (1,5 мл 1% раствора в течение 5 дней), перорально (7,5-15 мг/сутки на протяжении 2-3 недель и в периоды обострений); хондропротективные препараты: парентерально хондроитина сульфат 2 мл (0,2 г) 1 раз в сутки внутримышечно №25-30 («Мукосат») с последующим приемом комбинированного хондропротективного препарата (глюкозамина сульфат 562,5 мг и хондроитина сульфат 350 мг) перорально 1 табл. 3 раза в сутки первые 3 недели и 1 табл. 2 раза в сутки в последующем («Остеаль»), антидиабетический препарат группы бигуанидов (метформин в суточной дозировке 1,5-3 г под контролем уровня глюкозы крови и мочи), препарат, влияющий на центры голода

и способствующий снижению аппетита у больных с ожирением «Цефамандар» (действующее вещество Тритурация мадара D4 250 мг) по 1 табл. 3 раза в сутки, а также редуцированная по энергетической ценности диета №8 и ее варианты: 8а (больным с ожирением I-II степени), 8<sub>0</sub> (больным с ожирением III степени) [2,6,7].

Под наблюдением находились 74 больных ССН, сочетанной с ОА и ожирением в возрасте 42-72 лет, средний возраст -  $60,7 \pm 1,54$  лет. С целью оценки клинического течения и эффективности предложенной методики лечения с максимальным приближением к принципам доказательной медицины, согласно правилам проспективного исследования, были сформированы две в начале лечения однородные группы с одинаковым числом больных. В контрольную группу (КГ) было включено 37 больных, из них 13 мужчин и 24 женщины, которым проводили стандартную терапию ИБС. У 20 больных отмечалось ожирение II степени (индекс массы тела - ИМТ=35-40 кг/м<sup>2</sup>), у 17 больных - ожирение III степени (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>). Исследуемую группу (ИГ) составили 37 больных, из них 12 мужчин и 25 женщин. Согласно ИМТ, у 20 больных было ожирение II степени, у 17 - ожирение III степени. Больные на фоне стандартной терапии ИБС получали комбинированную, сопутствующую терапию ОА и ожирения по предложенной методике.

Оценка эффективности предложенной методики лечения проводилась с учетом показателей антропометрических, клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования в начале лечения и в отдаленные периоды спустя 3, 6 и 12 месяцев.

Для статистической обработки результатов проведенного исследования использовался параметрический критерий t Стьюдента. Математическая обработка полученных данных проводилась посредством программы STATISTICA 6.0 и пакета прикладных программ Microsoft Office (Word, Excel).

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного лечения по предложенной методике зафиксировано статистически достоверное снижение массы тела и, соответственно, ИМТ (рис. 1), уменьшение окружности талии и индексов абдоминального ожирения (ИАО), как соотношения окружности талии к: окружности бедер – WHR (waist-hip ratio); окружности ноги (в верхней трети бедра) – WTR (waist-thigh ratio); окружности руки (в средней трети плеча, области максимального объема бицепса) – WAR (waist-arm ratio), росту - WHtR (waist-height ratio). Изменения антропометрических показателей у пациентов ИГ свидетельствуют об эффективности предложенной терапии (таблица 1).

Таблица 1. Антропометрические показатели у больных КГ и ИГ по окончании лечения,  $M \pm m$

Показатель	КГ (n=37)	ИГ (n=37)	t	p
Масса тела, кг.	104,60±1,65	96,73±1,40	3,635	<0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,91±0,46	34,20±0,49	4,037	<0,01
Окружность талии, см.	116,78±1,93	109,97±1,89	2,521	<0,05
WHR	1,15±0,02	1,13±0,02	0,930	>0,05
WTR	2,28±0,05	2,12±0,05	2,567	<0,05
WAR	3,14±0,07	2,92±0,07	2,201	<0,05
WHtR	0,69±0,01	0,66±0,01	2,298	<0,05

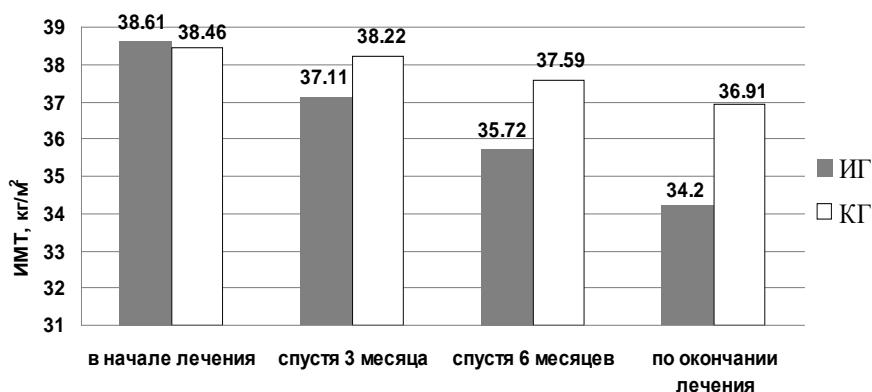


Рис. 1. Изменения ИМТ у больных ИГ и КГ в период лечения

Оценивая клиническое течение ССН у больных обеих групп по окончании лечения на фоне снижения массы тела и ИАО отмечалось статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) уменьшение показателей продолжительности ангинозных приступов в ИГ ( $3,54 \pm 0,29$  мин.) после окончания лечения в сравнении с КГ ( $5,97 \pm 0,20$  мин.;  $t = 6,886$ ); показателей частоты приступов ( $3,05 \pm 0,34$ ) в ИГ в сравнении с КГ ( $5,68 \pm 0,17$ ;  $t = 6,897$ ); уменьшение количества принятых таблеток нитроглицерина на протяжении недели, соответственно,  $4,08 \pm 0,35$  - в ИГ и  $6,02 \pm 0,13$  - в КГ ( $t = 5,181$ ); повышение толерантности к физической нагрузке (ТФН) у пациентов ИГ

$371,62 \pm 11,55$  в сравнении с  $314,87 \pm 6,09$  - в КГ ( $t = 4,348$ ). Данные изменения свидетельствуют о существенном улучшении клинического течения ИБС у больных ИГ, на фоне снижения массы тела.

По данным теста толерантности к глюкозе, показателем эффективности приема метформина является статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение уровня глюкозы натощак  $4,79 \pm 0,05$  ммоль/л и 2 часа спустя после нагрузки глюкозой  $7,48 \pm 0,06$  ммоль/л у больных ИГ в сравнении с КГ, соответственно,  $5,75 \pm 0,08$  ( $t = 10,472$ ) и  $8,57 \pm 0,08$  ( $t = 10,935$ ) (рис. 2).

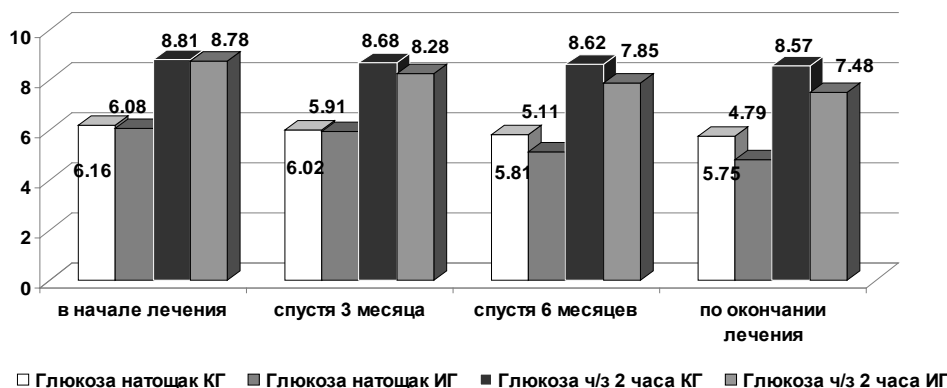


Рис. 2. Показатели теста толерантности к глюкозе у больных контрольной и исследуемой групп на протяжении лечения, ммоль/л

Учитывая изменения показателей углеводного обмена у больных ИГ, наблюдалась тенденция к статистически достоверному ( $p < 0,01$ ) улучшению показателей

липидного обмена после проведенного лечения (общие липиды - ОЛ, общий холестерин - ОХ, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности - ХСЛПВП и

ХСЛПНП, коэффициент атерогенности - КА) в сравнении с КГ, что свидетельствует о высокой эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) у больных ИГ на фоне сопутствующей терапии по предложенной методике. При незначительном снижении среднего показателя, разница между уровнем триглицеридов (ТГ) у больных ИГ в сравнении с

КГ была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ). Положительная динамика изменений показателей липидограммы у больных ИГ свидетельствует о достоверном положительном влиянии на течение и прогноз ИБС, а также о замедлении прогрессирования атеросклеротических изменений у больных ИГ в сравнении с КГ (таблица 2).

Таблица 2. Показатели липидограммы у больных КГ и ИГ до и после лечения,  $M \pm t$

Группы Показатели	КГ (n=37)		ИГ (n=37)		t
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ОЛ, г/л	7,45±0,03	6,78±0,02	7,44±0,03	6,11±0,03	16,569*
ОХ, ммоль/л	6,74±0,06	5,54±0,04	6,72±0,07	4,69±0,08	9,405*
ХСЛПНП, ммоль/л	5,59±0,03	4,60±0,02	5,58±0,04	3,73±0,05	15,916*
ХСЛПВП, ммоль/л	0,82±0,01	1,00±0,01	0,82±0,01	1,06±0,01	5,512*
КА	7,35±0,16	4,52±0,04	7,42±0,18	3,47±0,11	8,995*
ТГ, ммоль/л	3,99±0,02	2,69±0,02	3,98±0,02	2,63±0,05	1,164**

примечание: критерий t-Стьюдента указан для средних значений между показателями КГ и ИГ после лечения: \* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p > 0,05$

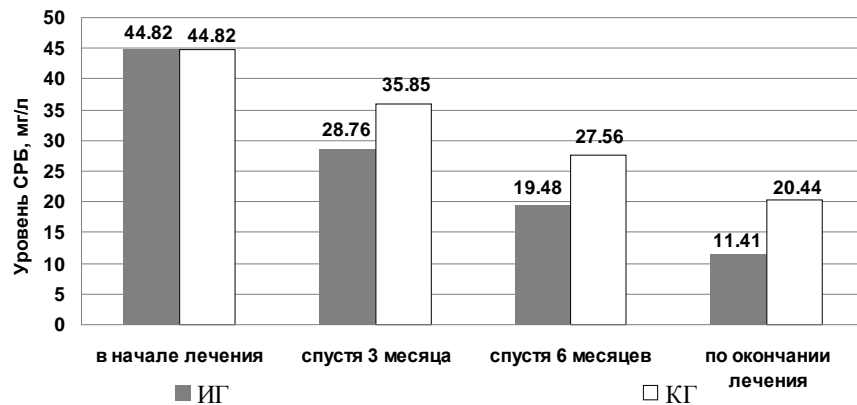


Рис. 3. Уровень СРБ у больных КГ и ИГ в период лечения, мг/л

При оценке лабораторных показателей, следует отметить статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня СРБ у больных ИГ в сравнении с больными КГ. Показатель СРБ после проведенного лечения у больных ИГ составил  $11,41 \pm 0,39$  мг/л в сравнении с  $20,44 \pm 0,50$  мг/л у больных КГ ( $t = 14,348$ ). Снижение уровня СРБ свидетельствует об уменьшении системного воспалительного процесса у больных ИГ (рис. 3).

Анализ показателей ультразвукового исследования (УЗИ) сердца после лечения (таблица 3) выявил статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение фракции выброса (ФВ) –  $54,87 \pm 0,44\%$  и уменьшение конечно-систолического объема (КСО) ( $p < 0,05$ ) –  $64,51 \pm 1,93$  мл у больных ИГ в сравнении с КГ соответственно  $53,0 \pm 0,37\%$  ( $t = 3,250$ ) и  $70,05 \pm 1,69$  мл ( $t = 2,160$ ), что свидетельствует об улучшении сократительной способности сердца у больных ИГ. Разница между средними

значениями конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ), конечно-диастолического объема (КДО) и ударного объема (УО) была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ).

С учетом существенного улучшения клинического течения на фоне уменьшения клинических проявлений отмечались статистически достоверные ( $p < 0,01$ ) изменения показателей Холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМЭКГ) после лечения, что свидетельствует о более благоприятном течении ССН и прогнозе заболевания у больных ИГ ( $n = 37$ ) в сравнении с больными КГ ( $n = 37$ ). Так, количество безболевых эпизодов ишемии после лечения у больных ИГ составило  $2,30 \pm 0,13$  в сравнении с  $3,22 \pm 0,15$  в КГ; количество всех эпизодов ишемии  $5,35 \pm 0,26$  в ИГ и  $6,65 \pm 0,27$  в КГ; продолжительность болевых

эпизодов ишемии 11,87±1,43 мин. в ИГ и 21,08±1,48 мин. в КГ; продолжительность всех эпизодов ишемии 24,27±1,90 мин. в ИГ и 32,73±1,97 мин. в КГ; средняя глубина депрессии сегмента ST 2,57±0,02 мм, в ИГ и 2,65±0,02 мм. в КГ; максимальная глубина депрессии сегмента ST 2,77±0,02 мм, в ИГ и 2,87±0,02 мм. в КГ.

При снижении среднего значения по показателям количества болевых эпизодов, продолжительности болевых эпизодов ишемии, средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) в начале безболевых эпизодов ишемии по данным ХМЭКГ разница была статистически незначимой ( $p>0,05$ ).

Таблица 3. Показатели УЗИ сердца у больных КГ и ИГ до и после лечения,  $M\pm t$

Показатели	КГ (n=37)		ИГ (n=37)		t
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
КДР ЛЖ, см.	5,90±0,04	5,68±0,05	5,95±0,05	5,66±0,04	0,235***
КСР ЛЖ, см.	4,32±0,05	4,09±0,05	4,31±0,06	4,02±0,06	0,914***
ФВ, %	50,73±0,47	53,0±0,37	50,76±0,46	54,87±0,44	3,250*
КДО, мл.	163,46±2,95	148,84±2,79	161,84±3,07	142,16±3,14	1,591***
КСО, мл.	80,92±2,06	70,05±1,69	79,82±2,06	64,51±1,93	2,160**
УО, мл	82,54±1,17	78,78±1,25	82,0±1,24	77,65±1,32	0,625***

примечание: критерий t-Стьюдента указан для средних значений между показателями КГ и ИГ после лечения; \* -  $p<0,01$ ; \*\* -  $p<0,05$ ; \*\*\* -  $p>0,05$

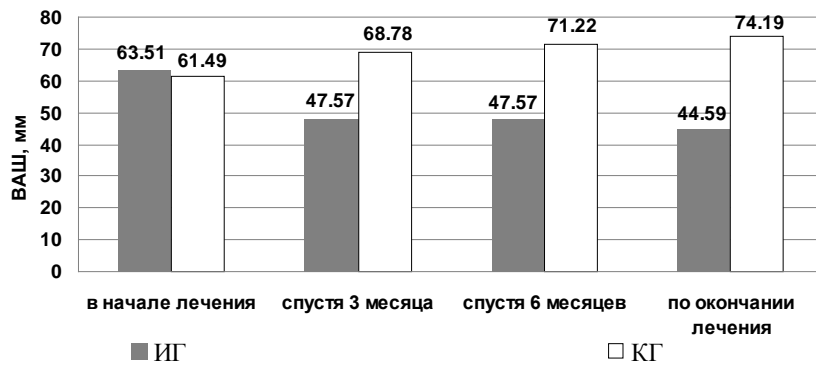


Рис. 4. Оценка болевого синдрома при ОА согласно ВАШ у больных КГ и ИГ в период лечения, мм

Анализ показателей визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) с целью оценки болевого синдрома при ОА на протяжении лечения выявил статистически достоверную ( $p<0,01$ ) положительную динамику у больных ИГ в сравнении с КГ. Среднее значение ВАШ у пациентов ИГ после лечения составило 44,59±1,47 мм в сравнении с 74,19±1,32 мм в КГ ( $t=14,985$ ). Следует отметить, что показатели ВАШ у больных КГ имели тенденцию к росту, что свидетельствует о прогрессировании ОА (рис. 4).

Наблюдалось статистически достоверное ( $p<0,01$ ) уменьшение показателей индекса тяжести остеоартрита - WOMAC, что свидетельствует о благоприятном течении ОА и положительном эффекте проведенного лечения у больных ИГ, в сравнении с КГ, где зафиксирован рост средних значений на протяжении лечения (таблица 4).

Таблица 4. Показатели индекса WOMAC у больных КГ и ИГ до и после лечения,  $M\pm t$

Показатели	КГ (n=37)		ИГ (n=37)		t
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Шкала боли, мм (суммарный бал)	251,89 ±10,38	262,97 ±9,71	260,81 ±10,53	164,87 ±7,44	8,020*
Степень скованности утром после сна, мин.	24,46 ±0,97	27,16 ±0,60	26,62 ±0,85	17,57 ±0,57	11,623*
Степень скованности на протяжении дня после положения сидя или лежа, мин.	19,87 ±0,94	24,19 ±0,66	21,76 ±0,76	16,22 ±0,68	8,419*
Шкала функций, мм (суммарный бал)	10,49 ±0,33	12,05 ±0,35	11,03 ±0,32	7,54 ±0,30	9,719*

примечание: критерий t-Стьюдента указан для средних значений между показателями КГ и ИГ после лечения; \* -  $p<0,01$

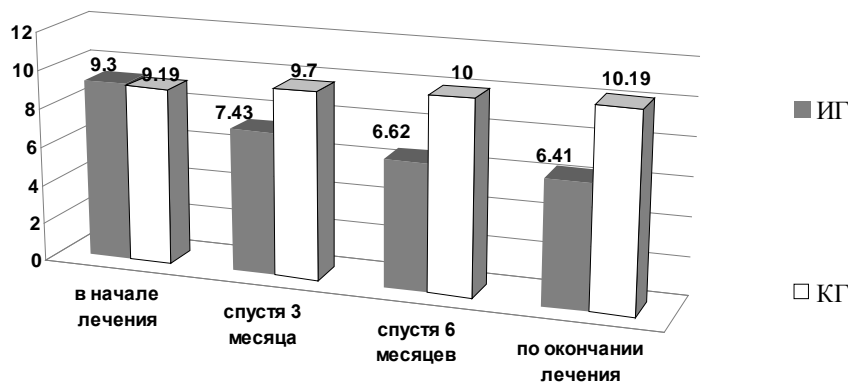


Рис. 5. Оценка тяжести ОА, согласно индексу Лекена у больных КГ и ИГ в период лечения

В дополнение к вышеизложенному, следует обратить внимание на статистически достоверное снижение показателя тяжести ОА у больных ИГ на протяжении лечения, в сравнении с КГ, где зафиксирован рост среднего значения (рис. 5). Так, при оценке функционального состояния суставов по основному критерию – альгофункциональному индексу Лекена, суммарный балл тяжести ОА у больных ИГ после лечения составил  $6,41 \pm 0,15$  в сравнении с  $10,19 \pm 0,14$  у больных КГ ( $t=18,072$ ).

Таким образом, полученные в результате исследования данные позволяют заключить, что:

- 1) оптимизация стандартной терапии ССН, методом дополнительной, комбинированной терапии ОА и ожирения оказывает положительный эффект на клиническое течение ССН, что проявляется в уменьшении продолжительности частоты ангинозных приступов и повышении толерантности к физической нагрузке;
- 2) статистически достоверное снижение ИМТ и ИАО в результате проведенного лечения по предложенной методике способствует улучшению клинического течения как ССН, так и ОА;
- 3) коррекция показателей углеводного обмена на фоне приема метформина улучшает липидный обмен, что свидетельствует об эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) у больных ИГ на фоне сопутствующей терапии по предложенной методике;
- 4) снижение уровня СРБ у больных ССН, сочетанной с ОА и ожирением, на фоне терапии по предложенной методике указывает на уменьшение системного воспалительного процесса.

*Работа является фрагментом НИР кафедры преподавания внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины) «Роль воспаления в патогенезе коронарных и некоронарных заболеваний сердца и разработка методов патогенетической терапии» № госрегистрации 0107U004808.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И. и др. Комбинированный препарат АРТРА при лечении остеоартроза. *Терапевтический архив* 2005; 11: 69–75.
2. Барановский А.Б., Ворохобина Н.В. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Издательство «Диалект»: 2007; 121–136.
3. Берглезов М.А., Андреева Т.М. Остеоартроз (этиология, патогенез). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2006; 4: 79–86.
4. Наумов А.В., Шамуилова М.М., Владимиров Н.Н. и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания: простое совпадение или закономерное сочетание? *Дальневосточный государственный медицинский университет* 2012;–2: 4–9.
5. Полищук Л.С. Особенности ведения пациентов с сочетанной патологией – остеоартрозом и гипертонической болезнью. *РМЖ* 2011; 29: режим доступа [http://www.rmj.ru/articles\\_8011.htm](http://www.rmj.ru/articles_8011.htm)
6. Тутельян В.А., Самсонов М.А. *Справочник по диетологии*. М.: Медицина; 2002: 280–286.
7. Шевченко В.П. *Клиническая диетология*. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 187–198.
8. Das U.N. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953–966.
9. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2009; 7(3): 84–90.
10. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumat.* 2008; 26: 120–124.
11. Kadam U.T., Jordan K., Croft P.R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 408–414.
12. Cave M.C., Hurt R.T., Frazier Th.H. et al. Obesity, Inflammation, and the potential application of pharmacotherapy. *Nutr Clin Pract.* 2008; 23: 16–28.
13. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implications for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1237–1247.

14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.

15. Scherer Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. Yaniv Sherer, Yehuda Shoenfeld. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 99–106.

16. Van Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis F. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2008; 9(95): access mode – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2453124/>

## SUMMARY

### OPTIMIZATION OF STABLE ANGINA STANDARD THERAPY IN PATIENTS WITH CONCOMITANT OSTEOARTHRITIS AND OBESITY

Teslenko Y.

*Higher Education Institution of Ukraine “Ukrainian Medical Dental Academy”, Poltava, Ukraine*

The aim of the study was to optimize standard therapy in patients with stable angina pectoris (SAP) associated with osteoarthritis (OA) and obesity through a combined, concomitant therapy of OA and obesity.

To address this goal, on a background of standard therapy of stable angina was carried concomitant therapy of osteoarthritis and obesity, which included non-steroidal anti-inflammatory drugs, a selective COX-2 inhibitors, chondro-protective agents, anti-diabetic drug from the group of biguanides (metformin), a drug that affects the centers of hunger and reduces appetite in obese patients “Tsefamadar” (active ingredient Trituration Madara D4 - 250 mg), as well as diet with reduced energetic properties, number 8, and its modification: 8a (for obese patients with I-II degree), 8<sub>0</sub> (for obese patients III degree).

As a result of the proposed method of treatment had improved the clinical course of CCH due to lower body weight, body mass index (BMI) and abdominal obesity indexes (AOI), which were characterized by decreasing the duration and frequency of angina attacks, reducing the number of nitroglycerin tablets taken, and also increased exercise tolerance (ET). Correction of carbohydrate metabolism on the background of metformin treatment, helped to improve lipid metabolism, suggesting greater efficiency of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients with SAP on a background of the proposed method. The decrease in CRP levels in patients with SAP, combined with OA and obesity with concomitant therapy by the proposed method, indicates a decrease in systemic inflammation.

**Keywords:** stable angina, osteoarthritis, obesity.

## РЕЗЮМЕ

### ОПТИМИЗАЦИЯ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Тесленко Ю.В.

*Высшее государственное учебное заведение Украины  
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Известно, что заболевание сердечно-сосудистой системы, в частности, стабильная стенокардия напряжения (ССН), как одна из основных форм ишемической болезни сердца (ИБС) редко встречается как самостоятельная патология.

Целью исследования явилась оптимизация стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения у больных с сопутствующими остеоартрозом (ОА) и ожирением путем комбинированной, сопутствующей терапии ОА и ожирения.

Для решения поставленной цели на фоне стандартной терапии ССН проводилась комбинированная, сопутствующая терапия ОА и ожирения, которая включала нестероидные противовоспалительные

средства (НПВС) группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2, хондропротекторные препараты, антидиабетический препарат группы бигуанидов - метформин; препарат, влияющий на центры голода и способствующий снижению аппетита у больных с ожирением – цефаматар, действующее вещество тритурация мадара D4 250 мг, а также редуцированная по энергетической ценности диета №8 и ее варианты: 8a (больным с ожирением I-II степени), 8<sub>0</sub> (больным с ожирением III степени). В результате проведенного лечения по предложенной методике наблюдалось улучшение клинического течения ССН на фоне снижения массы тела, индекса массы тела, а также индексов абдоминального ожирения, что проявлялось в уменьшении продолжительности и частоты ангинозных приступов, повышении толерантности к физической



нагрузке. Коррекция показателей углеводного обмена на фоне приема метформина способствовала улучшению показателей липидного обмена, что свидетельствует о высокой эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) у больных ССН на фоне сопутствующей терапии по предложенной методике. Снижение уровня С-реактивного белка у больных ССН, сочетанной с ОА и ожирением на фоне комбинированной, сопутствующей терапии по предложенной методике свидетельствует о снижении системного воспалительного процесса.

#### რეზიუმე

სტანდარტული თერაპიის ოპტიმიზაცია ავადმყოფებში დაძაბვის სტაბილური სტენოკარდიით, თანმხლები ოსტეოართროზით და სიმსუქნით

#### ი. ტესლენკო

უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება “უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია”, პოლტავა, უკრაინა

დაძაბვის სტაბილური სტენოკარდია (დსს), გულის იშემიური დაავადების ერთ-ერთი ძირითადი ფორმა, იშვიათად ვითარდება დამოუკიდებელი პათოლოგიის სახით. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დსს-ით, თანმხლები ოსტეოართროზით და

სიმსუქნით, დაავადებული პირების მკურნალობის ოპტიმიზაცია. მიზნის მისაღწევად დსს-ის სტანდარტული თერაპიის ფონზე ჩატარდა ოსტეოართროზის და სიმსუქნის კომბინირებული თერაპია ციკლოქსიგენაზა-2-ს ინჰიბიტორების არასტეროიდული ანთებისსაწინააღმდეგო საშუალებებით (ცოგ-2, ქონდოპროტექტორები და ბიგუანიდების ჯგუფის ანტიდიაბეტური პრეპარატები); სიმსუქნის შემთხვევაში გამოყენებული იქნა მადის დამაქვეითებელი, შიმშილის ცენტრზე მოქმედი პრეპარატი ცეფამადარი (ტრიტურაცია მადარი 4), აგრეთვე, დიეტა №8 და მისი ვარიანტები: 8ა ავადმყოფებისთვის I და II ხარისხის სიმსუქნით, 8<sub>0</sub> – III ხარისხის სიმსუქნით.

ჩატარებული მკურნალობის შედეგად აღინიშნა დსს-ით დაავადებულთა მდგომარეობის საგრძნობი გაუმჯობესება, კერძოდ, ანგინოზური შეტევების სიხშირის და ხანგრძლივობის შემცირება, ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის ზრდა. მეტფორმინის მიღებით განხორციელდა ნახშირწყლტბის ცვლის კორექცია და, აქედან გამომდინარე, ლიპიდური ცვლის მოწესრიგება, რაც მიუთითებს გამოყენებული მეთოდის მაღალ ეფექტურობაზე. C-რეაქტიული ცილის დონის კლება სიმსუქნით თანხვედრილი დსს-ის მკურნალობისას შემოთავაზებული მეთოდით მიუთითებს სისტემური ანთებითი პროცესის შემცირებაზე.

---

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СОЧЕТАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИЦ ОРГАНИЗОВАННОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Чирва О.В.

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

Проблема здоровья и качества жизни лиц молодого возраста по сей день остается актуальной, так как для этой возрастной категории в большей степени характерна высокая частота встречаемости функциональной патологии, в том числе – нейроциркуляторной дистонии (НЦД). В общей структуре сердечно-сосудистой патологии НЦД составляет 32-50%, у лиц молодого возраста – до 75%. В большинстве случаев симптомы заболевания возникают в молодом и зрелом возрасте (15-40 лет), чаще у женщин [1,2].

Известно, что изменения равновесия симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы являются факторами развития функциональной патологии органов пищеварения. Согласно Римским критериям III (2006) группа функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта объединяет различные клинические варианты, из них наиболее распространенными являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). В результате проведенных популяционных иссле-

дований установлено, что в Северной Америке, Европе и Австралии общая частота встречаемости ФД среди населения колеблется в пределах от 7 до 41% [5]. СРК, являясь третьим по частоте в структуре гастроэнтерологической патологии, регистрируется у 5-10% взрослого населения развитых стран [3]. Большое внимание уделяется т.н. «синдрому перекреста» функциональных нарушений органов пищеварения (overlap syndrome), т.е. наличию у больного одновременно двух и более функциональных расстройств. Suzuki H. and Hibi T. (2011), проанализировав частоту встречаемости синдрома перекреста в различных популяциях, выявили, что сочетание ФД с СРК варьирует в пределах от 11 до 27% случаев, причем ФД-СРК overlap ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями [3].

Целью исследования явилось изучение показателей качества жизни у лиц организованной студенческой популяции с проявлениями нейроциркуляторной дистонии в сочетании с функциональными заболеваниями органов пищеварения.

**Материал и методы.** В ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» проведено открытое контролируемое клиническое исследование 139 лиц (52 мужчин, 87 женщин) в возрасте 19-30 лет, средний возраст - 21,2±0,3 лет. С целью оценки состояния вегетативной нервной системы обследуемые самостоятельно заполняли опросники Вейна. Проводились сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование стандартными лабораторными и инструментальными методами исследования.

Диагноз «нейроциркуляторная дистония» устанавливался согласно стандартному протоколу (Наказ № 436 МОЗ України від 03.07.2006). Диагностика «функциональной диспепсии» и «синдрома раздраженного кишечника» проводилась согласно стандартному протоколу (Наказ № 271 МОЗ України від 13.06.2005) в соответствии с диагностическими критериями Rome Criteria III (2006) и рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации (2009), после процедуры получения информированного согласия.

На основании результатов анкетирования и обследования все студенты были разделены на две группы: I – лица с установленной НЦД (кардиальная форма) и II – практически здоровые лица без признаков НЦД (группа контроля). В зависимости от наличия у больных НЦД функциональной патологии органов пищеварения больные были разделены на несколько подгрупп: I составили

пациенты с установленной ФД (НЦД+ФД), II подгруппу - больные СРК (НЦД+СРК), III подгруппа – пациенты с дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП) (НЦД+ДЖВП), IV – лица с установленным «синдромом перекреста» (Overlap syndrome) на фоне НЦД и, наконец, V - составили студенты с НЦД без сопутствующей функциональной патологии органов пищеварения (группа сравнения).

Показатели качества жизни респондентов оценивались с применением опросника «SF-36 Health Status Survey» (SF-36). Для расчета суммарного показателя «физический компонент здоровья - PH sum» использовали NBS калькулятор [6]. PH sum рассчитывали на основании таких величин, как «физическое функционирование - PF», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием - RP», «интенсивность боли - BP» и «общее состояние здоровья - GH». Следующий суммарный показатель - «психологический компонент здоровья - MH sum», рассчитывали на основании данных: «жизненная активность - VT», «социальное функционирование - SF», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием - RE» и «психическое здоровье - MH».

**Результаты и их обсуждение.** 87 (62,6%) обследованных имели признаки НЦД, кардиальной формы (I группа). Среди них 63 (72,4%) женщины и 24 (27,6%) мужчин. Более половины (52,9%) обследованных больных кардиальной формой НЦД имели сопутствующие функциональные заболевания органов пищеварения (ФЗОП). Общее количество пациентов с установленной ФД составило 37,9% основной группы, СРК наблюдался в 19,5% и, наконец, ДЖВП была диагностирована у сравнительно небольшого числа лиц – 8,1% больных НЦД.

Следует отметить, что 24,2% больных ФД одновременно имели клинические проявления СРК и 6,1% - сочетание ФД и ДЖВП. Что касается пациентов с СРК, то «синдром перекреста» СРК-ФД был установлен у 52,9% и один пациент имел сочетание СРК с ДЖВП (5,8% лиц с СРК). 52 обследованных лиц не предъявляли каких-либо жалоб, не имели клинически значимых отклонений в состоянии здоровья и были включены в группу контроля. Данная категория составила 37,4%, т.е. около 1/3 лиц молодого возраста были признаны практически здоровыми. На рис. 1. представлено распределение обследованных лиц на группы.

Результаты оценки показателей качества жизни больных всех обследованных групп представлены в таблице 1.

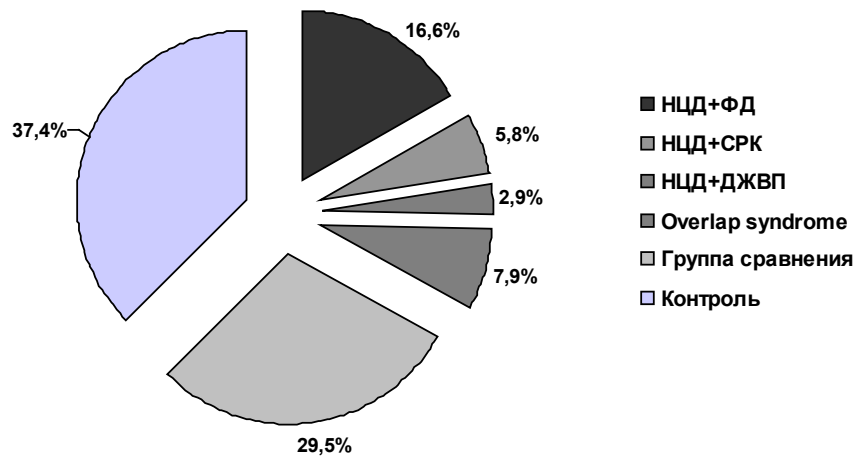


Рис.1. Распределение лиц, включенных в исследование, на группы (n=139)

Таблица 1. Показатели качества жизни обследованных лиц с признаками НЦД

Показатели качества жизни	НЦД+ФД (n=23)	НЦД+СРК (n=8)	НЦД+ДЖВП (n=4)	«Overlap syndrome» (n=11)	Группа сравнения (n=41)	Контроль (n=52)
PF	92,8±1,6* *p=0,034	90,6±1,8* *p=0,001	95,0±3,5	93,0±1,9* *p=0,034	90,3±1,9* *p=0,001	96,5±0,6
RP	77,2±5,9* *p=0,01	62,5±12,5* *p=0,002	68,8±12,0* *p=0,017	62,5±10,0* *p<0,001	71,2±6,0* *p=0,005	91,8±2,3
BP	78,8±4,9* *p=0,019	73,3±6,6* *p=0,003	71,8±10,5* *p=0,025	73,0±6,2* *p=0,001	83,6±3,1* *p=0,035	92,3±1,6
GH	64,4±2,8* *p<0,001	60,9±5,5* *p=0,002	61,0±9,1* *p=0,025	67,1±5,7* *p=0,019	71,0±2,8* *p=0,002	81,6±2,0
VT	57,0±2,9* *p<0,001	45,0±6,9*,** *p=0,001 **p=0,022	56,3±6,9* *p=0,026	52,5±4,4* *p<0,001	62,4±2,5* *p=0,002	72,9±1,5
SF	73,9±4,4* *p<0,001	68,8±8,8* *p=0,014	81,3±12,0	73,8±5,7* *p=0,004	81,4±3,1* *p=0,039	90,1±1,7
RE	69,6±7,2* *p=0,008	29,2±13,3*,** *p<0,001 **p=0,005	75,0±8,3* *p=0,022	43,3±12,2*,** *p<0,001 **p=0,028	73,5±5,1* *p=0,008	87,8±3,7
MH	62,8±2,9* *p<0,001	50,0±5,8*,** *p<0,001 **p=0,008	66,0±9,0	54,4±5,4*,** *p<0,001 **p=0,024	69,3±2,7* *p=0,027	77,9±1,4
PH sum	54,6±1,3* *p=0,015	55,5±0,8	52,0±1,7* *p=0,011	55,3±2,3	53,9±1,1* *p=0,003	57,7±0,5
MH sum	42,4±2,1* *p<0,001	32,4±3,8*,** *p<0,001 **p=0,003	45,2±4,2	36,7±3,3*,** *p<0,001 **p=0,013	46,4±1,5* *p=0,018	51,2±0,9

\* - достоверность различий по сравнению с группой контроля (p<0,05);

\*\* - достоверность различий по сравнению с группой сравнения (p<0,05)

Из рис. 2. следует, что все показатели качества жизни значительно ниже у пациентов с функциональной патологией по сравнению с контролем.

Значения PF «физическое функционирование» практически не отличались в исследуемых группах, однако в группе контроля они были выше. Данные RP «ролевое

функционирование, обусловленное физическим состоянием» указывали на максимальное снижение в группах (Overlap syndrome), (p<0,05) и (НЦД+СРК), (p<0,001). Наличие функциональной патологии вызывало ухудшение показателя ВР «интенсивность боли» (p<0,05) во всех группах больных НЦД (p<0,05, по сравнению с контролем), однако в группе НЦД без

ФЗОП данный показатель был выше, чем у лиц с ФЗОП, хотя различия не являются статистически значимыми ( $p > 0,05$ ), что можно объяснить значительной степенью выраженности болевого синдрома у студентов, страдающих ФД (эпигастральный болевой синдром) и СРК с преобладанием боли и метеоризма. Значения GH «общее состояние здоровья» также были выше в группах больных НЦД без ФЗОП и здоровых лиц.

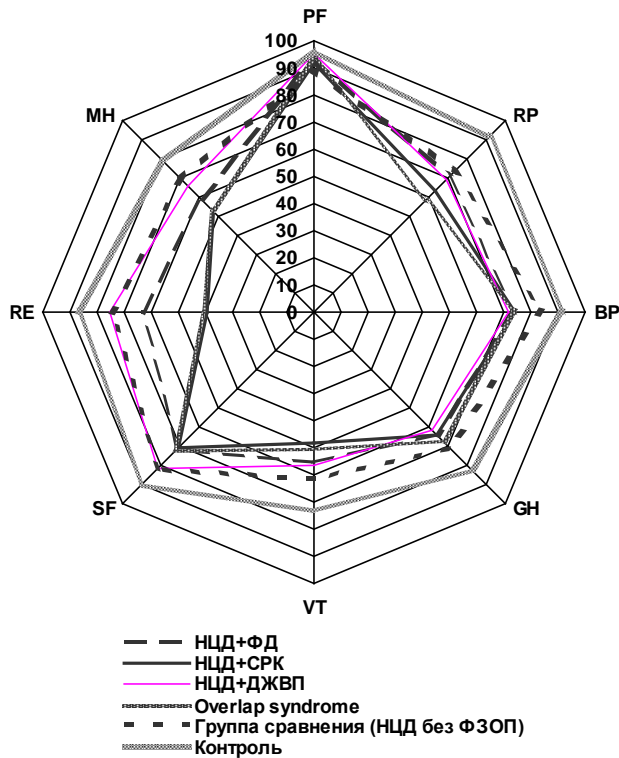


Рис. 2. Показатели качества жизни в исследуемых группах ( $n=139$ )

Что касается психологических компонентов здоровья, то во всех обследуемых группах наблюдалось снижение VT «жизненной активности» по сравнению с контролем, наибольшее снижение характерно для групп (НЦД+СРК), ( $p < 0,05$ ) и (Overlap syndrome) ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что наличие у больных сочетания НЦД и СРК достоверно больше снижало показатель VT «жизненной активности» по сравнению с больными НЦД без ФЗОП, ( $p < 0,05$ ). Несколько выше оказались данные SF «социальное функционирование». Особый интерес представляет эмоциональное состояние обследованных студентов. Выраженное снижение показателя RE «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» наблюдалось в группах (НЦД+СРК) и (Overlap syndrome) ( $p < 0,001$  сравнительно с контролем), что обусловлено влиянием проявлений СРК на эмоциональную сферу молодых лиц и является статистически значимым по сравнению с показателями в группе пациентов с НЦД без ФЗОП ( $p < 0,05$ ). Клиническая картина ФД также снижала RE у данной категории больных, по сравнению с лицами без ФЗОП, однако различия данных в группе сравнения не являются достоверными ( $p > 0,05$ ). Наконец, распределение уровней МН «психического здоровья» имело схожую картину: для групп (НЦД+ФД), (Overlap syndrome) и (НЦД+СРК) были характерны наименьшие значения ( $p < 0,001$  по сравнению с контролем), отмечалось ухудшение данного показателя и в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Более того, различия показателей МН «психического здоровья» у пациентов с СРК и «синдромом перекреста» по сравнению с лицами с НЦД без ФЗОП статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Наличие у лиц молодого возраста только НЦД без сопутствующей функциональной патологии органов пищеварения также обуславливало снижение всех компонентов качества жизни по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Данные суммарных показателей качества жизни у скринированных лиц представлены на рис. 3.

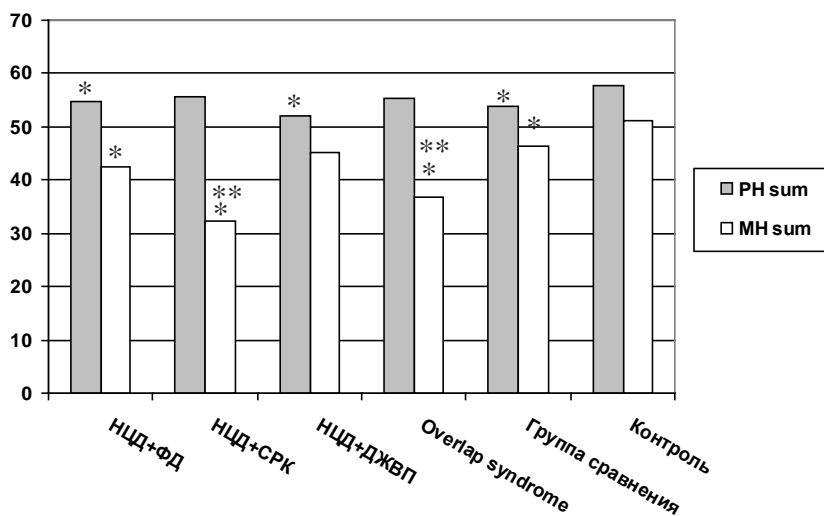


Рис. 3. Суммарные показатели качества жизни в исследуемых группах ( $n=139$ )  
\* - достоверность различий по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ );  
\*\* - достоверность различий по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

Наиболее выраженное снижение характерно для МН sum «психологического компонента здоровья» во всех группах. На наш взгляд, полученные данные подтверждают особое влияние функциональной патологии именно на психологическое состояние молодых лиц, в то время как «физический компонент здоровья» страдает незначительно, по сравнению с контролем. Обращают на себя внимание особенно низкие показатели МН sum в группах (НЦД+СРК) и (Overlap syndrome),  $p < 0,05$  по сравнению с данными группы сравнения.

Таким образом, проявления нейроциркуляторной дистонии и дисмоторных нарушений желудочно-кишечного тракта значительно влияют на качество жизни таких больных и требуют больших расходов на диагностические и лечебные мероприятия, что обосновывает продолжающиеся поиски глубинных патогенетических аспектов и оптимальных схем коррекции.

#### **Выводы:**

1. НЦД, кардиальная форма была диагностирована у более 60% обследованных лиц. Более половины больных НЦД имели сопутствующие ФЗОП, причем наиболее частым было сочетание НЦД и ФД. «Синдром перекреста» ФЗОП встречался у 7,9% больных НЦД.
2. Около 1/3 лиц молодого возраста не предъявляли каких-либо жалоб, не имели клинически значимых отклонений в состоянии здоровья и были признаны практически здоровыми.
3. Наиболее выраженное снижение установлено для таких показателей качества жизни, как RP, GH, VT, RE и МН, что в большей степени было характерно для групп (НЦД+СРК) и (Overlap syndrome).
4. Выявлено выраженное снижение МН sum «психологического компонента здоровья» во всех группах, что подтверждает особое влияние функциональной патологии именно на психологическое состояние молодых лиц. Особенно низкие показатели МН sum наблюдались в группах (НЦД+СРК) и (Overlap syndrome).

#### **Перспективы исследования:**

В виду высокой частоты встречаемости функциональной патологии среди молодых лиц и выраженного влияния данных расстройств на качество жизни необходимо дальнейшее изучение основных факторов риска и патогенетических звеньев. Проблема разработки адекватных методов коррекции и эффективных профилактических мероприятий НЦД и ФЗОП является актуальной и должна послужить темой для последующих работ.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гирина О.Н., Козловский В.А., Кутняк В.П. Нейроциркуляторная дистония. К.: 2006; 42.
2. Несукай Е.Г., Коваленко В.Н. Нейроциркуляторная дистония. В кн.: Руководство по кардиологии. Ред. В.Н. Коваленко. К.: Морион: 2008; 908-913.
3. Ткач С.М. Синдром раздраженной кишки: естественное течение и возможности противорецидивной терапии. Гастроэнтерология 2012; 2 (279): 5-8.
4. Suzuki H, Hibi T. Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome - Are Both Diseases Mutually Exclusive? Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2011 Oct; 17(4): 360-365.
5. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-1479.
6. Ware J.E., Sherburne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. Med. Care. 1992; 30: 437-483.

#### **SUMMARY**

#### **FEATURES OF THE INFLUENCE OF FUNCTIONAL PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM COMBINING WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA ON QUALITY OF LIFE OF STUDENTS' POPULATION**

**Chyryva O.**

*SI "National institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine*

The study of 139 persons from organized student population is presented. The results of the frequency of occurrence of functional diseases of the digestive system combining with neurocirculatory dystonia in this age group are illustrated. It is shown that all indices of the quality of life are decreased in patients with comorbid functional disorders according to the results of the questionnaire «SF-36 Health Status Survey» (SF-36).

The most pronounced reduction was set for such indices as RP, GH, VT, RE and МН and was more typical for patients with irritable bowel syndrome and the "overlap syndrome" of functional disorders of the digestive system combining with the autonomic dysfunction. High degree of reduction of the "mental health component" (МН sum) in all groups was demonstrated which confirms the particular impact of functional pathology on the psychological state of young persons.

**Keywords:** neurocirculatory dystonia, digestive system, functional disorders, quality of life.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СОЧЕТАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЛИЦ ОРГАНИЗОВАННОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Чирва О.В.

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

В статье представлены данные обследования 139 лиц организованной студенческой популяции. Приведены результаты по частоте встречаемости сочетания нейроциркуляторной дистонии и функциональных заболеваний органов пищеварения у данной возрастной категории. Показано снижение всех показателей качества жизни у больных с коморбидной функциональной патологией согласно результатам проведенного анкетирования с использованием опросника «SF-36 Health Status Survey» (SF-36). Наиболее выраженное снижение установлено для таких показателей как «ролевое функционирование, обусловленное физи-

ческим состоянием», «общее состояние здоровья», «жизненная активность», «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и «психическое здоровье», что в большей степени было характерно для пациентов с синдромом раздраженного кишечника и «синдромом перекреста» функциональных заболеваний органов пищеварения на фоне вегетативной дисфункции. Показана высокая степень снижения «психологического компонента здоровья» во всех группах, что подтверждает особое влияние функциональной патологии именно на психологическое состояние лиц молодого возраста.

#### რეზიუმე

საჭმლის მომნელებელი ორგანოების ფუნქციური პათოლოგიისა და ნეიროცირკულაციური დისტონიის შერწყმის გავლენის თავისებურებები ორგანიზებული სტუდენტური პოპულაციის წევრთა სიცოცხლის ხარისხზე

ო. ჩირვა

სახელმწიფო დაწესებულება "უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ლ. მალის სახ. თერაპიის ინსტიტუტი", ხარკოვი, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია 139 პირის - ორგანიზებული სტუდენტური პოპულაციის წევრების გამოკვლევის შედეგები. მოყვანილია მონაცემები ნეიროცირკულაციური დისტონიის და საჭმლის მომნელებელი ორგანოების ფუნქციური პათოლოგიის სისშირის შესახებ ზემოაღნიშნულ ასაკობრივ კატეგორიაში. კითხვარის "SF-36 Health Status Survey" (SF-36) გამოყენებით ჩატარებული ანკეტირების შედეგების მიხედვით, ნაჩვენებია სიცოცხლის ხარისხის ყველა მანკვნებლის დაქვეითება ავადმყოფებში კომორბიდული ფუნქციური პათოლოგიით. ყველაზე მკაფიოდ

გამოსატული დაქვეითება დადგენილია ისეთი მანკვნებლებისათვის, როგორცაა RP, GH, VT, RE და MH, რაც მეტადაა გამოსატული პაციენტებში გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომით და საჭმლის მომნელებელი ორგანოების ფუნქციური დაავადებების "გზაჯვარედინის სინდრომით" ვეგეტატიური დისფუნქციის ფონზე. ყველა ჯგუფში ნაჩვენებია "ჯანმრთელობის ფსიქოლოგიური კომპონენტის" შემცირების მაღალი ხარისხი (MH sum), რაც ადასტურებს ფუნქციური პათოლოგიის განსაკუთრებულ გავლენას ახალგაზრდა პირების ფსიქოლოგიურ მდგომარეობაზე.

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Рябокоть Ю.Ю.

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Хронический гепатит С (ХГС) является одной из наиболее актуальных проблем современной инфектологии [13]. Особенностью ХГС является высокая частота развития внепеченочных проявлений, прежде всего смешанной криоглобулинемии (КГЕ). Доказана роль вируса гепатита С (HCV) в развитии HCV-ассоциированной смешанной КГЕ, что подтверждается высокой частотой выявления HCV-инфекции среди больных с эссенциальной смешанной КГЕ, выявлением антигенов вируса и HCV-RNA в криопреципитатах и пораженных васкулитом органах [11,19]. Смешанные криоглобулины выявляются у большинства больных ХГС, при этом клинические проявления могут отсутствовать, однако с увеличением длительности заболевания клинические признаки КГЕ-синдрома возникают у половины из них, к тому же, их круг выходит за пределы триады Мельцера, пополняясь новыми синдромами [1,10].

В развитии HCV-ассоциированной КГЕ основное значение имеют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию HCV как в печени, так и вне ее [9,14]. В механизмах развития смешанной КГЕ при ХГС основное значение имеет лимфотропность HCV с преимущественной локализацией вируса в В-лимфоцитах. Результатом взаимодействия поверхностных антигенов HCV со специфическими рецепторами CD81 на поверхности В-лимфоцитов является повышение экспрессии белка Vcl-2, который угнетает их апоптоз, вследствие чего имеет место моно- и поликлональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией аутоантител, формированием иммунных комплексов и смешанных криоглобулинов. Все это создает субстрат иммунопатологических реакций, которые являются основой формирования HCV-ассоциированного КГЕ-синдрома [4].

Известно, что уровень и характер инфекционного процесса зависит как от особенностей антигенов вируса, так и от кооперации всех защитных механизмов макроорганизма. Интенсивность иммунного ответа тесно взаимосвязана с нейрогуморальной регуляцией, прежде всего с влиянием нейромедиаторов вегетативной нервной системы (ВНС) [7,18]. Инфекционные заболевания являются стресс-фактором для организма и вызывают изменения нейроэндокринного гомеостаза, аналогичные общему адаптационному синдрому. При этом состояние компенсаторно-адаптационных механизмов, в том числе функциональное состояние ВНС, определяет характер приспособительных реакций, от которых во многом зависит течение заболевания и его исход [15].  
© GMN

Несмотря на значительное количество работ, посвященных проблеме ХГС, клинико-патогенетическая роль функционального состояния ВНС в формировании и манифестации смешанной КГЕ остается практически неизученной.

Целью исследования явилось выявление клинико-патогенетической роли функционального состояния вегетативной нервной системы в развитии и манифестации криоглобулинемического синдрома у больных хроническим гепатитом С.

**Материал и методы.** В исследование включено 304 пациента с ХГС, которые проходили обследование и лечение в гепатологическом центре Запорожской областной инфекционной клинической больницы. Среди обследованных больных мужчин было 174, женщин – 130. Возраст пациентов варьировал в пределах от 19 до 60 лет, в среднем составил  $42,4 \pm 0,7$  лет. Длительность ХГС с момента этиологической расшифровки диагноза составила  $4,3 \pm 0,2$  лет. Все пациенты были включены в исследование по случайному признаку и информированному согласию.

Спектрофотометрическим методом определяли содержание криоглобулинов в сыворотке крови методом, принцип которого состоит в вычислении разницы оптической плотности раствора сыворотки крови в буфере (рН=8,6) при температурах  $+4^{\circ}\text{C}$  и  $+37^{\circ}\text{C}$ .

Методом компьютерной кардиоинтервалометрии определяли функциональное состояние ВНС с использованием электрокардиографической диагностической системы CardioLab-2000 (Украина). Программа регистрации, сохранения, анализа и интерпретации параметров сердечного ритма CardioLab-2000 работает в среде операционной системы Windows и позволяет осуществлять спектральный анализ характеристик variability ритма сердца (ВРС) в соответствии с протоколом Рабочей группы Европейского общества кардиологии и Южноамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [15]. Анализировали спектральные параметры ВРС: Total power,  $\text{m}^2$  – дисперсия R-R интервалов на всем сегменте 0,000-0,400 Гц (общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции, характеризующая действие всех спектральных компонентов на синусовый ритм); VLF,  $\text{m}^2$  – мощность в диапазоне очень низких частот 0,003-0,040 Гц (влияния гуморальных факторов); LF,  $\text{m}^2$  – мощность в диапазоне низких частот 0,040-0,150 Гц (симпатическая активность); HF,  $\text{m}^2$  – мощность в диапазоне высоких частот 0,150-

0,400 Гц (функциональная активность парасимпатического отдела); LF norm, HF norm (относительные показатели, отражающие вклад каждого спектрального компонента в спектр нейрогуморальной регуляции); LF/HF – индекс вегетативного баланса.

В зависимости от наличия клинико-биохимических признаков HCV-ассоциированной смешанной КГЕ больные были разделены на группы: I группа – 66 пациентов без признаков смешанной КГЕ; II группа – 79 больных с наличием только биохимических признаков смешанной КГЕ; III группа – 159 пациентов с наличием биохимических и клинических признаков смешанной КГЕ. Контрольную группу составили 30 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 показателей использовали критерий Манна-Уитни. 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 у больных ХГС при отсутствии биохимических и клинических проявлений смешанной КГЕ, а также у пациентов при наличии только биохимических признаков смешанной КГЕ

изменения функционального состояния ВНС характеризовались снижением общей мощности вегетативной регуляции ( $p < 0,05-0,01$ ) и уменьшением мощности парасимпатической активности (HF) ( $p < 0,05-0,01$ ), по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц контрольной группы. При этом отмечена четкая тенденция к сдвигу вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, что подтверждает, по сравнению со здоровыми людьми, увеличение ( $p < 0,05-0,01$ ) относительного показателя LF norm, отражающего вклад симпатического компонента в общий спектр вегетативной регуляции и снижение ( $p < 0,05-0,01$ ) относительного показателя HF norm, демонстрирующего долю парасимпатического компонента в общем спектре вегетативной регуляции (таблица 1).

Наиболее выраженные признаки вегетативной дисфункции зарегистрированы у больных ХГС с наличием не только биохимических, но и манифестации клинических проявлений смешанной КГЕ. Так, у пациентов III группы, по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы, снижены показатели мощности всех исследуемых параметров вегетативной регуляции, а именно общей мощности ( $p < 0,01$ ), мощности спектра влияния гуморальных систем ( $p < 0,01$ ), симпатической ( $p < 0,01$ ) и парасимпатической активности ( $p < 0,01$ ). Снижение основных параметров ВРС у больных III группы сочеталось с развитием выраженного вегетативного дисбаланса в сторону симпатикотонии, что подтверждало снижение относительного показателя HF norm ( $p < 0,01$ ), увеличение LF norm ( $p < 0,01$ ) и увеличение индекса вегетативной регуляции ( $p < 0,05$ ), по сравнению со здоровыми людьми (таблица 1).

Таблица 1. Спектральные параметры variability ритма сердца у больных ХГС в зависимости от наличия и степени выраженности смешанной КГЕ (M±m)

Показатель \ Группы	Здоровые люди (n=40)	Больные ХГС		
		I-группа (n=66)	II-группа (n=79)	III-группа (n=159)
Total power, мс <sup>2</sup>	2984,77±167,14	2226,48±225,6*	2122,85±194,61*	1532,96±106,80 * ** ***
VLF, мс <sup>2</sup>	851,58±65,74	841,65±95,59	953,79±95,05	666,49±51,51 * ** ***
LF, мс <sup>2</sup>	866,54±54,13	625,75±72,11	669,37±86,69	411,10±30,38 * ** ***
LF norm, %	47,2±2,2	57,2±2,2*	53,9±2,3*	60,4±1,6 * ** ***
HF, мс <sup>2</sup>	1055,68±78,81	619,36±122,51*	609,78±79,59*	349,87±55,33 * ** ***
HF norm, %	52,7±2,2	47,2±2,2*	46,0±2,3*	41,5±1,6*
LF/HF	1,46±0,15	1,75±0,21	1,67±0,22	1,97±0,15 *

примечания: \* - различия достоверны по сравнению со здоровыми людьми ( $p < 0,05-0,01$ );

\*\* - по сравнению с больными ХГС I группы ( $p < 0,05$ ); \*\*\* - по сравнению с больными ХГС II группы ( $p < 0,05$ )

Сравнительный анализ ВРС у больных ХГС разных исследуемых групп показал, что у больных ХГС с наличием как биохимических, так и клинических признаков мани-

фестации смешанной КГЕ показатели общей мощности вегетативной регуляции, мощности симпатической (LF) и парасимпатической (HF) активности ниже ( $p < 0,05$ ) не



только по сравнению с пациентами I группы, у которых отсутствуют какие-либо признаки смешанной КГЕ, но и по сравнению с больными II группы, у которых определяются только биохимические признаки смешанной КГЕ. Кроме того, манифестация клинических проявлений смешанной КГЕ сопровождалась у больных III группы увеличением ( $p < 0,01$ ) доли симпатических влияний (LF norm) в общем спектре вегетативной регуляции, по сравнению с аналогичным показателем больных II группы (таблица 1).

Манифестация клинических проявлений КГЕ-синдрома характеризовалась у больных ХГС III группы появлением выраженной слабости – у 151 (94,7%), артралгий – у 102 (64,2%), сосудистой пурпуры – у 82 (51,6%), при этом формирование триады Мельтцера отмечено у 46 (28,9 %) пациентов. Следует отметить, что у 25 (15,7%) больных кожные изменения характеризовались геморрагическим КГЕ-васкулитом, а у 15 (9,4%) пациентов выявлено поражение почек в рамках КГЕ-синдрома. Анализ количественного содержания смешанных криоглобулинов в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп показал, что нарастание их содержания ассоциировалось с манифестацией клинической симптоматики и усугублением вегетативной дисфункции. У больных III группы количественное содержание криоглобулинов в сыворотке крови было выше, чем у больных II группы (таблица 2). Взаимосвязь показателей функционального состояния ВНС и степени выраженности смешанной КГЕ подтверждают корреляционные связи между количественным содержанием смешанных криоглобулинов в сыворотке крови и параметрами общей мощности ВРС ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ), мощности симпатической ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ) и парасимпатической ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ) активности. Следует отметить, что у больных ХГС увеличение количественного содержания смешанных криоглобулинов зависело от длительности течения заболевания, что подтверждает наличие прямой корреляционной связи между этими параметрами ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ). При этом с увеличением длительности течения ХГС нарастали признаки вегетативной дисфункции, о чем свидетельствует наличие обратной корреляционной связи между длительностью ХГС и параметрами общей мощности ВРС ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) и парасимпатической ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ) активности.

Согласно современным представлениям, ВРС рассматривается как мера запасов энергии регуляторных систем организма, их стойкости к экстремальным

факторам, баланса в звеньях регуляции, качества обеспечения этими системами защитных и компенсаторно-приспособительных процессов, ресурсов для выздоровления при болезнях и риска катастрофических нарушений [15]. Энергетические и метаболические сдвиги проявляются в изменениях нейровегетативной регуляции и определяют характер адаптивных реакций, от которых во многом зависит течение и исход заболевания [15]. Высокая ВРС с источником в синусовом узле, определенные соотношения мощностей гуморальных и вегетативных звеньев регуляции являются показателем высоких резервов и качества здоровья, характеризуют адекватные реакции систем регуляции на разные виды стресса. ВРС отражает адаптационные изменения в организме и является маркером переходных процессов [3].

Выявленное в нашем исследовании у больных ХГС при прогрессировании признаков смешанной КГЕ нарастание изменений показателей вегетативного гомеостаза, свидетельствующее об угнетении функциональной активности ВНС и наличии вегетативного дисбаланса в сторону симпатикотонии, указывает на клинко-патогенетическую взаимосвязь развития и прогрессирования НСВ-ассоциированной смешанной КГЕ с нарушениями вегетативной регуляции. Данные литературы [2,16] указывают, что сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатикотонии на фоне снижения показателей ВРС свидетельствует об усилении активности патологического процесса. В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к определению роли вегетативной дисфункции при хронической патологии печени. Частота выявления вегетативной дисфункции среди пациентов с хроническими болезнями печени превышает 67% и ассоциирована с повышенной смертностью среди этой категории пациентов [12]. По данным авторов [6] 87% пациентов, которые нуждаются в трансплантации печени, имеют выраженную вегетативную дисфункцию. У больных циррозом печени, которые умерли в периоде ожидания трансплантации печени в течение 10 месяцев была зафиксирована резко выраженная вегетативная дисфункция [12]. По мнению [5,8,12] больным со значительной вегетативной дисфункцией возможность трансплантации печени должна предоставляться как можно раньше. Функциональное состояние вегетативной нервной системы улучшалось после трансплантации печени у 63% пациентов, однако у остальных наблюдалось прогрессирование вегетативной дисфункции несмотря на успешно проведенную трансплантацию органа [6].

Таблица 2. Количественное содержание смешанных криоглобулинов у больных ХГС в зависимости от наличия клинической манифестации КГЕ-синдрома ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Здоровые люди (n=40)	Больные ХГС		
			I-группа (n=66)	II-группа (n=79)	III-группа (n=159)
смешанные криоглобулины, опт.ед.		менее 2,5	2,01±0,04	3,89±0,07	4,14±0,06 *

примечание: \* - различия достоверны по сравнению с больными ХГС II группы ( $p < 0,01$ )

## Выводы.

1. У больных хроническим гепатитом С появление и нарастание нарушений функционального состояния вегетативной нервной системы сочетаются с появлением и прогрессированием признаков смешанной криоглобулинемии.
2. Клиническая манифестация HCV-ассоциированного криоглобулинемического синдрома сопровождается наиболее выраженной вегетативной дисфункцией, характеризующейся низкой мощностью вариабельности ритма сердца и развитием вегетативного дисбаланса в сторону симпатикотонии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость. Терапевтический архив 2009; 11: 63-68.
2. Мікулець Л.В., Малкович Н.М. Особливості порушень вегетативного гомеостазу у хворих на ревматоїдний артрит. Патологія 2010; 3: 107-109.
3. Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Галеев А.Р. Вариабельность сердечного ритма в оценке адаптационных процессов у новорожденных. Педиатрия 2003; 1: 23-27.
4. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J. Hepatol. 2004; 40: 341-352.
5. Bajaj B.K., Agarwal M.P., Krishna Ram B. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. Postgraduate Medical J. 2003; 79: 408-411.
6. Carey E.J., Gautam M. et al. The effect of liver transplantation on autonomic dysfunction in patients with end-stage liver disease. Liver Transp. 2008; 14: 235-239.
7. Chesnokova V., Melmed S. Minireview: Neuro-immunoendocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules. Endocrinology. 2002; 143: 1571-1574.
8. Coelho L., Saraiva S. et al. Autonomic function in chronic liver disease assessed by Heart Rate Variability Study. Rev. Port. Cardiol. 2001; 20: 25-36.
9. Crovatto M., Zorat F., Pussini E. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus. Haematologica 2000; 85: 356-361.
10. Edgar D.C., Lynn B.D. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. Kidney Internat 2009; 76: 818-824.
11. Ferri C., Giuggioli D., Cassato M. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. Clin. Exp. Rheumatol. 2003; 21: 78-84.
12. Fleckenstein J.F., Frank S. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver diseases. Hepatology. 1996; 23: 471-475.
13. 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.
14. Guida M., Delia G., Benvenuto S. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders. Leukemia. 2002; 10: 2-10.

15. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur. Heart J. 1996; 17: 354-381.
16. Inazumi T., Shimizu H., Mine T. Changes in autonomic nervous activity prior to spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. Jpn. Circ. J. 2000; 64: 197-201.
17. Jones D.E., Bhala N. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient. Gut. 2006; 55: 536-541.
18. Mc Cann S.M., De Laurentiis A., Rettori V. Chronology of advances in neuroendocrine immunomodulation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006; 1088: 1-11.
19. Sene D., Lima N. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. Metabolic Brain Disease. 2004; 19: 357-381.

## SUMMARY

### CLINICAL-PATHOGENIC ROLE OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN PROGRESSIVE THE MIXED CRYOGLOBULINEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Ryabokon Yu.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

The study of 304 patients with chronic hepatitis C is presented. It was shown that in patients with chronic hepatitis C the occurrence and increase of violations of a functional condition of vegetative nervous system it is combined with emergence and progressing of signs of the mixed cryoglobulinemia. Clinical demonstration of the HCV associated cryoglobulinemia syndrome is accompanied by the most expressed vegetative dysfunction, the being characterized low capacity of variability of a rhythm of heart and development of a vegetative disbalance and sympathicotonia.

**Keywords:** the chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, vegetative dysfunction.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Рябокоть Ю.Ю.

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В статье представлены материалы, полученные в

процессе обследования 304 больных хроническим гепатитом С. Показано, что у больных хроническим гепатитом С появление и нарастание нарушений функционального состояния вегетативной нервной системы сочетается с появлением и прогрессированием признаков смешанной криоглобулинемии.

Клиническая манифестация HCV-ассоциированного криоглобулинемического синдрома сопровождается наиболее выраженной вегетативной дисфункцией, характеризующейся низкой мощностью вариабельности ритма сердца и развитием вегетативного дисбаланса в сторону симпатикотонии.

რეზიუმე

ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის კლინიკურ-პათოგენეზური როლი შერეული ტიპის კრიოგლობულინემიის პროგრესირებაში ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებისას

ი. რიბოკონი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზაპოროჟიე, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებული 304 ადამიანის გამოკვლევის პროცესში მიღებული მასალები. ნაჩვენებია, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დარღვევებს თან ახლავს შერეული ტიპის კრიოგლობულინემიის ნიშნების განვითარება და

პროგრესირება, ხოლო HCV-სთან ასოცირებული კრიოგლობულინემიური სინდრომის კლინიკურ მანიფესტაციას - მკვეთრად გამოხატული ვეგეტატიური დისფუნქცია, რაც ვლინდება გულის რიტმის ვარიაბელობის დაბალი სიმძლავრით და ვეგეტატიური დისბალანსით სიმპათიკოტონიის განვითარებით.

---

## COMPARATIVE PHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF VIBRIO CHOLERAE ISOLATES COLLECTED FROM AQUATIC ENVIRONMENTS OF GEORGIA

<sup>1,2</sup>Kokashvili T., <sup>1</sup>Elbakidze T., <sup>1</sup>Jaiiani E., <sup>1</sup>Janelidze N., <sup>2</sup>Kamkamidze G., <sup>3</sup>Whitehouse C., <sup>4</sup>Huq A., <sup>1</sup>Tediashvili M.

<sup>1</sup>G. Eliava Research Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup> United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, MD; <sup>4</sup> Maryland Pathogen Research Institute University of Maryland, College Park, Maryland, USA

Bacteria of the genus *Vibrio* are ubiquitous in the aquatic environment and comprise a major group of culturable, heterotrophic bacteria, inhabiting marine, brackish and freshwater environments. Most studies on vibrios show that their abundance in the water column correlates with the water temperature [7,17]. Of the 70 known species within the genus *Vibrio*, at least 12 are known to be important human pathogens [20]. More than 200 serotypes are known for *V. cholerae*, but only two, O1 and O139 cause the clinical disease cholera and have high epidemic potential. Non-O1 and non-O139 vibrios (referred as non - agglutinable or NAG vibrios) have also been implicated as etiologic agents of moderate to severe human gastroenteritis [3,18]. Some of the NAG strains may produce cholera toxin (CT) or heat-stable enterotoxin (NAG-ST). Several localized outbreaks

of diarrhea caused by *V. cholerae* O10 and O12 have been described [20]. Classical and El Tor biotypes have been the most epidemiologically important cholera strains during the past century. In recent years, new pathogenic variants of *V. cholerae* have emerged and spread throughout many Asian and African countries. These variants ('atypical El Tor') display a mixture of phenotypic and genotypic traits from the two main biotypes suggesting that they are genetic hybrids. It is believed that the new variants of toxigenic *V. cholerae* are likely to develop successfully in a manner similar to the previous dominating biotypes in various geographical regions [16].

It is of extreme importance to predict, and prevent the threat of cholera outbreaks by monitoring and timely detec-

tion and identification of clinically important *V. cholerae* strains in the natural aquatic environments. There are few data available on the abundance and diversity of clinically important vibrios in the South Caucasus region in the last two decades. Limited epidemics of *V. cholerae* O1 occurred in the 1970s during the 6<sup>th</sup> pandemics in the territory of the Former Soviet Union, including Georgia and two small outbreaks of cholera (imported cases) that occurred in the 1990s [5,6,18]. Our studies have shown that the Black Sea Georgian coast and inland water reservoirs likely provide a favorable environment for propagation and distribution of *V. cholerae* [11,13,21] and considering the ongoing climate change, we may expect significant variation in abundance and characteristics of pathogenic vibrios in the Georgian aquatic environment.

This paper describes results of comparative characterization of *V. cholerae* strains, collected in course of environmental surveillance conducted in 2006-2009 in the Georgian coastal zone of the Black Sea and in inland lakes near Tbilisi. The study focused on biotyping of *V. cholerae* isolates and their susceptibility to antibiotics and specific bacteriophages. Phage profile and abundance in particular water environments may reflect etiologic structure of waterborne infections and provide information about pathogens, even if they are in a nonculturable state. Phages can also be important agents for the treatment of bacterial infections, including *Vibrio*-associated infections. Currently, for cholera treatment rehydration therapy is commonly used, while antibiotics are used for preventive measures and for treatment in certain cases. In many endemic areas of the world, antibiotic resistance is increasing indicating the importance of regular monitoring the antibiotic susceptibility of emerging *V. cholerae* strains, including environmental isolates.

**Materials and methods.** Bacterial strains: *V. cholerae* O1 classical (Cip 62.13 and Cip55.91), *V. cholerae* O1 El Tor (Cip106855), and *V. cholerae* O139 (Cip104151) were obtained from the Collection of Institut Pasteur (CIP). Two additional strains, *V. cholerae* O1 classical - N145 (P-1) and O1 El Tor -N890 (M-878), were kindly provided by the National Center for Disease Control (NCDC), Tbilisi, Georgia. Eight hundred forty-six environmental strains of *V. cholerae* were isolated in Georgia as part of this study (see below).

**Bacteriophages:** The standard *V. cholerae* –specific bacteriophages, *V. cholerae* bacteriophage 163 (prototype of Group I phage; ATCC 14100-B4) and *V. cholerae* bacteriophage 138 (prototype of Group II phage); ATCC.14100-B1), were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA USA). Twenty-three *V. cholerae* specific bacteriophages were isolated during this study.

**Sampling sites:** Water samples were collected from four sites along the Black Sea coast of Georgia (Supsa estuary,

Green Cape, Batumi Boulevard, and Chorokhi estuary) and from inland lakes near Tbilisi (Tbilisi Sea, Kumisi Lake, and Lisi Lakes) from June 2006 to November 2008. Additional samplings from the inland lakes were conducted in the summer of 2009.

**Isolation of *Vibrio spp.*:** Water samples were concentrated and enriched for *V. cholerae* as previously described [13] and were streaked onto thiosulfate citrate bile-salts sucrose (TCBS) agar for subsequent incubation at 35 to 37°C for 24 hr. Presumptive *Vibrio* colonies (yellow, green, and olive-green) on TCBS plates were enumerated and sub-cultured onto T<sub>1</sub>N<sub>1</sub> (1% trypticase, 1% sodium chloride) agar plates.

**Biochemical identification of *Vibrio spp.* isolates:** Suspected *Vibrio spp.* isolates were screened for gelatinase production, oxidase activity, salt tolerance, ability of glucose oxidation/fermentation (Hugh- Leifson test) followed by testing for utilization of carbohydrates (sucrose, arabinose, lactose, mannose) and arginine dehydrolase and lysine decarboxylase tests [10,12]. For biochemical identification of presumptive *Vibrio* isolates a specific algorithm was designed based on thirteen phenotypical parameters compared with those observed in standard strains of clinically important nonhalophylic *Vibrio* species. Percentage of affinity was calculated using different weighted factors for various biochemical parameters (P, [P]).

**Serotyping of *Vibrio cholerae*:** *V. cholerae* isolates were serotyped by slide agglutination using Difco™ *Vibrio cholerae* Antiserum Poly (Becton Dickinson and Company, Sparks, Maryland USA) with further differentiation by *Vibrio cholerae* O1 Antiserum Ogawa and *Vibrio cholerae* O1 Antiserum Inaba (Becton, Dickinson and Company, Sparks, Maryland USA). For detection of *V. cholerae* O139 specific Monovalent Rabbit Antiserum O139 (Anti plague Research Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation) was used. Slide agglutination techniques were performed according to the manufacturer’s instructions.

**Biotyping of *V. cholerae* O1 (classical and El Tor)** was performed using three different parameters: β-hemolysis on sheep blood agar, susceptibility to polymixin B (50 U) and Voges-Proskauer tests. Non-hemolytic, Voges-Proskauer positive strains, and resistant to 50 U polymixin B were attributed to El Tor biotype with priority given to positive Voges-Proskauer test [4,12].

Antibiotic susceptibility of bacteria towards 15 commonly used antibiotics was determined by disc-diffusion method on Mueller-Hinton Agar using following concentrations per disk: Streptomycin (S) 10 mcg, Ampicillin (A) 10 mcg, Tetracycline (T) 30 mcg, Trimethoprim (Tr) 10 mcg, Gentamicin (G) 10 mcg, Ciprofloxacin (Cf) 5 mcg, Kanamycin (K) 30 mcg, Sulphadiazine (Sz) 300 mcg, Erythromycin (E) 15 mcg, Doxycycline (Do) 30 mcg, Imi-

penem (I) 10 mcg, Cefazolin (Cz) 30 mcg, Chloramphenicol (C) 30 mcg, Furazolidone (Fx) 50 mcg, Polymyxin-B (Pb) 50 unit. The results were classified according CLSI's disk diffusion interpretive criteria [8].

Phage susceptibility of bacterial isolates was determined by spot test on solid media. Overnight bacterial cultures were diluted 1:10 and stripes were done onto surface of 1.8% LB agar plates. Phage suspensions with average titer  $1 \times 10^8$  PFU/ml were spotted and incubated during 12-20 hours at 30° C. The results were registered and classified based on

the lytic reactions with different intensity (cl – confluent lysis; ol- opaque lysis; scl- semiconfluentlysis; tv- single negative plaques; and “–“– no lysis/ negative reaction).

**Results and their discussion.** During 33 months of surveillance, 846 isolates out of nearly 1000 presumptive non-halophilic vibrios were identified as *V. cholerae* by biochemical analysis. Most of these strains (705) were isolated from freshwater lakes. Out of the 141 Black Sea isolates, 94 were obtained from estuaries. Distribution of *V. cholerae* in the Georgian aquatic environment is presented in Fig. 1a.

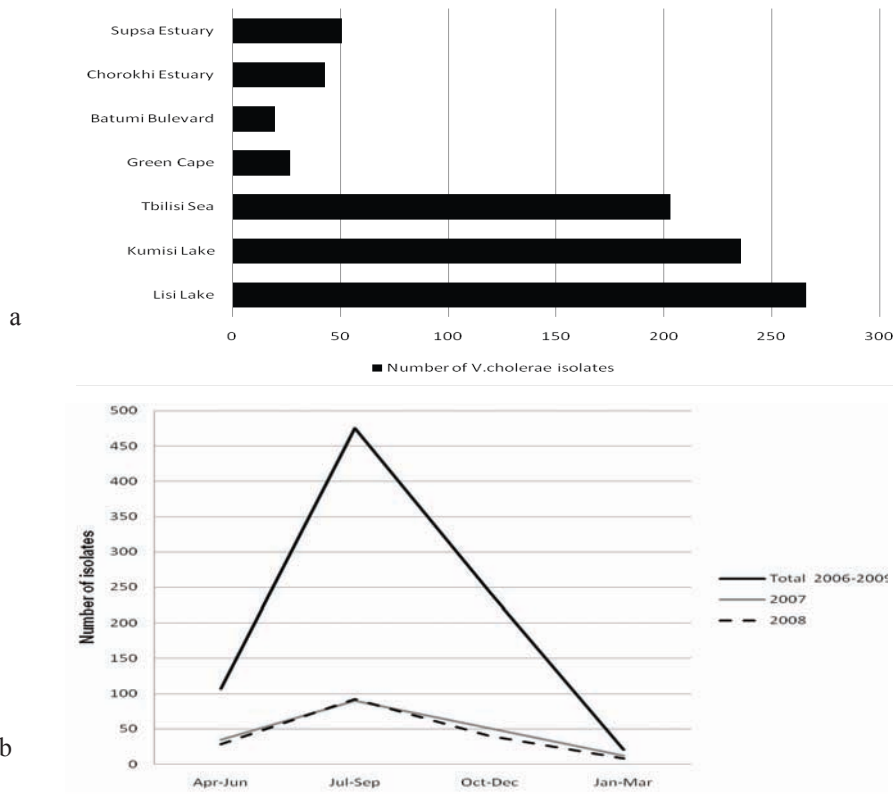


Fig. 1. Distribution of *V. cholerae* isolates ( $n = 846$ ) by sampling sites (a) and sampling seasons (b) in the Georgian aquatic environment (2006-2009)

Isolation of *V. cholerae* from water samples by conventional culture methods showed an obvious seasonal pattern (Fig. 1b). Ninety-five percent of the isolates were obtained between April and November, with peaks occurring from July-September. It should be noted that two full years (2007 and 2008) of observations were included in the study, while shorter periods for monitoring were allocated to 6 months in 2006 and 3 months in 2009.

Five hundred *V. cholerae* isolates, confirmed by ITS - PCR, were tested by standard slide agglutination assay to group them into O1, O139, or nonO1/non-O139 serotypes. Twenty-nine selected isolates of *V. cholerae* O1 were subjected to grouping into classical and El Tor biotypes. Classical and El Tor biotypes can be distinguished by differences in a number their phenotypic traits, such as hemolysis of sheep red blood cells, agglutination of chicken red blood cells, Voges-Proskauer

reaction (VP), and susceptibility to polymyxin B (50 U) [2,18]. The results of biotyping showed that 6 out of 29 (20.7%) were of the classical biotype, 4 (13.8%) were El Tor, and 19 (65.5%) appeared to be hybrids, combining features of both classical and El Tor biotypes (Table 1). Our preliminary work related to differential PCR analysis of the *tcpA* gene from total community DNA extracted from Lisi Lake suggested the possible presence of hybrid *V. cholerae* in Georgia (data not shown).

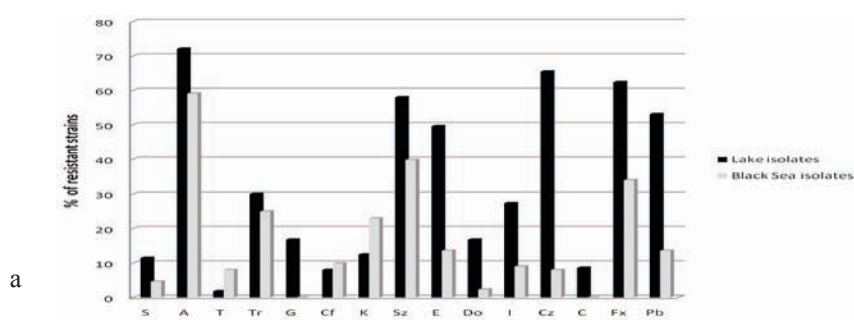
The study of antibiotic susceptibility of *V. cholerae* isolates (Fig. 2a) showed minimal resistance to tetracycline (5%), followed by doxycycline (9%) and ciprofloxacin (9%). Resistance to other antibiotics was quite variable, with highest resistance for ampicillin ( $\geq 70\%$ ), furazolidone ( $\geq 62\%$ ) and sulphadiazine ( $\geq 58\%$ ). Interestingly, the freshwater isolates appeared to be more resistant to antibiotics than the Black Sea isolates. Especially re-

markable difference between marine and freshwater *V. cholerae* isolates was shown by resistance to cefazolin (correspondingly 8%, 65.5%), erythromycin (13.6%, 49.6%), gentamicin (0%, 16.8%), and doxycycline (2.3%, 16.8%). Comparison of antibiotic resistance profiles for O1 and non- O1/O139 *V. cholerae* Black Sea isolates revealed higher resistance rates of toxigenic *V. cholerae* isolates (Fig. 2b). More specifically, increased resistance was seen for antibiotics commonly used in

medical practice for the treatment of intestinal infections (e.g., ampicillin, trimethoprim, and erythromycin) while quite low resistance rates were seen for tetracycline and chloramphenicol (5% and 4.5%, respectively). This is in agreement with the recent reports showing that in most cholera cases in Asia, for example in Bangladesh, *V. cholerae* isolates appeared to be resistant to tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, and erythromycin [5,18].

Table 1. Biotyping of *V. cholerae* O1 environmental isolates

N	<i>V.cholerae</i> Strains	<i>V.cholerae</i> Serotype	Voges-Proskauer test	Polymyxin B susceptibility	Hemolysis on sheep blood agar	Biotype
1	38	O1 Inaba	-	+	+	classical
2	3	O1 Inaba	-	+	-	hybrid
3	9	O1 Inaba	-	+	-	hybrid
4	10	O1 Inaba	-	+	+	classical
5	44	O1 Inaba	-	+	+	classical
6	39	O1 Inaba	+	-	-	El Tor
7	69	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
8	70	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
9	71	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
10	73	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
11	74	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
12	75	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
13	102	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
14	103	O1 Inaba	+	-	-	El Tor
15	105	O1 Inaba	+	-	-	El Tor
16	106	O1 Inaba	+	-	-	El Tor
17	107	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
18	109	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
19	110	O1 Inaba	-	+	+	classical
20	111	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
21	112	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
22	113	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
23	114	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
24	115	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
25	119	O1 Inaba	+	+	+	hybrid
26	122	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
27	123	O1 Inaba	+	+	-	hybrid
28	124	O1 Inaba	-	+	+	classical
29	36	O1 Ogawa	-	+	+	classical



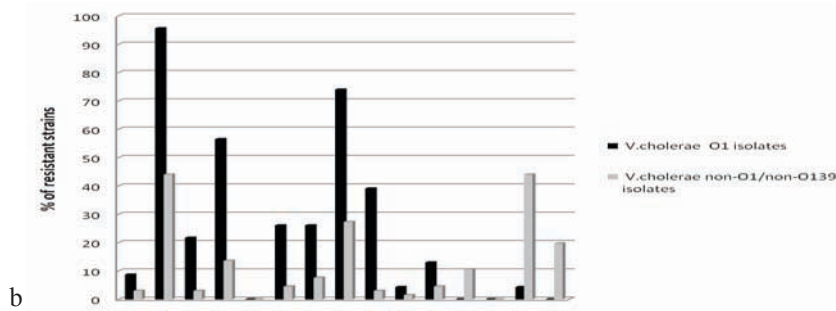


Fig. 2. Antibiotic resistance of Georgian environmental isolates of *V. cholerae*: a) freshwater and marine isolates; b) O1 and non-O1 *V. cholerae* isolates (Black Sea)

Table. 2. Phage susceptibility of *V. cholerae* isolates

<i>V. cholerae</i> Strains	<i>V. cholerae</i> Serotype	Date/Source	Bacteriophages																													
			Group I									Group II									Group III											
			Vch20KK /4805	Vch20KK /O1	VchV-16 /4805	VchV-16/O1	Vch54 /O1	Vch9K/O1	VchBSIII /89	VchBSIII /min	Vch25MT /min	Vch25MT /O1	VchKP/O1	VchKP/4805	VchXKL /O1	VchB4	VchB1	Vch83 -6 sm/O1	VchXkum /9004	Vch LLVIII/ 4805	Vch801	Vch9K/min	Vch105	Vch8.07K /min	Vch29.08.K /min	Vch10 /469	VchK.24					
7007	O1	Aug.2007/Kumisi lake									scl															cl						
122	O1	Jul.2008/Black Sea-Supsa	scl	scl	ol			scl	scl																		scl					
22	O1	Jul.2008/Black Sea-Green Cape				ol		scl	ol																		scl					
123	O1	Jul.2008/Black Sea-Supsa	scl	scl	ol				scl		scl																ol					
890( M-878)	O1	Collection of NCDC, Gerogia	cl	ol	cl			ol	ol													scl	scl					cl				
70	O1	Jul.2008/Black Sea. Green Cape																									scl					
932 -cip.55.91	O1	Collection of Institut Pasteur, France	ntv	ol	ntv	ol	ol									ntv	cl	cl	ntv	ol	ol											
9004 -cip106855	O1	Collection of Institut Pasteur, France			ol																						ol	scl				
114	O1	Jul.2008/Black Sea-Supsa			scl				scl																							
9	O1	Jul.2008/Black Sea-Green Cape			scl																						scl					
102	O1	Jul.2008/Black Sea-Supsa	scl	scl	ol			scl	ol																		scl					
145 (P-1)	O1	Collection of NCDC, Gerogia	cl	cl	cl	cl	cl	cl	cl							cl	cl	cl	cl	cl	cl	cl	cl	cl			ol					
10	O1	Jul.2008/Black Sea- Green Cape			scl																						scl					
109	O1	Jul.2008/Black Sea-Supsa	scl		ol				ol																		scl					
124	O1	Jul.2008/Black Sea-Supsa			scl											scl	scl										scl					
924	non O1/non O139	Aug.2006/Black Sea-Chorokhi									scl	scl	scl																			
89	non O1/non O139	May.2006/Lisi lake									cl	cl	cl																ntv	scl		
48	non O1/non O139	Jul.2008/Black SeaS-Green Cape																											scl			
136	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea-Supsa			scl																								scl			
46	non O1/non O139	Jul.2008/Black SeaS-Green Cape																											scl			
469	non O1/non O139	Jul.2006/Lisi lake																												cl		
64103	non O1/non O139	Sep.2008/Black Sea-Green Cape			scl						scl	scl																				
3528	non O1/non O139	Jul.2009/Lisi lake										scl	scl																			scl
104	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea-Supsa	scl	scl	ol			scl	scl																							cl
56	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea-Green Cape	scl		scl				scl		scl																					cl
9086	non O1/non O139	Jul.2009/Kumisi lake																														
50	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea-Green Cape																														scl
2	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea- Green Cape														scl	scl															scl
7228	non O1/non O139	Jul.2009/Tbilisi Sea				scl																										scl
25	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea- Green Cape	scl	scl	scl				scl		scl																					scl
121	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea-Supsa				ol																					scl			scl		
1741	non O1/non O139	Jul.2007/Kumisi lake										scl																				
146	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea-Supsa										scl	scl	scl													scl					
2892	non O1/non O139	Jul.2008/Black Sea-Supsa																														scl
1376	non O1/non O139	Sep.2007/Kumisi lake					ol																									ol
2317	non O1/non O139	Sep.2007/ Black Sea-Green cape						scl	scl																							
1366	non O1/non O139	Jul.2007/Black Sea- Chorokhi					ol					scl															scl					
1368	non O1/non O139	Jul.2007/Black Sea- Chorokhi																														
105	non O1/non O139	Sep.2006/Lisi lake										scl	scl																	cl		

cl – confluent lysis; ol- opaque lysis; scl- semiconfluent lysis; tv- single negative plaques; blank boxes - no lysis/ negative reaction

The same set of toxigenic and non- toxigenic *V. cholerae* isolates was examined for bacteriophage susceptibility by screening against 25 *V. cholerae* bacteriophages, giving three sets of phages based on lytic profiles of the isolates (Table. 2).

Namely phage Group I appeared to include broader host range phages, active against the majority of tested isolates of both O1 and nonO1/non-O139 *V. cholerae* serotypes. Phages of Groups II and III showed high specificity. In particular, Group

II consists of expressing lytic activity towards *V. cholerae* O1 isolates while phages in the Group III lyse only *V. cholerae* non O1/O139. The phage susceptibility profiles showed high diversity within population of environmental *V. cholerae* isolates that reflected previously obtained results for genotyping of these isolates (data not shown).

### Conclusions

Isolation and characterization of 846 *V. cholerae* strains collected in 2006-2009 from the coastal waters of the Black Sea and the inland water reservoirs near Tbilisi showed obvious seasonality with highest isolation rates in late summer – early autumn. The majority (94.6%) of *V. cholerae* isolates were attributed to the non O1/non- O139 group. Forty-six isolates were identified as O1 serotype based on serological studies and PCR identification. Twenty-nine *V. cholerae* O1 isolates were further grouped by biochemical properties into classical and El Tor biotypes as well as hybrids. This is in agreement with the recent reports on prevalence of new pathogenic variants of *V. cholerae* in many Asian and African countries [16]. Such atypical or hybrid variants express a mixture of phenotypic and genotypic traits from the two main - ‘classical’ and ‘El Tor’ biotypes. The study of antibiotic susceptibility profiles of isolates showed that tetracycline remains the most effective antibiotic for *V. cholerae* (95% of susceptibility) followed by doxycycline and ciprofloxacin (91% each). The fact that the freshwater isolates demonstrated higher antibiotic resistance compared to marine isolates could be explained by the location of the inland reservoirs close to agricultural areas and urban settlements with extensive use of antibiotics. The comparative characterization of *V. cholerae* O1 and non- O1/non-O139 isolates using phage typing techniques demonstrated further differences between these groups, with higher diversity within populations of environmental *V. cholerae* non-O1/non-O139 isolates.

**Disclaimer:** Opinions, interpretations, conclusions, and recommendations are those of the author(s) and are not necessarily endorsed by the U.S. Army or U.S. Government.

**Acknowledgements:** The research was supported by DTRA CBR grant GG-13. We thank Dr. G. Natroshvili, T.Koberidze, K.Porchkidze and N. Mitaishvili for their assistance with *Vibrio* isolation and identification. We also thank G. Mikuchadze for development of the algorithm for biochemical identification of pathogenic vibrios.

### REFERENCES

1. Alam M., Nusrin S., Islam A., Bhuiyan N.A., Rahimv, Delgado G., Morales R., Mendez J.L., Navarro A., Gil A.I., Watanabe H., Morita M., Nair G.B., Cravioto A. Cholera between 1991 and 1997 in Mexico Was Associated with Infection by Classical, El Tor, and El Tor Variants of *Vibrio cholerae*. J.Clin.Microbiol 2010; 48(10): 3666.
2. Alam M., Islam M.T., Rashed S.M., Johura F., Bhuiyan N.A., Delgado G., Morales R., Mendez J.L., Navarro A.,

- Watanabe H., Hasan N., Colwell R.R., Cravioto A. *Vibrio cholerae* Classical Biotype Strains Reveal Distinct Signatures in Mexico. J.Clin.Microbiol 2012;50(7): 2212-2216.
3. Bagchi K., Echeverria P., Arthur J.D., Sethabutr O., Serichanta-lergs O., Hoge C.W. Epidemic of diarrhea caused by *Vibrio cholerae* non-O1 that produced heat-stable toxin among Khmers in a camp in Thailand. J. Clin. Microbiol. 1993;31: 1315-1317.
4. Baron E.J., Peterson L.R., Finegold S.M. Diagnostic Microbiology 1994; 958.
5. Bugorskaya A.K., Alania I.I., Letuchaya G.N. Materials on study of vibrios isolated from marine and riverwater in Adjara in 1965–71 (in Russian). In III Scientific-Practical Conference of Caucasian Anti-Plague Institutions: 1974; 2. 8-10.
6. Burgasov P.N., Cholera El Tor (in Russian) 2nd ed. Moscow: Medicina; 1976.
7. Chan K.-Y., Woo M.L., Lo K.W., French G.L. Occurrence and distribution of halophylic vibrios in subtropical coastal waters of Hong Kong. Appl. Environ. Microbiol. 1986; 52:1407-1411.
8. CLSI. Antimicrobial susceptibility testing standards M2-A9 and M7-A7, 2007 M100-S17, vol 27(1): www.microbiolab-bg.com/CLSI.pdf
8. Comeau A.M., Suttle C.A. Distribution, genetic richness and phage sensitivity of *Vibrio* spp. from coastal British Columbia. J. Environmental Microbiology 2007; 9(7): 1790-1800.
9. Farmer J.J., Janda J.M., Birkhead K. *Vibrio* In: Manual of Clinical Microbiology (8th ed), Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Tenover F.C., Tenover P.C. (eds), Washington: ASM Press; 2003:706-718.
10. Grim C., Jaiani E., Whitehouse C., Janelidze N., Kokashvili T., Tediashvili M., Colwell R.R., Huq A.. Detection of toxigenic *vibrio cholerae* O1 from freshwater environments in the Former Soviet Republic of Georgia: a potential source of disease. Environ. Microbiol. Reports 2010; 2(1): 2-6.
11. Huq A., Grim Ch., Colwell R.R., Nair G. Balakrish. Detection, Isolation and Identification of *Vibrio cholerae* from the Environment. Current protocols in microbiology 2006; chepter 6.Unit 6; 5.
12. Janelidze N., Jaiani E., Lashkhi N., Kokashvili T., Gvarishvili T., Jgenti D., Diasamidze R., Whitehouse C.A., Huq A., Tediashvili M. Water microbial quality of the Georgian coastal zone of the Black Sea. Mar. Poll. Bull. 2011.
13. Kaper J.B., Morris J.G., Levine M.M. Cholera. Clin. Microbiol. Rev. 1995; 8:48-86.
14. Mitra K., Ghosh A.N. Characterization of *Vibrio cholerae* O1 El Tor typing phage S5. Archives of Virology 2007; 152: 1775-1786.
15. Noikaseumsy S., Tomoko M.I., Arounapha V., Traykhouane P., Khampheng C., Lay S., Bouaphanh K., Bounthanom S., Phengta V., Onechanh K., Kongmany S., Lee J., Reiko T., Makoto O., Hidemasa I. Molecular Subtyping in Cholera Outbreak, Laos, 2010. Emerg Infect Dis. 2011; 17(11): 2060–2062.



16. Oliver J.D., Warner R.A., Cleland D.R. Distribution and ecology of *Vibrio vulnificus* and other lactose-fermenting marine vibrios in coastal waters of the southeastern United States. *Appl. Environ. Microbiol.* 1982; 44:1404-1414/18. Onishenko G.G., Ganin V.C., Golubinskiy E.P. (ed). 2001. Non-O1 Vibrios and their importance in humane pathogenesis. M.: 2001; 384.
19. Safa A., Sultana J., Cam P.D., Mwansa J.C., Kong R.Y.C. *Vibrio cholerae* O1 Hybrid El Tor strains. *Asia and Africa. Emerg Infect Dis.* 2008; 14(6): 987-988.
20. Thompson F.L., Lida T., Swings J. Biodiversity of vibrios. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68: 403-431.
21. Whitehouse C.A., Baldwin C., Sampath R., Blyn L.B., Melton R., Hal T.A., Harpin V., Matthews H., Tediashvili M., Jaiani E., Kokashvili T., Janelidze N., Grim C., Colwell R.R., Huq A. Identification of Pathogenic *Vibrio* Species by multilocus PCR-Electrospray Ionization Mass Spectrometry and Its Application to Aquatic Environments of the Former Soviet Republic of Georgia. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 1996-2001.

## SUMMARY

### COMPARATIVE PHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF VIBRIO CHOLERAE ISOLATES COLLECTED FROM AQUATIC ENVIRONMENTS OF GEORGIA

<sup>1,2</sup>Kokashvili T., <sup>1</sup>Elbakidze T., <sup>1</sup>Jaiani E., <sup>1</sup>Janelidze N., <sup>2</sup>Kamkamidze G., <sup>3</sup>Whitehouse C., <sup>4</sup>Huq A., <sup>1</sup>Tediashvili M.

<sup>1</sup>G. Eliava Research Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup>United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, MD; <sup>4</sup>Maryland Pathogen Research Institute University of Maryland, College Park, Maryland, USA

*Vibrio cholerae* is ubiquitous in aquatic environment inhabiting marine, fresh and brackish waters. *V. cholerae* serotypes O1 and O139 cause the devastating diarrheal disease cholera, which is often fatal without proper treatment. Little is known regarding the abundance and diversity of clinically important nonhalophilic vibrios in the South Caucasus region, particularly in Georgia. Here we provide the data on the Georgian environmental strains of *V. cholerae* isolated in 2006-2009 years from the coastal waters of the Black Sea and inland water reservoirs near Tbilisi. In total, 846 *V. cholerae* strains were collected from the water samples, most of them (705 strains) obtained from fresh water lakes. Isolation pattern of *V. cholerae* showed obvious seasonality with the highest isolation rates in late summer - early autumn. Twenty-nine isolates of *V. cholerae* were attributed to the O1 serotype based on serological studies and PCR identification and were further grouped by biochemical properties into classical and El Tor biotypes

as well as hybrids. The study of antibiotic susceptibility profiles for *V. cholerae* isolates showed that 95% were sensitive to tetracycline, 91% to doxycycline, and 91% to ciprofloxacin. Interestingly, the freshwater isolates appeared to be more resistant to antibiotics than the Black Sea isolates. Among Black Sea isolates of *V. cholerae* toxigenic strains of O1 serotype revealed higher antibiotic resistance compared to non-O1/non-O139 isolates. In addition, *V. cholerae* O1 and non-O1/non-O139 isolates differed by phage susceptibility profiles, with higher diversity within the population of environmental non-O1/non-O139 *V. cholerae* isolates.

**Keywords:** cholera, water environment, *V. cholerae*, bacteriophages, antibiotics.

## РЕЗЮМЕ

### ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛЯТОВ ХОЛЕРНОГО ВИБРИОНА, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ВОДНОЙ СРЕДЫ ГРУЗИИ

<sup>1,2</sup>Кокашвили Т.Т., <sup>1</sup>Элбакидзе Т.А., <sup>1</sup>Джайани Е.Г., <sup>1</sup>Джанелидзе Н.Т., <sup>2</sup>Камкамидзе Г.К., <sup>3</sup>Уайтхаус К.А., <sup>4</sup>Хак А., <sup>1</sup>Тедиашвили М.И.

<sup>1</sup>Институт бактериофагов, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава, Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; <sup>3</sup>Институт медицинских исследований инфекционных заболеваний армии США, Форт Детрик, Мэриленд; <sup>4</sup>Мэрилендский университет, Мэрилендский институт исследования патогенов, Колледж-Парк, Мэриленд, США

Холерный вибрион является аутохтонным микроорганизмом водной среды как морских, так и пресных и солоноватых водоемов. O1 и O139 серотипы холерного вибриона являются возбудителями клинического заболевания холеры, характеризующейся водянистой диареей с возможным смертельным исходом. Распространение и разнообразие клинически значимых негалофильных вибрионов в регионе Южного Кавказа, в частности в Грузии, за последние десятилетия недостаточно изучено. В статье представлены данные о грузинских штаммах холерных вибрионов, выделенных и идентифицированных в 2006-2009 гг. из прибрежных вод Черного моря и водоемов в окрестностях Тбилиси. Из водных проб выделено 846 штаммов холерного вибриона, большинство из них (705 штаммов) являлись обитателями пресноводных озер. Выделение холерных вибрионов из водной экосистемы имело сезонную зависимость с высокой выделяемостью в конце лета - начале осеннего периода. На основе серологических исследований и полимеразной цепной реакции, 29 изолятов холерных вибрионов были отнесены к серотипу O1, а по биохимическим свойствам были дополнительно разделены на классический, ЭльТор и

гибридный биотипы. Изучение восприимчивости изолятов холерного вибриона к различным антибиотикам выявило их высокую чувствительность к тетрациклину (95%), доксициклину (91%) и ципрофлоксацину (91%). Особый интерес вызывает тот факт, что пресноводные изоляты оказались более устойчивыми к антибиотикам, чем изоляты, выделенные из вод Черного моря. Сравнение профилей восприимчивости к антибиотикам изолятов из вод Черного моря показало более высокую устойчивость к антибиотикам токсигенных штаммов возбудителя холеры серотипа O1 по сравнению с не-O1/ не-O139 изолятами, которые, в свою очередь, отличались более выраженным разнообразием по профилям фагоустойчивости.

### რეზიუმე

საქართველოს წყლიანი გარემოდან გამოყოფილი ქოლერის ვიბრიონების შედარებითი ფენოტიპური დახასიათება

<sup>1</sup>თ. ქოქაშვილი, <sup>1</sup>თ. ელბაქიძე, <sup>1</sup>ე. ჯაიანი, <sup>1</sup>ნ. ჯანელიძე, <sup>2</sup>გ. კამკამიძე, <sup>3</sup>ქ. ვაითჰაუსი, <sup>4</sup> ა. ჰაქი, <sup>1</sup>მ. თედიაშვილი

<sup>1</sup>გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგების, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; <sup>3</sup>აშშ-ს არმიის ინფექციურ დაავადებათა კვლევის ინსტიტუტი, ფორტ დეტრიკი, მერილენდი; <sup>4</sup>პათოგენების კვლევის ინსტიტუტი მერილენდის უნივერსიტეტი, კოლეჯ პარკი, მერილენდი, აშშ

წყლის გარემოს ბინადარი ქოლერის ვიბრიონი (*V. cholerae*) გავრცელებულია როგორც მარილიან, ასევე მტკნარ წყალსატევებსა და ესტუარიებში. O1 და O139 სეროტიპის *V. cholerae* იწვევს მძიმე

დიარეულ დაავადებას - ქოლერას, რომელსაც შესაძლოა ლეტალური გამოსავალი ჰქონდეს. მწირი ინფორმაცია კლინიკურად მნიშვნელოვანი არაჰალოფილური ვიბრიონების, მათ შორის *V. cholerae*-ს სამხრეთ კავკასიაში, კერძოდ - საქართველოში, გავრცელებისა და მრავალფეროვნების შესახებ. მოცემული კვლევა ეხება 2006-2009 წლებში შავი ზღვის სანაპირო ზოლიდან და თბილისის მახლობლად არსებული შიდა წყალსატევებიდან გამოყოფილ *V. cholerae*-ს იზოლატებს. წყლის საკვლევი ნიმუშებიდან შეგროვდა *V. cholerae*-ს 846 შტამი, მათი უმრავლესობა (705 შტამი) გამოყოფილი იყო ტბებიდან. აღინიშნა ქოლერის ვიბრიონის გამოყოფის სეზონურობა; ყველაზე მაღალი გამოყოფის ინტენსივობით ხასიათდებოდა გვიანი ზაფხული და ადრეული შემოდგომა. სეროლოგიური და გენეტიკური კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ *V. cholerae*-ს 29 იზოლატი მიეკუთვნება O1 სეროტიპს. ბიოქიმიურმა მახასიათებლებმა გამოავლინა, როგორც კლასიკური და ელტორის ბიოტიპები, აგრეთვე ჰიბრიდებიც. *V. cholerae*-ს იზოლატების ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძობელობის პროფილის შესწავლამ აჩვენა, რომ მათი 95% მგრძობიარეა ტეტრაციკლინის მიმართ, 91% - დოქსიციკლინის და ციპროფლოქსაცინის მიმართ. მტკნარი წყალსატევებიდან გამოყოფილი იზოლატები უფრო რეზისტენტული აღმოჩნდა ანტიბიოტიკების მიმართ, ვიდრე შავი ზღვის იზოლატები, რაც ყურადსაღებია. *V. cholerae*-ს შავი ზღვიდან გამოყოფილი იზოლატების ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობის პროფილების შედარებამ გამოავლინა, რომ *V. cholerae*-ს ტოქსიგენური შტამები ხასიათდება უფრო მაღალი რეზისტენტობით, ვიდრე *V. cholerae*-ს არა-O1/ არა-O139 იზოლატები. ეს უკანასკნელნი, თავის მხრივ, ფაგომგრძობელობის პროფილის მიხედვით, ამჟღავნებენ უფრო დიდ მრავალფეროვნებას *V. cholerae*-ს ტოქსიგენურ შტამებთან შედარებით.

## IVY WATER EXTRACTS AS GASTRIC ULCER PREVENTIVE AGENTS

<sup>1</sup>Mulkijanyan K., <sup>1</sup>Novikova Zh., <sup>1</sup>Sulakvelidze M., <sup>1</sup>Getia M., <sup>1,2</sup>Mshvildadze V., <sup>1</sup>Dekanosidze G.

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

<sup>2</sup>University of Quebec, Chicoutimi, Canada

Nowadays gastric ulcer (GU) has become a common global health problem affecting a large number of people worldwide and is considered among dominant causes of morbidity and mortality, especially in developing countries [10]. Despite undoubtful efficacy of prescription antiulcer drugs such as H2 blockers, M1 blockers, proton pump inhibitors and antacids, the use of medicinal plants is yet quite general in many countries and regions of the planet. Thus, it is important to reveal the active phytochemicals responsible for the biological activity of the natural products, proposed for the GU treatment/prevention [7].

In folk medicine the ivies are known as plants possessing anticough, diuretic and bronchospasmolytic activities. Recent pharmacological studies revealed anti-inflammatory, antibacterial, bronchospasmolytic, antimicrobial, antifungal, anti-helminthic, memory improvement, antiprotozoal and contraceptive activities of triterpene saponins from *Hedera* species; antiviral and antioxidant activities of ivy's crude extract is also reported [1-3].

The aim of present investigation was a comparative phytochemical study of water extracts of *H. colchica* and *H. helix* and evaluation of their ulcer preventive efficacy in ethanol-induced ulcer model in rodents.

**Materials and methods.** *Plant Material.* Leaves of *Hedera helix* L. (seu *H. caucasigena*) Pojark. and *H. colchica* were collected in Gori and Baghdati districts of Georgia. Specimen vouchers # 490 and # 497 are stored in the herbarium of I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry. The clean leaves were shade dried for 5 days and then powdered in a coarse grinder.

*Preparation of Extracts.* The raw materials were extracted with hot water under reflux during 1.5 h three times. Each extract was filtered and solvents were evaporated under the reduced pressure. The extracts were vacuum-dried at 40°C.

*Animal pretreatment.* White outbred albino male (n=12) and female (n=12) rats weighting 25-30 g were used. The animals were maintained in polypropylene cages (4 rats of same sex per cage) containing sterile wood chippings (procured locally) as bedding with free access to food (animal chow) and water *ad libitum* and housed under controlled conditions: temperature 22±2°C, humidity 50±5% and 12/12hr of light/dark cycle. 48 h prior to the experiment the access to food was restricted, and animals were relocated

in cages with raised floors of wide wire mesh to prevent coprophagy. During the fasting period, rats received a nutritive solution of 8% sucrose in 0.2% NaCl to avoid excessive dehydration. All procedures adhered to regulations related to animal use. Experiments were performed in accordance with the principles of [9] and approved by Institutional Ethics Committee for Animal Studies.

*Experimental ethanol-induced ulcer model in rodents.* Two treatment groups received *H. helix* and *H. colchica* water extracts (HHWE and HCWE) in a 300 mg/kg intraperitoneally one hour before induction of gastric ulceration: a control group was given distilled water (10 ml/kg). All animals were given absolute ethanol (5 ml/kg orally) to induce gastric ulceration. One hour after ethanol administration, all rats were killed by an overdose of chloroform. Stomachs were rapidly removed, opened along their greater curvature, gently rinsed with water, spread on a styrofoam plate and digitally photographed. Digital images then were analyzed separately by two independent experts and macroscopic ulcer index (MUI) was obtained in accordance with following semi-quantitative scale: No lesions = 0; Single petechial lesions (n<10) = 1; Multiple petechial lesions (n≥10) or hemorrhagic streaks ≤4 mm = 2; short (<4 mm) longitudinal hemorrhagic streaks = 3; confluent longitudinal hemorrhagic streaks (≥4 mm) = 4. The macroscopic curative ratio (MCR) was calculated by the formula:

$$MCR = \frac{MUI_{control} - MUI_{test}}{MUI_{control}} \times 100$$

*Statistical Analysis.* The data were expressed as mean ± SEM and tested for significance by Tukey test. Differences were regarded as significant at p < 0.05.

**Results and discussion.** The model of ethanol-induced mucosal injury is characterized by a rapid increase in mucosal blood flow accompanied with raised vascular permeability and resulting in hyperemic and hemorrhagic foci, associated with significant production of free radicals leading to increased lipid peroxidation. This in turn causes damage to cell and cell membranes of the gastric mucosa and provoking induction of a proportion of ulcers independent of gastric acid secretion [4,6].

In untreated animals, administration of absolute ethanol induced marked gross mucosal lesions, including long hemorrhage streaks and petechial lesions. On macroscopic examination the lesions were characterized by total length hemorrhagic streaks along the longitudinal axis of the glan-

dular part of stomach (Fig. 1, I). In animals pretreated with 300 mg/kg i.p. HHWE mainly partial length longitudinal hemorrhagic streaks were observed (Fig. 1, II), whereas in

rats pretreated with the same dose of HCWE only single petechial lesions and sometimes no lesion at all were present (Fig. 1, III).

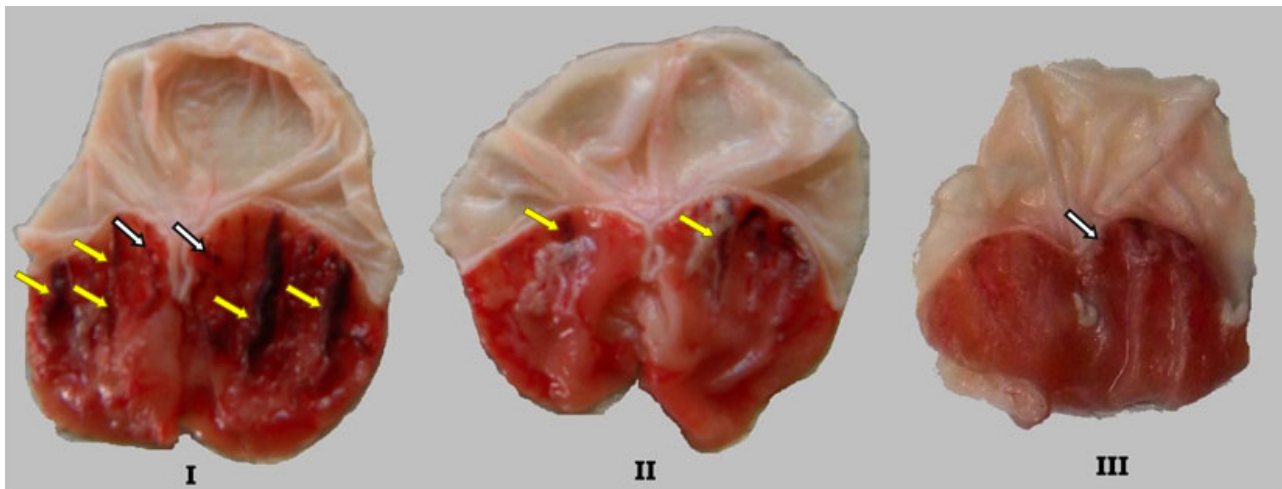


Fig. 1. Macroscopic view of ethanol-induced lesions in glandular part of rat stomach. I, II and III – typical picture of stomach in control(I) and 300 mg/kg HHWE(II) and HCWE (III)-pretreated animals.

⇨ Petechial lesions; ⇨ Longitudinal hemorrhagic streaks

Morphometric evaluation was also carried out to evaluate the extent of ulcer. The ulcer index was significantly reduced in animals pretreated with HCWE (MUI =  $0.50 \pm 0.76$ ) compared to HHWE (MUI =  $1.38 \pm 0.92$ ) and untreated rats (MUI =  $3.17 \pm 1.04$ , Fig. 2a). Correspondingly, HCWE significantly increased macroscopic curative ratio compared with HHWE group - MCR 84.2 and 56.6, respectively (Fig. 2b).

HHWE and HCWE significantly protected against mucosal damage induced by absolute ethanol and increased curative ratios of plant extracts. It is remarkable that HCWE produced a greater protection ( $p < 0.01$ ) than HHWE against the ethanol.

The finding of present study demonstrated that both

In an attempt to correlate the effects of the extracts observed in this study with chemical constituents of HCWE, we carried out a literature review and found that some of them may have gastroprotective and antiulcer activities [5,8,10].

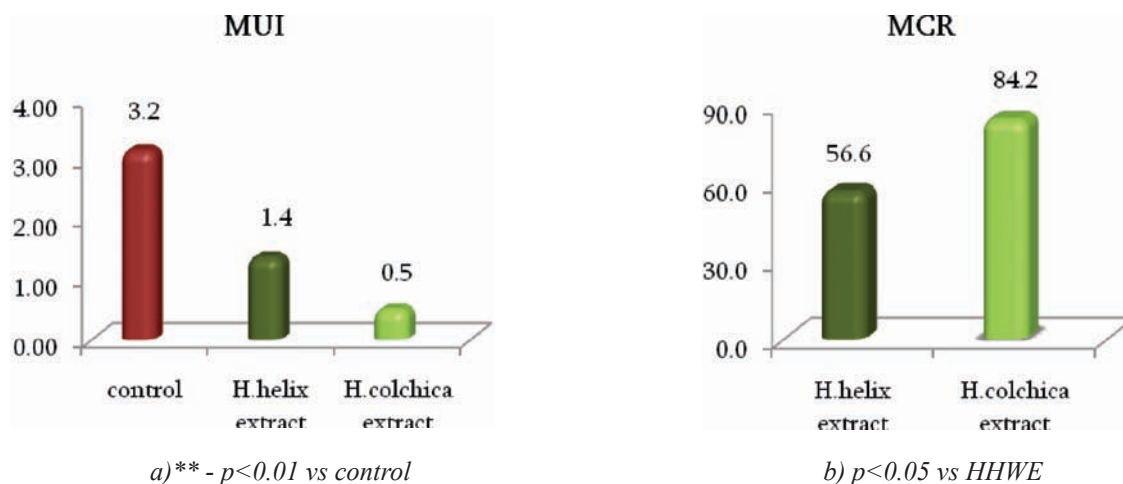


Fig. 2. Protective effects of HHWE and HCWE in ethanol-induced ulcer model in rats. a) Macroscopic ulcer index (MUI); b) macroscopic curative ratio (MCR).

Hence, further experiments are required to isolate the active principals and to elucidate the exact mechanism of antiulcerogenic activity of HCWE. To our knowledge, this study provides first evidence of gastroprotective effect of HHWE and HCWE against ethanol-induced ulcers.

**Acknowledgements.** The authors would like to express their gratitude to J. Aneli for his help and Shota Rustaveli National Science Foundation for financial support in frame of grant DI/20/8-404/12.

## REFERENCES

1. Balansard G., Timon-David P., Julien J. et al. Duovicidal and antifungal activities of  $\alpha$ -Hederin extracted from *Hedera helix* L. leaves. *Planta med.* 1980; 39(3), 234.
2. Cioaca C., Margineanu C., Cucu V. The Saponins of *Hedera helix* with antibacterial activity. *Pharmazie* 1978; 3, 609-610.
3. Dekanosidze G., Mshvildadze V., Balansard G., Elias R. Phytochimie et activités biologiques de trois espèces de lierre de Géorgie: *Hedera helix*, *H. colchica* et *H. pastuchowii*. *Ethnopharmacologia. Bull. de la Société Française d'Ethnopharmacologie et de la Société Européenne d'Ethnopharmacologie* 2011; 47, 37-40.
4. Fiorentin T.R., De Mello M.B., Krube A.M. et al. Anti-ulcerogenic potential of *Salvia officinalis* L. extract in rats. *J. App. Pharm. Sci.* 2013; 3(8), 032-035.
5. Prabha T., Dorababu M. Effect of methanolic extract *Pongamia paimata* Linn. seed on gastroduodenal ulceration and mucosal offensive and defensive factors in rats. *Indian Journal of Experimental Biology.* 2009; 47: 649-659.
6. Reshma S., Vijay Kumar K., Naidu M.U.R., Ratnagar K.S. Effects of *Ginkgo biloba* extract on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats. *Indian J. Pharmacol.* 2000; 32, 313-317.
7. Santin J.R., Lemos M., Klein Júnior L.C., Niero R., Andrade S.F. Antiulcer effects of *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC (*Asteraceae*) (*Marcela*), a folk medicine plant, in different experimental models. *J. Ethnopharmacol.* 2010; 130, 334-339.
8. Shine P.V.J., Latha P.G. Gastric antisecretory and antiulcer activities of *Cyclea peltata* (Lam.) Hook. f. & Thoms. in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2009; 125: 350-355.
9. The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. *European Treaty Series* 123. Strasbourg: 1986; 48.
10. Verma M. A Review on Peptic ulcer: A Global Threat. *Journal of Pharmacy Research* 2010; 3(9): 2088-2091.

## SUMMARY

### IVY WATER EXTRACTS AS GASTRIC ULCER PREVENTIVE AGENTS

<sup>1</sup>Mulkijanyan K., <sup>1</sup>Novikova Zh., <sup>1</sup>Sulakvelidze M., <sup>1</sup>Getia M., <sup>1,2</sup>Mshvildadze V., <sup>1</sup>Dekanosidze G.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia; <sup>2</sup>University of Quebec, Chicoutimi, Canada

In folk medicine the ivies (*Hedera* L. Fam. Araliaceae) are known as plants possessing diverse curative properties. A comparative phytochemical study of the biologically active water extracts of *H. colchica* and *H. helix* and evaluation of their ulcer preventive efficacy in ethanol-induced ulcer model in rats was carried out. Water extracts of

*H. colchica* and *H. helix* (300 mg/kg, i.p.) significantly ( $p < 0.01$ ) decrease the ulcer index (0.50 and 1.38 vs 3.17 in control) and rise macroscopic curative ratio (84.2% and 56.6%, respectively). The results clearly indicate that pre-treatment with water extract of *H. colchica* is preferable and further experiments are required to isolate the active principals responsible for its antiulcerogenic activity.

**Keywords:** ulcer prevention, ethanol-induced ulcer, *Hedera colchica*, *Hedera helix*, ivy, water extracts.

## РЕЗЮМЕ

### ВОДНЫЕ ЭКСТРАКТЫ ПЛЮЩА КАК СРЕДСТВА ДЛЯ ПРЕВЕНЦИИ ЯЗВ ЖЕЛУДКА

<sup>1</sup>Мулкиджанян К.Г., <sup>1</sup>Новикова Ж.Н., <sup>1</sup>Сулаквелидзе М.Т., <sup>1</sup>Гетия М.З., <sup>1,2</sup>Мшвилдадзе В.В., <sup>1</sup>Деканосидзе Г.Е.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия; <sup>2</sup>Университет Квебека, Шикутими, Канада

В народной медицине плющи (*Hedera* L. Сем. Araliaceae) известны как растения, обладающие разнообразными целебными свойствами. Проведен сравнительный фитохимический анализ биологически активных водных экстрактов *H. colchica* и *H. helix* и оценка их превентивной эффективности на модели этанол-индуцированных язв желудка у крыс. Предварительное внутрибрюшинное введение водных экстрактов *H. colchica* и *H. helix* в дозе 300 мг/кг достоверно ( $p < 0,01$ ) уменьшает индекс язвообразования (0.50 и 1.38, соответственно, против 3,17 в контроле) и увеличивает лечебный эффект, достигающий, соответственно, 84,2% и 56,6%. Результаты исследования показали, что применение водного экстракта *H. colchica* более эффективно, что диктует необходимость проведения его дальнейшего изучения с целью выявления соединений, ответственных за противоязвенную активность экстракта.

## რეზიუმე

სუროს სახეობების წყლიანი ექსტრაქტები კუჭის წყლულის პრევენციისათვის

<sup>1</sup>კ. მულკიჯანიანი, <sup>1</sup>ჟ. ნოვიკოვა, <sup>1</sup>მ. სულაქველიძე, <sup>1</sup>მ. გეთია, <sup>1,2</sup>ვ. მშვილდაძე, <sup>1</sup>გ. დეკანოსიძე

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმის ინსტიტუტი, საქართველო; <sup>2</sup>კეპეკის უნივერსიტეტი, შიკუტიმი, კანადა

ხალხურ მედიცინაში სურო (*Hedera* L. ოჯ. Araliaceae) ცნობილია, როგორც სხვადასხვა სამ-

კურნალო თვისების მქონე მცენარე. ჩატარებულია *H.colchica* და *H.helix* წყლიანი ექსტრაქტების შედარებითი ფიტოქიმიური შესწავლა და შეფასებულია მათი პრევენციული ეფექტურობა ეთანოლით გამოწვეული კუჭის წყლულის მოდელზე ვირთაგვებში. დადგენილია, რომ *H.colchica* და *H.helix* წყლიანი ექსტრაქტების (300 მგ/კგ, იპ) შეყვანა მნიშვნელოვნად ( $p<0.01$ ) ამცირებს წყლულის ინდექსს (შესაბამისად, 0.50 და 1.38)

კონტროლთან შედარებით (3.17) და ზრდის სამკურნალო ეფექტს (შესაბამისად, 84.2% და 56.6%). კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ უფრო მაღალი ფარმაკოლოგიური აქტივობით ხასიათდება *H.colchica*-ს წყლიანი ექსტრაქტი. მიზანშეწონილია კვლევების გაგრძელება აღნიშნული ექსტრაქტის ფარმაკოლოგიურ ეფექტურობაზე პასუხისმგებელი ნივთიერებების გამოვლენის მიმართულებით.

---

## INFLUENCE OF SERIAL ELECTRICAL STIMULATIONS OF PERIFORNICAL AND POSTERIOR HYPOTHALAMIC OREXIN-CONTAINING NEURONS ON REGULATION OF SLEEP HOMEOSTASIS AND SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE RECOVERY FROM EXPERIMENTAL COMATOSE STATE AND ANESTHESIA-INDUCED DEEP SLEEP

Chijavadze E., Chkhartishvili E., Babilodze M., Maglakelidze N., Nachkebia N.

*I. Beritashvili Centre of Experimental Biomedicine, Lab. Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Tbilisi, Georgia*

Orexin/Hypocretin neuro-peptides were discovered not so long ago, independently, at the same time, by two scientific groups, in some hypothalamic regions [7,19]. Soon, after their discovery two sub-groups of Orexins – OrexinA and OrexinB and their respective Orexin-1 and Orexin-2 receptors were identified [13]. Since the discovery of the Orexin/Hypocretin neuro-peptides much information has been gathered concerning their functions in regulation of appetite, water intake, learning and memory, energy homeostasis, neuro-endocrine and cardiovascular control, sleep etc. [1-3,6,9,10,11,15,17,18], but despite all of these their precise function is not known so far.

To day it is proved unequivocally that hypothalamic Orexinergic system, has the key role in: a) development of narcolepsy [4,5]; b) triggering and maintenance of wakefulness state and paradoxical sleep inhibition [1-3,8,12,15,18,20].

Considering our early results about serial electrical stimulations of posterior hypothalamus to be able to produce simultaneous activation of neocortex and hippocampus in cats during acute comatose state [16], above mentioned facts give us possibility for the suggestion that hypothalamic Orexin-containing neurons can take part in fast-speed recovery from pathological states characterized by significant sleep disorders.

Above mentioned evidences have become the basis for the present study the aim of which is to answer on some

significant questions: whether Orexin-containing neurons of posterior and perifornical hypothalamus, and brain Orexinergic system in general, are those cellular targets which can regulate sleep homeostasis and accelerate recovery of wakefulness and/or sleep phases during some pathological conditions – experimental comatose state (ECS) and/or closer to it anesthesia-induced deep sleep (AIDS)?

Consideration of hypothalamic Orexinergic system as the neurophysiological substrate or cellular target necessary for the accelerated normalization of these pathological states is a priority and meaningful scientific novelty of presented work since so far this problem never arose or was studied besides the intensive research of various aspects of Orexin-containing neurons functioning.

**Material and methods.** Investigation was carried out on wild type white rats ( $n=5$  in each group, weight 200-250gr). Surgery and electrode implantation in: neocortical areas; hippocampus; perifornical and posterior hypothalamus; neck muscles; was made under general anesthesia (4% solution of chloral hydrate, 100ml/100gr). Modeling of acute comatose state was made by infusion of cytotoxins at intracollicular level. Animals were under artificial respiration and special care.

Experiment I. 30 min after comatose state serial electrical stimulations of posterior hypothalamus (2-4v; 200c/sec; 0.1 msec) were started. Stimulation period lasted for 1 hour with the 5 min intervals between

subsequent stimulations applied by turn to the left and right side hypothalamic parts. EEG (cortical and hippocampal electrical activity) and EMG registration was started immediately after cytotoxin infusion and continued continuously during 72 hour.

Experiment II. 30 min after comatose state serial electrical stimulations of perifornical hypothalamus (2-4v; 200c/sec; 0.1 msec) were started. Procedure for electrical stimulation, EEG and EMG registration was the same as in Experiment I.

Experiment III. There was 8-10 day recovery period after Surgery and electrodes implantation. Then animals received systemic administration of anesthetic drugs [60; 70; 80 mg/kg of Sodium Ethaminal (Nembutal)] and EEG registration of SWC was started. 30 min after EEG registration serial electrical stimulations of posterior hypothalamus (2-4v; 200c/sec; 0.1 msec) began. Procedure for electrical stimulation, EEG and EMG registration was the same as in Experiment I.

Experiment IV. There was 8-10 day recovery period after Surgery and electrodes implantation. Then animals received systemic administration of anesthetic drugs [60; 70; 80 mg/kg of Sodium Ethaminal (Nembutal)] and EEG registration of SWC was started. 30 min after EEG registration serial electrical stimulations of perifornical hypothalamus (2-4v; 200c/sec; 0.1 msec) began. Procedure for electrical stimulation, EEG and EMG registration was the same as in Experiment I.

EEG and EMG registration of SWC was made by SAGURA EEG/PSG system. Results were treated statistically by Student's t test by computer program "FARM".

**Results and their discussion.** Modeling of acute comatose state by means of cytotoxin infusion in brainstem at intracollicular level entirely disrupts SWC ultradian structure, eliminates normal cyclic alteration of wakefulness, slow wave and paradoxical sleep and animals instantly fall into comatose state. It results disturbances in normal functioning of various brain structures, there develops pathological pattern of electrical activity taking dominant position spontaneously approximately 40 hours and then the first sings of normalization appeared [17]. The effects of serial electrical stimulations of both perifornical and posterior hypothalamic Orexin-containing neurons on the dynamic of SWC recovery in isolated forebrain appeared similar (Fig. 1). Forced recovery of SWC in isolated forebrain was started by restoration of light slow wave sleep EEG picture taking during spontaneous recovery approximately 40 hours latency. Under serial activations of perifornical and/or posterior hypothalamic Orexin-containing neuronal populations recovery of light slow wave sleep starts up at 30-35 hour after intracollicular lesion (Fig. 1.1).

Similar effects were noted in the recovery of deep slow wave sleep, active and passive wakefulness. Namely, deep slow wave sleep recovery was speed up by 13.5-14.5 hours in comparison with its spontaneous recovery (Fig. 1.2). Approximately equal acceleration was noted for forced recovery of passive and active wakefulness (Fig. 1.3; 1.4). In sum, it has been shown by us that under serial electrical stimulations of posterior and/or perifornical hypothalamic Orexin-containing neuronal regions significant speed up of the recovery process for SWC phases takes place. Indeed these facts indicate to the substantial acceleration of regulation of sleep homeostasis disturbed during experimental comatose state.

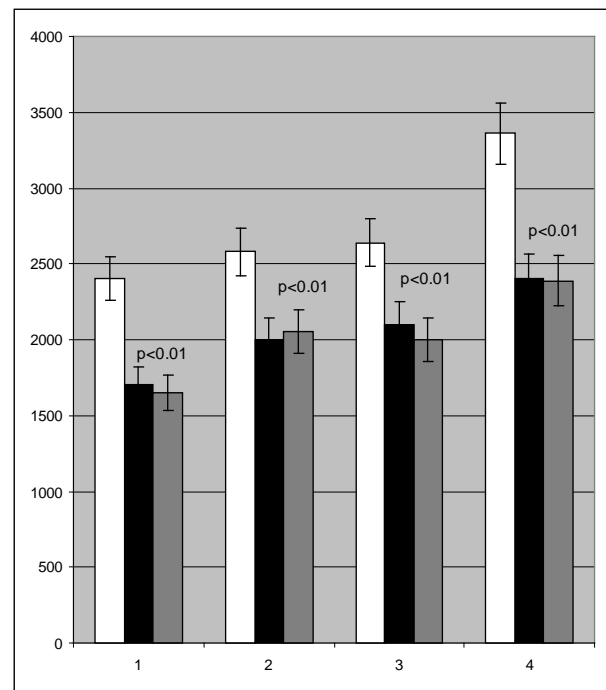


Fig. 1. Influence of serial electrical stimulations of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of SWC phases from experimental comatose state

On the ordinate – Time in min, on the abscissa: 1 – the rate of light slow wave sleep recovery; 2 – the rate of deep slow wave sleep recovery; 3 – the rate of passive wakefulness recovery; 4 – the rate of active wakefulness recovery. White columns – spontaneous recovery of SWC phases without stimulations, black columns – recovery of SWC phases under serial electrical stimulations of posterior hypothalamus, gray columns – recovery of SWC phases under serial electrical stimulations of perifornical region

In the third and fourth experiments we have studied the influence of serial electrical stimulations of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on the speed of replacement of anesthesia-induced deep sleep by EEG patterns characteristic for normal healthy sleep. We have found that such experimental design reveals significant speed up recovery from anesthesia-

induced deep sleep. Statistically high-significant effect was revealed in all three cases of anesthesia-induced sleep (Fig. 2.1; 2.2; 2.3). As it was expected, it appeared that spontaneous recovery of the first episodes of wakefulness depends on the depth of anesthesia and in three cases, presented on Fig.1, stakes 5-5.5 hours after administration of anesthetic drugs. Serial electrical stimulations of both perifornical and/or posterior hypothalamic Orexinergic

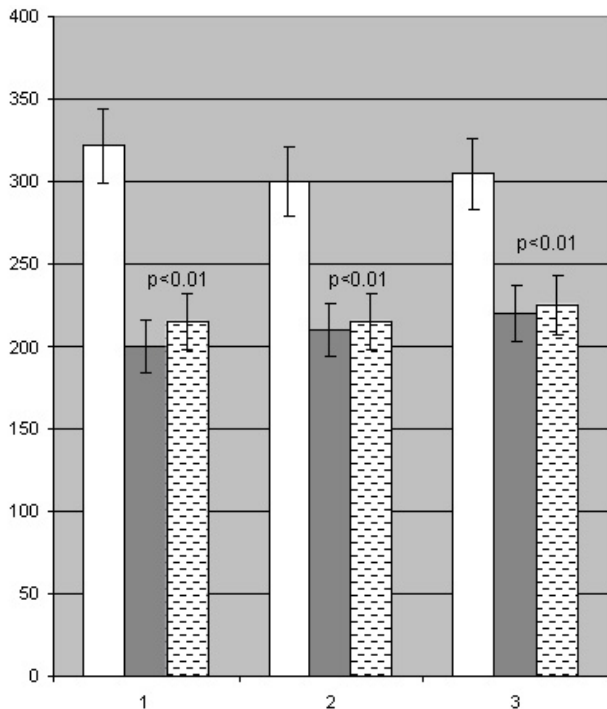


Fig. 2. Influence of serial electrical stimulations of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of wakefulness from anesthesia-induced deep sleep

On the ordinate – Time in min, on the abscissa: 1 – 3 wakefulness recovery from different depth of anesthesia; White columns – spontaneous recovery of wakefulness without stimulations, black columns – wakefulness recovery under serial electrical stimulations of perifornical region, hatched columns – wakefulness recovery under serial electrical stimulations of posterior hypothalamus

During spontaneous recoveries from deep anesthesia-induced sleep most difficult is the restoration of paradoxical sleep, its latency takes approximately 23-24 hour. This period is occupied by alternation of wakefulness and slow wave sleep stages in the form of incomplete sleep cycles. Serial activations of perifornical and/or posterior hypothalamic Orexin-containing neurons especially diminishes paradoxical sleep latency. The first episode of this behavioral state starts appearing 10-11 h after injection of anesthetic drugs (Fig. 4, hatched columns). Paradoxical sleep recovery in itself is a direct indicator for the sharp speed up of whole normalization of sleep homeostasis after anesthesia-induced deep sleep.

neuronal regions accelerate the recovery process equally and the first episode of wakefulness in both conditions starts 3.5-4 hour after administration of anesthetic drugs. Statistically significant speed up was noted by the sleep latency (Fig. 3). Recovery of full-value wakefulness rapidly (after 20-30 min) leads to the appearance of the first EEG episodes of deep slow wave sleep with the same EEG picture as in normal conditions.

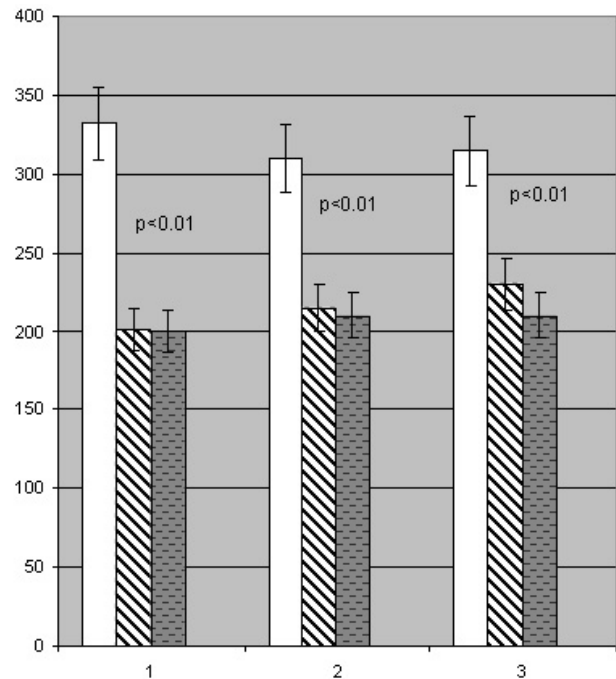


Fig. 3. Influence of serial electrical stimulations of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of slow wave sleep after anesthesia-induced deep sleep

On the ordinate – Time in min, on the abscissa: 1 – 3 deep slow wave sleep recovery from different depth of anesthesia; White columns – spontaneous recovery of deep slow wave sleep without stimulations, white hatched columns – deep slow wave sleep recovery under serial electrical stimulations of posterior hypothalamus, black hatched columns – deep slow wave sleep recovery under serial electrical stimulations of perifornical region

Thus, new facts about the significance of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic neurons for the acceleration of recovery processes from acute experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep has been obtained in present work.

Despite the numerous works, existing for today, functional significance of brain Orexinergic system for normal coursing of many physiological processes is still an issue of intensive investigation.



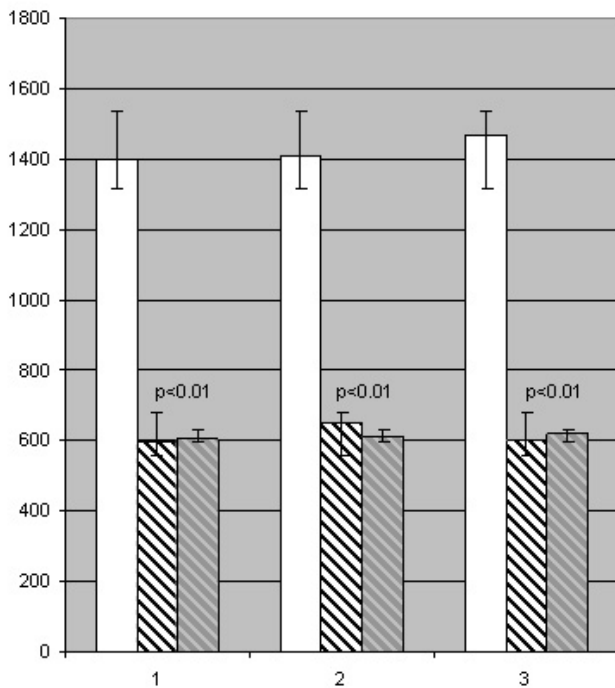


Fig. 4. Influence of serial electrical stimulations of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic neuron containing regions on recovery rate of paradoxical sleep after anesthesia-induced deep sleep

On the ordinate – Time in min, on the abscissa: 1 – 3 paradoxical sleep recovery from different depth of anesthesia; White columns – spontaneous recovery of paradoxical sleep without stimulations, white hatched columns – paradoxical sleep recovery under serial electrical stimulations of posterior hypothalamus, black hatched columns – paradoxical sleep recovery under serial electrical stimulations of perifornical region

It was shown unequivocally that the deficit of Orexin-containing neurons leads to narcolepsy, disease characterized by sleep disorders and intrusions of paradoxical sleep episodes into wakefulness state. In other words, deficiency of Orexin-containing neurons diminishes normal functioning of brain wakefulness and paradoxical sleep systems [2,4,5,8,18,20,23]. Moreover, release of Orexins in brain structures is at maximal level during wakefulness [20] and paradoxical sleep [12].

Thus, results available for today indicate to the significance of hypothalamic Orexin-containing neurons for normal functioning of wakefulness system but despite such conclusion possible therapeutic meaning of hypothalamic Orexinergic system for normalization of pathological states characterized by wakefulness disturbances and whole disorder of SWC – that are experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep – was studied by us for the first time.

Recently we have published new results about fastening of come out from experimental comatose state and

anesthesia-induced deep sleep under the influence of serial electrical stimulations of lateral and dorsal hypothalamic Orexin-containing neurons [17]. Similar new results have been also obtained in present study concerning fast speed recovery of SWC phases and sleep homeostasis from both above mentioned pathological states under the influence of serial artificial activations of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic system. What are the neurophysiological mechanisms for serial electrical activations of Orexin-containing neurons to be the accelerator for SWC forced recovery?

Brain monoaminergic and cholinergic systems have been considered long ago as the basic parts for current models of sleep regulation. Sudden cessation of afferent pathways ascending from these regions to forebrain structures leads to whole disintegration of SWC and isolated forebrain falls into comatose state [16,17,22]. Drastic changes in electrical activity of forebrain structures (neocortical areas and hippocampus) are characteristic features for experimental comatose state. Strong diminution of anatomical and functional interrelationship between brain stem and forebrain structures is also a direct target for general anesthesia-inducing drugs [Chloral hydrate, Ethaminal Sodium (Nembutal)]. Orexin-containing neurons have a broad projection to different forebrain and brainstem structures [4,14,18,21] with excitatory action on basal forebrain cholinergic neurons. Orexin infusions in basal forebrain have increasing influence on wakefulness [8]. Orexinergic neurons project on latero-dorsal and pedunculo-pontin tegmental nuclei and excite cholinergic neurons in these regions [4].

We believe that neurophysiological mechanism underlying serial activation of Orexin-containing neurons, to be the accelerator for above mentioned fast speed recovery from experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep, can be based on broad direct connections of these neurons to other forebrain structures, neocortex, thalamus and anterior hypothalamus. These direct connections force functional interconnectivity between mentioned structures under serial electrical stimulations and physiologically it reveals in speed up of recovery of wakefulness and deep slow wave sleep normal EEG and behavioral sings.

Special interest deserves inability of paradoxical sleep restoration after come out of comatose state, while after come out of anesthesia-induced deep sleep, under serial electrical stimulations of hypothalamic Orexin-containing neurons, there appears very fast-speed recovery of paradoxical sleep.

Indeed, despite significant similarities between sleep disorders of these two pathological states mechanisms for their development are very different. Particularly comatose state is linked to the entire isolation of forebrain structures from midbrain and medullar regions and recovery of SWC phases from this state can be realized only on the basis of

forced put in action of forebrain neuroanatomical and neurochemical linkages. In the case of anesthesia-induced deep sleep neuroanatomical and neurochemical linkage between forebrain and midbrain/medullar regions is switched off temporarily and with coming out from general narcosis normal functioning of these connections gradually restores. Restoration becomes easier under artificial activation of hypothalamic Orexinergic system.

Our investigation have shown directly that the effect of hyper-activation of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic systems on paradoxical sleep recovery reveals in the only case when their connections with brainstem monoaminergic and cholinergic neuronal populations remains intact.

Thus, it can be concluded that serial electrical stimulations of perifornical and posterior hypothalamic Orexinergic neurons significantly speed up regulation of sleep homeostasis and the rate of recovery for SWC phases from experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep.

**Acknowledgement.** Supported by Shota Rustaveli National Science Foundation, Grant 11/04.

## REFERENCES

1. Baxter C.A., Cleator E.D., Brands K.M.J., Edwards J.S., Reamer R.A., Sheen F.J., Stewart G.W., Strotman N.A. The First Large-Scale Synthesis of MK-4305: A Dual Orexin Receptor Antagonist for the Treatment of Sleep Disorder. *Organic Process Research and Development* 2011; 15(2): 367–375.
2. Bonnavion P., De Lecca L. Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10: 174-179.
3. Brisbare-Roch C., Dingemans J., Koberstein R., Hoever P., Aissaoui H., Flores S., Mueller C., Nayler O., van Gerven J., De Haas S. L. Promotion of sleep by targeting the Orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med.* 2007; 13:150-155.
4. Burette S., Tyler C.J., Leonard C.S. Direct and indirect excitation of latero-dorsal tegmental neurons by Hypocretin/Orexin peptides: implications for wakefulness and narcolepsy. *J Neurosci*, 2002; 22: 2862–2872.
5. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C., Richardson J.A., Williams S.C., Xiong Y., Kisanuki Y. Narcolepsy in Orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437–451.
6. Davis J.F., Derrick L., Choi D.L., Benoit S.C. Orexinergic Hypothalamic Peptides Behavior and Feeding. In *Handbook of Behavior, Food and Nutrition*, Preedy V.R., Watson R.R., Martin C.R., eds. Springer: 2011; 361-362.
7. De Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C., Gao X., Foye P.E., Danielson P.E., Fukuhara C., Battenberg E.L., Gauthier V.T., Bartlett F.S. The Hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1998; 95: 322–327.
8. España R.A., Baldo B.A., Kelley A.E., Berridge C.W. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of Hypocretin (Orexin): Basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2010; 106: 699-715.
9. Feng P., Vurbic D., Wu Z., Strohl K.P. Brain orexins and wake regulation in rats exposed to maternal deprivation. *Brain Res.* 2007; 1154:163–172.
10. Feng P., Vurbic D., Wu Z., Hu Y., Strohl K.P. Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine. *J Psychopharmacol.* 2008; 22(7): 784–791.
11. Heifetz A., Morris G.B., Biggin P.C., Barker O., Fryatt T., Bentley J., Hallett D., Manikowski D. Study of Human Orexin 1 and 2 GPCR Receptors, their Novel and Published Antagonists by Modeling, Molecular Dynamic Simulations and Site Directed Mutagenesis. *Biochemistry* 2012; 12 (32): 154-160.
12. Kiyashchenko L.I., Mileykovskiy B.Y., Maidment N., Lam H.A., Wu M.F., John J., Peever J., Siegel J.M. Release of Hypocretin (Orexin) during waking and sleep states. *J. Neurosci.* 2002; 22: 5282-5286.
13. Kukkonen J.P., Holmqvist T., Ammoun S., Akerman K.E. Functions of the Orexinergic/Hypocretinergic system. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002; 283: 1567-1591
14. Liu R.J., van den Pol A.N., Aghajanian G. K. Hypocretins (Orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *J Neurosci.* 2002; 22: 9453–9464.
15. Liu Z.W., Gao X.B. Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons via A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *J. Neurophysiol.* 2007; 97(1): 837–848.
16. Nachkebia N., Nachkebia A., Chkhartishvili E., Oniani T., Gvilia I. Effect of electrical stimulation of posterior hypothalamus on the sleep-wakefulness cycle recovery in “cerveau’ isole” cats. In: *The Function and Functional Significance of Sleep. Dresden – Germany: 1999; 408-409.*
17. Nachkebia N., Mchedlidze O., Chkhartishvili E., Chikavadze E., Dzadzamia Sh., Babilidze M., Maglakelidze N., Tsomaia V. Influence of serial electrical stimulations of dorsal and lateral hypothalamic Orexin-containing Neurons on regulation of sleep homeostasis and sleep-wakefulness cycle (SWC) recovery from experimental comatose state and anesthesia-induced deep sleep. *Proc. Georgian Nat. Acad. Sci., Biomed. Series* 2013; 39(3-4): 125-133.
18. Ohno K, Sakurai T. Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinology* 2008; 29(1): 70–87.
19. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli R. M, Tanaka H, Williams S.C, Richardson J.A, Kozlowski G.P, Wilson S, Arch J.R, Buckingham R.E, Haynes A.C, Carr S.A, Annan R.S, McNulty D.E, Liu W.S, Terrett A, Elshourbagy N.A, Bergsma D.J, Yanagisawa M. “Orexins and Orexin receptors: a family of hypothalamic

neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior". Cell 1998; 92(4): 573–585.

20. Selbach O, Haas H. L. Hypocretins: the timing of sleep and waking. Chronobiology International. 2006; 23(1-2): 63–70.

21. Tsujino N., Sakurai T. Orexin/Hypocretin: A Neuropeptide at the Interface of Sleep, Energy Homeostasis, and Reward System. Pharmacol Rev. 2009; 61:162–176.

22. Villablanca J. Counter pointing the functional role of the forebrain and of the brainstem in the control of the sleep-waking system. J. Sleep Res. 2004; 13: 198-208.

23. Zeitzer J.M. Buckmaster C.L., Parker K.J., Hauck C.M., Lyons D.M., Mignot E. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. J. Neurosci. 2003; 23: 3555-3560.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF SERIAL ELECTRICAL STIMULATIONS OF PERIFORNICAL AND POSTERIOR HYPOTHALAMIC OREXIN-CONTAINING NEURONS ON REGULATION OF SLEEP HOMEOSTASIS AND SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE RECOVERY FROM EXPERIMENTAL COMATOSE STATE AND ANESTHESIA-INDUCED DEEP SLEEP

**Chijavadze E., Chkhartishvili E., Babilodze M., Maglakelidze N., Nachkebia N.**

*I. Beritashvili Centre of Experimental Biomedicine, Lab. Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Tbilisi, Georgia*

The work was aimed for the ascertainment of following question – whether Orexin-containing neurons of dorsal and lateral hypothalamic, and brain Orexinergic system in general, are those cellular targets which can speed up recovery of disturbed sleep homeostasis and accelerate restoration of sleep-wakefulness cycle phases during some pathological conditions – experimental comatose state and/or deep anesthesia-induced sleep.

Study was carried out on white rats. Modeling of experimental comatose state was made by midbrain cytotoxic lesions at intra-collicular level. Animals were under artificial respiration and special care. Different doses of Sodium Ethaminal were used for deep anesthesia. 30 min after comatose state and/or deep anesthesia induced sleep serial electrical stimulations of posterior and/or perifornical hypothalamus were started. Stimulation period lasted for 1 hour with the 5 min intervals between subsequent stimulations applied by turn to the left and right side hypothalamic parts. EEG registration of cortical and hippocampal electrical activity was started immediately after experimental comatose state and deep anesthesia induced sleep and continued continuously during 72 hour.

According to obtained new evidences, serial electrical stimulations of posterior and perifornical hypothalamic Orexin-containing neurons significantly accelerate recovery of sleep homeostasis, disturbed because of comatose state and/or deep anesthesia induced sleep. Speed up recovery of sleep homeostasis was manifested in acceleration of coming out from comatose state and deep anesthesia induced sleep and significant early restoration of sleep-wakefulness cycle behavioral states.

**Keywords:** orexinergic system, posterior and perifornical hypothalamus, sleep-wakefulness cycle.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ СЕРИЙНОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ОРЕКСИН-СОДЕРЖАЩИХ НЕЙРОНОВ ЗАДНЕГО И ПЕРИФОРНИКАЛЬНОГО ГИПОТАЛАМУСА НА РЕГУЛЯЦИЮ ГОМЕОСТАЗА СНА И СКОРОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ-СОН ВО ВРЕМЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОМАТОЗНОГО СОСТОЯНИЯ И ГЛУБОКОГО СНА ПОД ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

**Чиджавадзе Э.О., Чхартишвили Э.В., Бабилодзе М.Р., Маглакелидзе Н.Т., Начкебия Н.Г.**

*Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Лаборатория нейробиологии цикла бодрствование-сон, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилась оценка роли орексиновой системы гипоталамуса как нейробиологического субстрата для ускорения регуляции нарушенного гомеостаза сна и акселерации восстановления поведенческих состояний цикла бодрствование-сон в состояниях экспериментальной комы и глубокого сна под общей анестезией.

Исследование проведено на белых крысах. Экспериментальное коматозное состояние моделировали посредством цитотоксического повреждения среднего мозга на меколликулярном уровне. Глубокий анестетический сон вызывали с помощью различных доз этиминала натрия. Электрические раздражения орексиновых нейронов заднего или перифорникового гипоталамуса начинались спустя 30 мин после начала коматозного состояния или глубокого сна, вызванного общей анестезией. Период раздражения продолжался в течение 1 часа с интервалом 5 мин. между раздражениями, применяемыми поочередно к заднему и перифорническому гипоталамусу. Цикл бодрствование-сон регистрировали непрерывно в течение 72 часов.

Полученные в результате исследования новые данные указывают, что серийные электрические раздражения

орексиновых нейронов заднего или перифорниального гипоталамуса значительно ускоряют регулирование нарушенного гомеостаза сна, проявляющееся в форсированном выходе из коматозного состояния и глубокого сна, вызванного общей анестезией и в значительном ускорении восстановления фаз цикла бодрствование-сон.

#### რეზიუმე

უკანა და პერიფორნიკული ჰიპოთალამუსის ორექსინის ნეირონების სერიული ელექტრული გაღიზიანების გავლენა ძილის ჰომეოსტაზის რეგულაციაზე და ძილ-ღვიძილის ციკლის აღდგენის სინქარეზე ექსპერიმენტული კომპიუტერული მდგომარეობის და ღრმა ნარკოზული ძილის დროს

ე. ჩიჯავაძე, ე. ჩხარტიშვილი, მ. ბაბილოძე,  
ნ. მაღლაკელიძე, ნ. ნაჭყებია

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ძილ-ღვიძილის ციკლის ნეირო-ბიოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰიპოთალამუსის ორექსინერგული სისტემის, როგორც ნეირონული სუბსტრატის, როლის განსაზღვრა ძილის დარღვეული ჰომეოსტაზის ფორსირებულ მოწეს-

რიგებასა და ძილ-ღვიძილის ციკლის ქცევითი მდგომარეობების დაჩქარებულ აღდგენაში ექსპერიმენტული კომპიუტერული მდგომარეობის და ღრმა ნარკოზული ძილის პირობებში. გამოკვლევა ჩატარდა თეთრ ვირთაგვაზე. ექსპერიმენტული კომპიუტერული მდგომარეობა მოდელირდებოდა შუა ტვინის ციტო-ტოქსინური დაზიანებებით ოთხგორაკებს შუა დონეზე. ღრმა ნარკოზული ძილის გამოწვევა ხორციელდებოდა ნატრიუმის ეთამინალის სხვადასხვა დოზის გამოყენებით. უკანა და/ან პერიფორნიკული ჰიპოთალამუსის ელექტრული გაღიზიანება იწყებოდა კომპიუტერული მდგომარეობის ან ნარკოზული ძილის დაწყებიდან 30 წთ-ის შემდეგ და გრძელდებოდა 1 სთ-ის განმავლობაში, გაღიზიანებებს შორის 5 წთ-იანი ინტერვალით. ძილ-ღვიძილის ციკლი რეგისტრირდებოდა უწყვეტად 72 სთ-ის განმავლობაში.

მიღებულია ახალი მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს, რომ უკანა და პერიფორნიკული ჰიპოთალამუსის ორექსინის შემცველი ნეირონების სერიული ელექტრული გაღიზიანება მკვეთრად აუმჯობესებს ძილის დარღვეული ჰომეოსტაზის დარღვეულობის პროცესს, რაც ვლინდება კომპიუტერული მდგომარეობიდან და ღრმა ნარკოზული ძილიდან გამოსვლის და ძილ-ღვიძილის ციკლის ფაზათა აღდგენის მნიშვნელოვან დაჩქარებაში.

---

## ВАРИАНТЫ ИЗМЕНЕНИЙ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ И НЕОБХОДИМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Кипиани Нино В., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С., Наморадзе М.Ш.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Широкое распространение вирусных гепатитов, их эпидемиологические особенности, весьма нежелательные и тяжелые последствия резко отражаются на здоровье и смертности населения, что превращает вирусные гепатиты не только в медицинскую, но и социальную проблему [1,3,4,9].

Несмотря на пристальное внимание к вирусным гепатитам, вокруг этих болезней остается целый ряд неясных вопросов, нуждающихся в изучении, особенно на субклеточном и клеточном уровнях окислительных процессов, которые играют немало-

важную роль в патогенезе гепатитов, являясь основой развивающихся биохимических, патофизиологических процессов, клинических проявлений этих болезней, что диктует необходимость проведения наблюдений над окислительными процессами собственно в гепатоцитах. Однако, забор биоптата печени представляет потенциальную опасность для больных вирусными гепатитами. Известно, что пероксидационные процессы и изменения антиоксидантной системы крови повторяют изменения в самых гепатоцитах [5]. Вышеизложенное ставит перед необходимостью изучения пероксидацион-

ных процессов на моделях токсического гепатита и экстраполяции полученных результатов на вирусные повреждения печени [6] с учетом изменений, происходящих в крови.

Целью исследования явилось изучение характера изменений окислительных процессов и функций антиоксидантной системы, установление их молекулярных, субклеточных, ферментных механизмов при вирусных гепатитах и разработка путей рациональной терапии.

**Материал и методы.** Наблюдались 220 больных вирусными гепатитами различной этиологии и животные с экспериментальными опухолями - 20 крыс с массой тела 180-200 гр, которым воспроизведение гепатита осуществлялось введением КМно<sub>4</sub>, и 20 кроликов с массой тела 2,4-2,6 кг, которым воспроизведение гепатита осуществлялось введением ССl<sub>4</sub>.

Состояние про- и антиоксидантных систем изучали методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с компьютерным обеспечением (при температуре жидкого азота - 196°С); определяли содержание и

активность антиоксидантных ферментов в крови. Содержание церулоплазмينا определяли методом Pavin в модификации Бабенко, активность каталазы – методом Аebi, модифицированным Королюком, активность супероксиддисмутазы – методом Fried, модифицированным Макаренко.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась «методом различия средних». Для оценки достоверности полученной разницы использовался метод Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены результаты определения электронно-парамагнитных центров крови у здоровых людей и больных вирусными гепатитами.

Анализ приведенных в таблице данных выявил, что в патогенезе изученных вирусных гепатитов значимую роль играют нарушения окислительных процессов, в частности, стимуляция прооксидантной системы – образование генераторов активных форм кислорода и подавление антиоксидантной системы.

Таблица. Электронно-парамагнитные центры крови в норме и при вирусных гепатитах

Исследуемые группы	Электронно-парамагнитные центры					
	g=0,01	Fe <sup>3+</sup> транс-феррин g=4,2	Окисленный церулоплазмин g=2,056	Mn <sup>2+</sup> g=2,04	FeS-NO g=2,08	Mo <sup>5+</sup> g=1,97
норма (n=10)		38±0,37	21±0,57	4,0±0,2		
острый гепатит А (n=37)	1,83±0,04	28,74±0,60	29,79±0,31	9,45±0,28	6,82±0,90	4,08±0,14
p		<0,001	<0,001	<0,001		
острый гепатит В (n=35)	1,5±0,07	34,3±0,50	33,1±1,00	10,1±0,30	3,5±0,15	5,0±0,12
p		<0,001	<0,001	<0,001		
хронический гепатит В (n=21)	1,2±0,04	32,2±0,34	25,5±0,59	7,5±0,06	3,3±0,09	3,0±0,07
p		<0,001	<0,001	<0,001		
гепатит С высокой активности (n=15)	2,26±0,47	22,53±0,43	42,20±0,82	10,8±0,24	12,33±0,50	8,60±0,32
p		<0,001	<0,001	<0,001		
гепатит С средней активности (n=21)	1,70±0,07	37,43±0,56	39,00±1,58	11,10±0,36	9,10±0,50	5,95±0,16
p		>0,05	<0,001	<0,001		
хронический С + острый В гепатит (n=19)	4,3±0,05	21,2±0,84	41,4±0,47	21,0±0,77	14,6±0,75	7,2±0,34
p		<0,001	<0,001	<0,001		
хронический С + хронический В гепатит (n=22)	1,1±0,07	24,8±0,16	35,7±0,43	8,7±0,25	5,0±0,13	3,4±0,10
p		<0,001	<0,001	<0,001		

повреждение гепатоцитов при вирусных поражениях нарушает транспорт электронов в митохондриях на NAD.H-убихинон-оксиредуктазом участке. Вследствие этого повышается образование убисемхинонов, избыток которых вызывает инактивацию Mn<sup>2+</sup>-содержащего

антиоксидантного фермента - митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД), на что указывает увеличение в ЭПР спектре интенсивности сигнала Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплексов. Интенсивность этих изменений незначительна при гепатите А и резко повышена при

гепатите С. В этих условиях происходит образование мощного промотора пероксидации  $\text{Mo}^{5+}$ -содержащей ксантиноксидазы, о чем свидетельствует появление в ЭПР спектре сигнала  $\text{Mo}^{5+}$ -содержащих комплексов. Избыток содержания ксантиноксидазы, трансформация ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу влечет за собой увеличение образования супероксидрадикалов, накопление которых вызывает истощение антиоксидантной системы и усиление перекисного окисления мембранных липидов (ПОЛ) с увеличением степени деструкции гепатоцитов. Следует отметить, что повышение содержания в крови  $\text{Mo}^{5+}$ -содержащей ксантиноксидазы весьма резко выражено при гепатите С высокой активности и  $\text{C}_{\text{xp}}+\text{V}_0$  гепатите.

При вирусных гепатитах нами изучены также содержание и активность антиоксидантных ферментов крови - церулоплазмينا, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Одним из важных звеньев изменений антиоксидантной защиты крови является увеличение содержания окисленного церулоплазмينا, инактивация каталазы, изменение активности супероксиддисмутазы, степень которых неодинакова при вирусных гепатитах различной этиологии. Глубина падения окисленного церулоплазмينا незначительная при остром А гепатите (16%), самая высокая - при гепатите С высокой активности (24%).

Активность каталазы и супероксиддисмутазы более резко изменяется при гепатите А - активность каталазы уменьшается на 90%, супероксиддисмутазы активизируется на 50% по сравнению с нормой. При остром В и высокой активности С гепатитах активация этой ферментной системы происходит с меньшей интенсивностью: при остром В гепатите активность каталазы не меняется, а активность супероксиддисмутазы повышается на 16%. При гепатите С высокой активности активность каталазы уменьшается на 45%, активность супероксиддисмутазы увеличивается на 21% по сравнению с соответствующими контрольными величинами. На таком фоне, в процесс детоксикации кислорода активно включается церулоплазмин - степень его окисления меняется на 21 и 24%, соответственно.

При снижении антиоксидантной защиты и образовании генераторов свободно-радикальных форм кислорода активизируется ПОЛ, повреждаются мембранные структуры клеток, в том числе - эритроцитов.

При вирусных гепатитах различной этиологии в ЭПР спектре крови выявляется также сигнал FeS-NO, стимулятор образования свободных форм кислорода оксида азота.

Активация образования оксида азота (NO) характерна для всех изучаемых вирусных гепатитов, что подтверждается литературными данными [2,5]. Однако, следует

подчеркнуть различную степень изменения ЭПР сигнала FeS-NO комплексов при вирусных гепатитах различной этиологии - он особенно высок при гепатите С высокой активности и низок - при остром В гепатите.

На фоне активации образования свободных форм кислорода и депрессии антиоксидантной системы, продуцируемый в большом количестве, NO взаимодействует с супероксидрадикалом, образуя пероксинитрит и гидроксилрадикал, которые характеризуются высоким свободнорадикальным эффектом.

Низкая интенсивность образования оксида азота при гепатите В может зависеть от активации аргинина и расхода L-аргинина на синтез мочевины. При этом недостаток субстрата (L-аргинина) приводит к снижению синтеза NO и переключению фермента на образование пероксинитрита, что, в дальнейшем, определяет повреждающее действие этого цитотоксического соединения на гепатоциты.

Известно, что гепатотропные вирусы обладают свойствами как усиления апоптоза, так и его ингибиции. На сегодняшний день установлены по крайней мере два механизма, посредством которых вирусы В и С гепатита вызывают прямое инициирование апоптоза [2]. Суть одного из них - образование специфических белков в процессе репликации вируса - X-белка HBV и Сог-белка HCV. С другой стороны, X протеин вируса гепатита В вызывает ингибицию белка Р-53, чем тормозит апоптоз мутированных гепатоцитов и, таким образом, способствует их малигнизации [7,8,10]. Последнее, в некоторой степени, проливает свет на механизм онкогенного действия В вируса. В отличие от острого В гепатита,  $\text{C}_{\text{xp}}+\text{V}_0$  и высокой активности С гепатиты характеризуются высоким содержанием NO, что проявляется в усилении ЭПР сигнала FeS-NO комплексов в крови. Для гепатита С характерно также высокое содержание в крови  $\text{Mo}^{5+}$ -содержащей ксантиноксидазы, что усиливает образование супероксидрадикалов при снижении активности супероксиддисмутазы. Вышеприведенные факторы определяют при С гепатитах образование пероксинитрита, обладающего уникальными биохимическими свойствами: инициацией ПОЛ, нарушением митохондриального электронного транспорта, повреждением ДНК, ингибицией протеиназы, активацией циклооксигеназы, катализом образования простагландинов. Пероксинитрит стимулирует нейтрофильную проколлагеназу. Этот процесс, в свою очередь, является причиной развития фиброза печени при гепатитах. Промотором фиброза являются также  $\text{Fe}^{2+}$ -ионы, появление которых в крови установлено нами при С и  $\text{C}_{\text{x}}+\text{V}_0$  гепатитах высокой активности (таблица). Как уже отмечалось, фиброз печени может перерасти в злокачественную опухоль.

Таким образом, несмотря на существование общего в патогенезе гепатитов, между ними выявляется и существенная разница, опосредствованная, в первую очередь, своеобразием повреждающего фактора (вируса). Эти, часто принципиальные, различия играют существенную роль в патогенезе вирусных гепатитов. Изученные нами аспекты патогенеза этих болезней состоят из многих взаимообусловленных компонентов и процессов, которые действуют по принципу причинно-следственных отношений или порочных кругов.

Результаты проведенных исследований, в частности, установление механизмов изменений прооксидантных и антиоксидантных процессов при вирусных гепатитах, дают основание рекомендовать включение отдельных групп антиоксидантных средств в курс лечения. Вмешательства такого типа в некоторых случаях уже проводятся [1], но они не учитывают установленные нами факты о различиях между про- и антиоксидантными процессами при вирусных гепатитах различной этиологии, что требует дифференцированного подхода к подбору антиоксидантных препаратов.

Результаты наших исследований дают возможность определить отдельные звенья окислительных процессов, воздействие на которых желательно для достижения успешного лечения.

При остром А гепатите, для которого характерно резкое усиление ПОЛ, в случае необходимости, следует применять природные антирадикальные средства (например, токоферол, флавоноиды, аскорбиновая кислота).

При В и С гепатитах, характеризующихся резким усилением ПОЛ, следует применять селенсодержащие антиоксиданты, так как селен является «ловушкой» свободных радикалов. Селен в форме селенистеина включается в активный центр глутатионпероксидазы. Этот фермент активирует антиоксидантную систему и способствует неферментативному расщеплению перекиси водорода, что особенно важно при С гепатите, который характеризуется резким снижением активности каталазы. При гепатите С весьма важно также применение ингибиторов оксида азота и ингибирующих его синтез веществ (например, карнозина, хелаторов железа).

При гепатите В, характеризующегося сравнительно низким содержанием оксида азота, следует рекомендовать применение донаторов NO или средств, повышающих его синтез (например, L-аргинина - субстрата синтеза NO).

Для определения тяжести и активности процесса, желательно исследование у больных вирусными гепатитами про- и антиоксидантных систем, что в каждом

отдельном случае позволит провести адекватное и эффективное лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К.П. Гепатиты и последствия гепатита. М.: 1999.
2. Кипиани Нина В., Топуридзе М.Л., Кипиани В.А., Павлиашвили Н.С. Апоптоз и вирусные гепатиты. *Georgian Medical News* 2011; 5(194): 84-90.
3. Abdel-Hady M, Kelly D. Chronic Hepatitis B in Children and Adolescents: Epidemiology and Management. *Paediatr Drugs* 2013; 3: 26.
4. Cohen C, Caballero J, Martin M, Weerasinghe I, Ninde M, Block J. Eradication of Hepatitis B: A Nationwide Community Coalition Approach to Improving Vaccination, Screening, and Linkage to Care. *J Community Health* 2013; 5: 29.
5. Gonski J., Korda H., Klishch I.N. Role of the antioxidant system in the pathogenesis of toxic hepatitis. *Pathological. Fiziol. I Eksper. Terapia* 1997; 2(45-5): 16-22.
6. Kishi T., Takahashi T., Okamoto T. Cytosolic NADPH-UQ reductase-linked recycling of cellular ubiquinone: its protective effect against carbon tetrachloride hepatotoxicity in rat. *Molecular Aspects of Medicine* 1997; 18: 71-7.
7. Liu CJ, Chu YT, Shao WEI, Kuo RN, Chen P, Lai M. Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon  $\alpha$  and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality. *Gut*. 2013; 15.
8. Long J, Wang Y, Li M, Tong WM, Jia JD, Huang J. Correlation of TP53 mutations with HCV positivity in hepatocarcinogenesis. *Oncol Rep*. 2013; 30(1):119-24.
9. Park ES, Park YK, Shin C, Park SH, Ahn SH, Kim DH, Lim KH, Kwon SY, Kim KP, Yang SI, Seong BL, Kim KH. Hepatitis B virus inhibits liver regeneration via epigenetic regulation of urokinase-type plasminogen activator. *Hepatology* 2013; 3: 8.
10. Song K, Han C, Zhang J, Lu D, Dash S, Feitelson M, Lim K, Wu T. Epigenetic regulation of miR-122 by PPAR $\gamma$  and hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2013; 5: 23.

## SUMMARY

### THE VARIANTS OF CHANGES IN PRO- AND ANTI-OXIDATIVE PROCESSES IN VIRAL HEPATITIS AND THE NECESSITY OF DIFFERENTIAL APPROACH IN THEIR ANTIOXIDATIVE THERAPY

**Kipiani N., Kipiani V., Pavliashvili N., Namoradze M.**

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

There was investigated the changes in pro- and antioxidative processes in viral hepatitis of different etiology. It was revealed that the mechanisms mentioned above essentially differ from each other and for their treatment, ac-

ingly, different groups of antioxidative drugs should be used. The data obtained indicates the impossibility of “universal” antioxidative therapy.

The role of oxidative stress in the mechanisms of different types of hepatitis and unforeseen negative effect of antioxidative therapy requires special caution and attention in selection of mitochondrial respiratory chain stabilizing antioxidants. In hepatitis A, which is characterized by relatively less intensity of peroxidation natural antiradical remedies should be used (e.g. tocopherol). In viral hepatitis B and especially in hepatitis C, it is desirable to use the selenium-containing antioxidants.

In hepatitis B, which is characterized by relatively less content of nitric oxide, it is recommended to use the stimulants of NO synthesis.

**Keywords:** viral hepatitis, antioxidative system, peroxidation, antioxidative treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ВАРИАНТЫ ИЗМЕНЕНИЙ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ И НЕОБХОДИМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Кипиани Нино В., Кипиани В.А.,  
Павлишвили Н.С., Наморадзе М.Ш.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Исследованы механизмы развития изменений про- и антиоксидантных процессов при гепатитах различной этиологии. Выявлено, что они существенно отличаются друг от друга и для лечения различных форм гепатита, соответственно, должны применяться антиоксиданты различных групп. Полученные данные свидетельствуют о невозможности «универсальной» антиоксидантной терапии. Неодинаковое значение оксидативного стресса в механизмах различных видов вирусных гепатитов и возможный непредвиденный негативный эффект антиоксидантной терапии требуют исключительной осторожности и внимательного подбора антиоксидантов. При гепатите А, который характеризуется сравнительно малой интенсивностью пероксидации, следует применять естественные антирадикальные средства (например, токоферол, флавоноиды, аскор-биновая кислота). При вирусных гепатитах В, особенно - при гепатите С, кроме естественных антиоксидантных средств,

следует применять селенсодержащие антиоксиданты. При гепатите В, характеризующегося сравнительно низким содержанием оксида азота, следует рекомендовать применение донаторов NO или средств, повышающих его синтез (например, L-аргинина - субстрата синтеза NO).

## რეზიუმე

ვირუსული ჰეპატიტების დროს პრო- და ანტიოქსიდაციური პროცესების ცვლილებების ვარიანტები და მათი ანტიოქსიდაციური თერაპიისადმი დიფერენცირებული მიდგომის აუცილებლობა

ნ. ყიფიანი, ვ. ყიფიანი, ნ. პავლიაშვილი, მ. ნამორადე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია პრო- და ანტიოქსიდაციური პროცესების ცვლილებების მექანიზმები სხვადასხვა ეტიოლოგიის ჰეპატიტების დროს. გამოვლენილია, რომ აღნიშნული მექანიზმები არსებითად განსხვავებულია; შესაბამისად, ჰეპატიტის სხვადასხვა სახის მკურნალობისთვის გამოყენებულ უნდა იქნას სხვადასხვა ჯგუფის ანტიოქსიდაციური პრეპარატები. მიღებული მონაცემები მიუთითებს “უნივერსალური” ანტიოქსიდაციური თერაპიის შეუძლებლობაზე.

სხვადასხვა სახის ჰეპატიტების მექანიზმში ოქსიდაციური სტრესის არაერთგვაროვანი მნიშვნელობა და ანტიოქსიდაციური თერაპიის გაუთვალისწინებელი ნეგატიური ეფექტი მოითხოვს განსაკუთრებულ სიფრთხილეს და ყურადღებას მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვის ფუნქციის მასტაბილიზებელი ანტიოქსიდანტების შერჩევას. A ჰეპატიტის დროს, რომელიც ხასიათდება პეროქსიდაციის შედარებით ნაკლები ინტენსივობით, უნდა გამოიყენებოდეს ბუნებრივი ანტირადიკალური საშუალებები (მაგალითად, ტოკოფეროლი, ფლავონოიდები, ასკორბინმჟავა). ვირუსული B ჰეპატიტის, განსაკუთრებით კი - C ჰეპატიტის დროს, ბუნებრივი ანტირადიკალური საშუალებების გარდა, სასურველია მკურნალობაში სელენის შემცველი ანტიოქსიდანტების გამოყენება.

B ჰეპატიტის დროს, რომელიც ხასიათდება აზოტის ოქსიდის შედარებით დაბალი შემცველობით, მიზანშეწონილია NO-ს დონატორების ან მისი სინთეზის მასტიმულირებელი საშუალებების (მაგალითად, NO-ს სინთეზის სუბსტრატის - L-არგინინის) გამოყენება.



## НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Джохадзе Т.А., <sup>1</sup>Буадзе Т.Ж., <sup>1</sup>Рубанов К.Дж., <sup>2</sup>Кирия Н.А., <sup>1</sup>Лежава Т.А.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Институт генетики;

<sup>2</sup>Национальный центр туберкулеза и заболеваний легких, Тбилиси, Грузия

В научной литературе последних лет, посвященной проблеме туберкулеза, достоверно показана роль генетических факторов в этиопатогенезе данного заболевания. Туберкулез легких классифицируется как болезнь с наследственным предрасположением, и следовательно, как при всех патологиях, относящихся к данной группе, особое значение придается поиску тех маркеров, которые дают возможность раннего выявления в населении групп с высоким риском заболевания. Одним из таких маркеров является показатель уровня стабильности генома, который при патологиях с высоким наличием семейного анамнеза часто проявляет существенную изменчивость [3,5,10,11,13].

Данные об изменчивости таких информативно значимых функциональных параметрах генома как: уровень структурно-количественных нарушений хромосом, частота динамических мутаций (фрагильность хромосом) - указывающих на модификацию хроматина и ассоциированных с эпигенетическими процессами, при туберкулезе практически отсутствуют. Особенно важным представляется изучение изменчивости перечисленных параметров в сравнительном плане – у больных туберкулезом до и после лечения, а также возможности их коррекции с помощью антистрессовых пептидных биорегуляторов, что, в свою очередь, позволит судить о возможности нормализации функциональных показателей генома.

Целью данного исследования явилась оценка уровня стабильности генома путем определения изменчивости его функциональных характеристик (частота aberrаций, анеуплоидии, фрагильных сайтов, преждевременного расхождения центромер (ПРЦ) в клетках больных туберкулезом легких до и после лечения и возможности коррекции измененных показателей пептидным биорегулятором – Эпиталоном, характеризующимся модифицирующим влиянием на хроматин.

**Материал и методы.** Материалом для исследований служили клетки лимфоцитарных культур лиц с первичным туберкулезом легких - до лечения (10 индивидов) и после лечения (5 практически выздоровевших индивидов). Все случаи относились к сенситивной форме заболевания. Контроль составили культуры 10 клинически здоровых лиц среднего возраста. Культивирование проводилось по стандартной методике, с незначительной модификацией [9]. Изучались как интактные, так и обработанные пептидным биорегуля-

тором – эпиталоном культуральные клетки индивидов обеих исследуемых групп.

Используемый в опытах биорегулятор эпиталон является тетрапептидом (Ala-Glu-Asp-Glu) – комплексным препаратом эপিפיза, созданным на основе аминокислотного анализа в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. Эпиталон усиливает устойчивость организма к стрессовым воздействиям и продлевает среднюю продолжительность жизни. Показано, что основой его протекторного действия является его модифицирующее влияние на хроматин [7]. Биорегулятор добавлялся в культуры на 24 часу инкубации в концентрации 0,01 мкг/мл, соответствующей однократной терапевтической дозе.

Изменчивость функциональных характеристик генома оценивалась по содержанию клеток со структурно-количественными нарушениями хромосом и гэпов (фрагильных сайтов на хромосомах) (% от общего числа клеток).

Статистическая обработка данных по проценту клеток с количественно структурными aberrациями хромосом и гэпов проводилась с использованием формулы альтернативного распределения:

$$m = \frac{\sqrt{n(100-n)}}{N}$$

где n - процент клеток с нарушениями, N - количество проанализированных клеток.

Сравнение двух величин для показателей любых параметров проводилось с использованием критерия Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

**Результаты и их обсуждение.** Как известно, Т-лимфоциты являются важным звеном клеточного иммунитета. В виду присущей им высокой чувствительности, генетический аппарат лимфоцитов быстро реагирует как на экзогенные воздействия, так и на обусловленные патологией стрессовые состояния организма, что отражается на клеточном гомеостазе. Такие лимфоциты в значительной степени теряют способность к нормальному функционированию, что, в свою очередь, является предпосылкой нарушения иммунного статуса организма.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что при первичной заболеваемости туберкулезом для интактных культур всех обследованных индивидов уровень клеток со структурными нарушениями хромосом до лечения (усредненный суммарный показатель  $-6,6 \pm 1,1\%$ ) достоверно выше контрольного показателя для здоровых лиц ( $1,7 \pm 0,5\%$ ) (рис. 1).

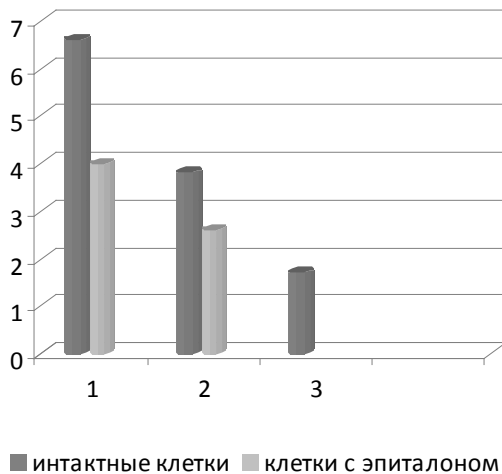


Рис. 1. Влияние эпиталона на частоту клеток со структурными aberrациями хромосом (% от общего числа проанализированных) в культурах пациентов с туберкулезом 1 – до лечения; 2 – после лечения; 3 – контрольная группа

\* - разница с контролем для интактных культур достоверна,  $p < 0,01$

Что касается изменчивости уровня структурных нарушений хромосом в интактных культурах индивидов после лечения, оказалось, что частота aberrантных клеток как по усредненному показателю, так и по показателям для отдельных индивидов, несколько понизилась по сравнению с показателями пациентов до лечения (усредненный суммарный показатель  $-3,8 \pm 0,8\%$ ), однако по сравнению с контролем ( $1,7 \pm 0,5\%$ ) оставалась высокой.

Результаты изучения модифицирующего эффекта эпиталона выявили, что в I группе исследованных пациентов (пациенты до лечения) эпиталон вызывал некоторое снижение частоты aberrаций по отдельным индивидам, однако средний суммарный показатель ( $4,0 \pm 0,8\%$ ) все-таки достоверно превышал контрольный уровень ( $1,7 \pm 0,5\%$ ). Что касается влияния на клетки лимфоцитарных культур после лечения, эпиталон проявил выраженный защитный эффект понижая как суммарную среднюю частоту aberrантных клеток ( $2,6 \pm 0,7\%$ ) (рис. 1), так и показатели по всем отдельным индивидам.

Следует отметить, что биорегулятор эпиталон нами выбран по признаку его протекторного действия в отношении хромосомных aberrаций, о чем свидетельствуют данные литературы [8]. Защитное

действие эпиталона объясняется его воздействием на состояние хроматина, в частности, его способностью деконденсировать гетерохроматинизированный хроматин. В свете этих данных, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что модифицирующий эффект эпиталона связан со специфическими сдвигами клеточного гомеостаза при туберкулезе, влияние которых непосредственно отражается на состоянии хроматина.

Наряду с aberrациями хромосом нами учитывались хромосомы с преждевременным расхождением центромер (ПРЦ). Феномен ПРЦ, который проявляется на стадии метафазы, может обусловить неравномерную сегрегацию хроматид в митозе и стать причиной количественных нарушений хромосом – анеуплоидии (6). Во всех интактных клеточных культурах пациентов до лечения нами зафиксирована высокая частота клеток с ПРЦ ( $4,6 \pm 0,9\%$  у пациентов;  $0,3 \pm 0,2$  в контроле) (рис. 2). Неожиданными на этом фоне оказались результаты по изучению анеуплоидии у пациентов, в частности, наблюдаемая у них тенденция снижения клеток с анеуплоидными наборами хромосом (усредненный суммарный показатель для пациентов  $-4,0 \pm 1,9$ ; для контрольной группы  $-6,0 \pm 0,9\%$ ). Показатель анеуплоидии у пациентов после лечения оставался таким же низким, как и у пациентов до лечения.

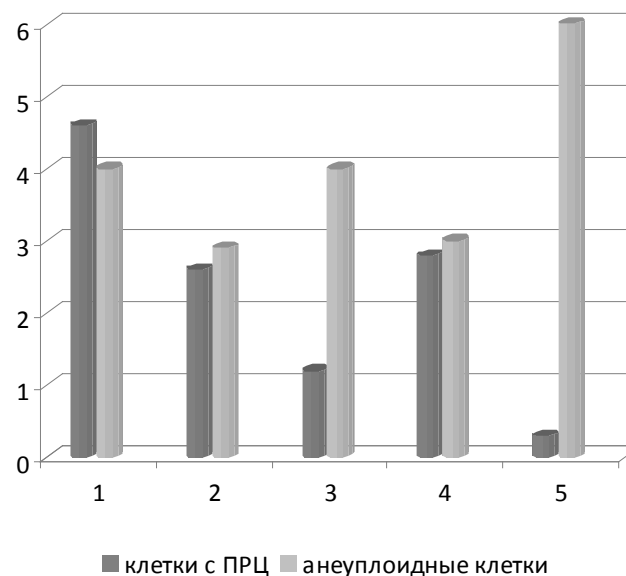


Рис. 2. Частота клеток с ПРЦ и анеуплоидными наборами хромосом (% от общего числа проанализированных клеток) в культурах пациентов с туберкулезом: 1 – интактные культуры пациентов до лечения; 2 – интактные культура после лечения; 3 – культуры пациентов до лечения, обработанные эпиталоном; 4 – культуры пациентов после лечения, обработанные эпиталоном; 5 – культуры контрольной группы \* - разница с контролем для клеток с ПРЦ и анеуплоидных клеток во всех вариантах достоверна,  $p < 0,01$

Анализ литературных источников по анеуплоидии позволяет дать объяснение полученным результатам. В частности, имеются данные, указывающие на то, что при некоторых заболеваниях происходит модификация хроматина, что может стать возможной причиной различной чувствительности отдельных хромосом к гомеостатическим сдвигам. В результате специфической модификации могут преимущественно повредиться хромосомы, имеющие жизненно важное значение для клетки, такая клетка элиминируется и в следующие митозы переходят более резистентные клетки, что, соответственно, отражается на показателе анеуплоидии [6]. В литературе описан схожий механизм для другой модели иммунологической элиминации анеуплоидных клеток [1], согласно которому анеуплоидные клетки, потерявшие хромосомы больших и средних размеров, элиминируются аутолитическими Т-лимфоцитами. Объясняется это тем, что потеря данных хромосом вызывает такое изменение клеточной мембраны, что Т-лимфоциты воспринимают такие клетки как чужие и начинают их цитолиз.

Как отмечалось выше, для оценки состояния генома при туберкулезе легких, одним из параметров в наших исследованиях рассматривался тест по определению фрагильности хромосом (частота динамических мутаций). В цитогенетических исследованиях наряду с известными типами структурных aberrаций хромосом в случае патологий и при целенаправленном повреждающем воздействии на генетический аппарат в качестве индикатора уровня стабильности генома рассматривается также частота т.н. «фрагильных» - ломких участков хромосом. Это места локализации микросателлитных повторов, которые в некоторых случаях подвергаются экспансии, т.е. происходит возрастание их частоты, что именуется динамической мутацией и является причиной заболеваний [2].

При микроскопическом анализе эти сайты проявляются в виде неокрашенных пробелов – гэпов и подлежат учету. Фрагильные сайты, с одной стороны, часто ассоциированы с определенными наследственными патологиями, с многими видами рака, включая рак груди, легких и рак желудка [4,7,12], с другой стороны, считается, что они являются «горячими точками» хромосомного мутагенеза. Гены микроРНК, которые предпочтительно участвуют в хромосомных изменениях, часто расположены на фрагильных - ломких участках хромосом [2].

При изучении фрагильности хромосом у пациентов с первичным туберкулезом как до, так и после лечения, оказалось, что в интактных культурах доля клеток с хромосомными гэпами с высокой частотой превышала показатель контрольной группы клинически здоровых индивидов ( $6,0 \pm 0,6\%$  - до лечения,  $5,4 \pm 1,0\%$  - после; в контроле -  $0,6 \pm 0,3\%$ ) (рис. 3).

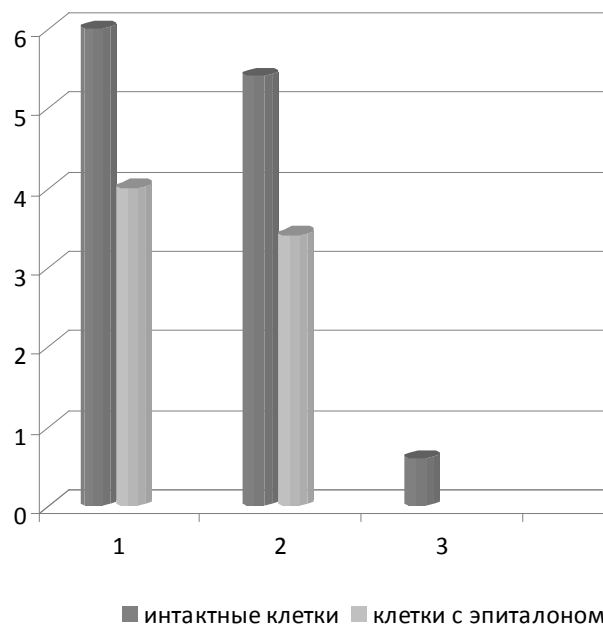


Рис. 3. Влияние эпیتالона на частоту клеток с фрагильными сайтами (% от общего числа проанализированных) в культурах пациентов с туберкулезом 1 – до лечения; 2 – после лечения; 3 – контрольная группа; \* - разница с контролем достоверна,  $p < 0,01$

Высокая частота гэпов сохранялась и при воздействии пептидным биорегулятором в обоих случаях ( $4,0 \pm 0,8\%$  - до лечения,  $3,4 \pm 0,8\%$  - после лечения). Тот факт, что уровень фрагильности хромосом остается высоким во всех исследованных случаях, указывает на некоторое метастабильное состояние генома, сохраняющееся и после лечения, что, вероятно, коррелирует с высокой частотой повторной заболеваемости.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что в лимфоцитарных культурах после лечения Эпیتالон проявил выраженный защитный эффект, понижая как суммарную среднюю частоту aberrантных клеток, так и показатели по всем отдельным индивидам. Следует отметить, что и по тесту фрагильных сайтов среди исследуемых пациентов встречались индивиды с относительно низким его показателем, что еще раз указывает на значение роли генотипа при развитии патологии и подчеркивает перспективность исследований в данном направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ильинских Н.Н., Иммунологическая элиминация цитогенетически aberrантных клеток, индуцированных инфекционными факторами. Генетика 1988; 24(1): 156-162.
2. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D. et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci

- USA 2004; 101(9):2999-3004.
3. Dai G.M., Zhang Z.G., Ding P.J. et al. Differences in the population of genetics of Mycobacterium tuberculosis between urban migrants and local residents in Beijing, China. Chin Med J (Engl). 2013; 126:4066-4071.
  4. Durkin S.G., Glover T.W. Chromosome fragile sites. Annual Review of Genetics 2007;41: 169–192.
  5. Gómez-González B. Genome instability: a mechanistic view of its causes and consequences. Nature reviews. Genetics 2008; 9(3): 204–217.
  6. Johnson C.A. Chromatin modification and disease. J. Med. Genet. 2000; 37: 905-915.
  7. Kadotani T., Watanabe Y. Chromosomal fragile sites in the parents and their babies. Chromosome Science 1999; 2:151-153.
  8. Khavinson V., Lezhava T., monaselidze J., et al. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. Neuroendocrinology letters 2003; 24(5):329-333.
  9. Lezhava T. Human Chromosome and aging: From 80 to 114 years. Nova Biomedical: NY; 2006: 3-177.
  10. Matsumoto T., Iwamoto T. Future prospects of molecular epidemiology in tuberculosis. Kekkaku 2009; 84:783-784.
  11. McGrath M., Gey van Pittius N.C., van Helden P.D. et al. Mutation rate and the emergence of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2013; Sep 26.
  12. Lukusa T., Fryns J.P. Human chromosome fragility. Biochimica et Biophysica Acta 2008; 1779(1): 3–16.
  13. Van Der Eijk E.A., Van De Vosse E., Vandenbroucke J.P., Van Dissel J.T. Heredity versus environment in tuberculosis in twins: the 1950s United Kingdom Prophit Survey Simonds and Comstock revisited. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176:1281-1288.

## SUMMARY

### GENOME INSTABILITY IN PULMONARY TUBERCULOSIS BEFORE AND AFTER TREATMENT

<sup>1</sup>Jokhadze T., <sup>1</sup>Buadze T., <sup>1</sup>Rubanov Q., <sup>2</sup>Qiria N., <sup>1</sup>Lezhava T.

<sup>1</sup>Institute of Genetics, Tbilisi Iv. Javachishvili State University; <sup>2</sup>National Center of Tuberculosis and lung diseases, Tbilisi, Georgia

Pulmonary tuberculosis is classified as a disease with a genetic predisposition, and therefore, as with other pathologies related to this group of diseases, by pulmonary tuberculosis, special importance is given to finding those markers that enable early identification of risk groups, such as skrinning in general population and relatives of patients with tuberculosis, which in turn can provide the basis for preventive measures. One of this markers is the level of genome stability. The aim of this study was a comparative evaluation of the functional parameters of the genome

variability in patients with sensitive form of pulmonary tuberculosis before and after treatment, and the possibility of its correction with anti-stress peptide bioregulator - epitalon. The studies were conducted using short-term mitoge-stimulated cell cultures of TB patients, before and after treatment. As an indicator of genome stability has been studied the frequency of structural and numerical chromosome aberrations and fragile sites. It is shown, that in intact cultures from patients with pulmonary tuberculosis, before treatment was significantly higher level of frequency of cells with structural chromosome aberrations, that still retained after the treatment.

As for epitalon, it appears that was shown a pronounced protective effect after treatment, on the test of chromosome aberrations, by reducing both overall mean frequency aberrant cells and indicators for all individuals.

In the study of fragility of chromosomes in patients with primary tuberculosis was found, that in intact cultures, the proportion of cells with chromosomal fragile sites was higher than in control group of healthy individuals, before and after treatment. High frequency of chromosome fragility persisted by treatment with peptide bioregulator in both cases - before and after treatment.

It is suggested that the identified patterns can be correlated with a high incidence of re- TB .

**Keywords:** Aneuploidy Chromosome, tuberculosis, Epitalon (Ala-Glu-Asp-Glu), fragile sites, tuberculosis.

## РЕЗЮМЕ

### НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Джохадзе Т.А., <sup>1</sup>Буадзе Т.Ж., <sup>1</sup>Рубанов К.Дж., <sup>2</sup>Кирия Н.А., <sup>1</sup>Лежава Т.А.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Институт генетики; <sup>2</sup>Национальный центр туберкулеза и заболеваний легких, Тбилиси, Грузия

Туберкулез легких классифицируется как болезнь с наследственной предрасположенностью и, следовательно, как и при других патологиях, относящихся к данной группе заболеваний, при туберкулезе легких особое значение придается поиску тех маркеров, которые дают возможность раннего выявления риск-групп, как при скрининге общего населения, так и среди родственников больных туберкулезом, что в свою очередь, может стать основой для проведения превентивных мероприятий. Одним из таких маркеров является уровень стабильности генома. Целью данного исследования явилась сравнительная оценка

изменчивости функциональных параметров генома у больных сенситивной формой туберкулеза легких до и после лечения, а также возможность ее коррекции антистрессовым пептидным биорегулятором – эпителином. Исследования проводились с использованием краткосрочных митоген-стимулированных клеточных культур пациентов с туберкулезом до и после лечения, в качестве индикатора состояния стабильности генома изучалась частота структурно-количественных aberrаций хромосом и фрагильных сайтов. Показано, что для интактных культур пациентов с туберкулезом легких до лечения характерен достоверно высокий уровень частоты клеток со структурными aberrациями хромосом, который в меньшей степени, но все-таки сохраняется и после лечения.

Что касается влияния эпителина, оказалось, что он проявляет выраженный защитный эффект по тесту aberrаций хромосом после лечения, понижая как суммарную среднюю частоту aberrатных клеток, так и показатели по всем отдельным индивидам.

При изучении фрагильности хромосом у пациентов с первичным туберкулезом оказалось, что в интактных культурах доля клеток с фрагильными сайтами хромосом с высокой частотой превышала показатель контрольной группы клинически здоровых индивидов как до лечения, так и после лечения. Высокая частота фрагильности хромосом сохранялась и при воздействии пептидным биорегулятором в обоих случаях - до и после лечения.

Высказывается предположение, что выявленные закономерности могут коррелировать с частыми случаями повторной заболеваемости туберкулезом.

#### რეზიუმე

გენომის არასტაბილურობა ფილტვის ტუბერკულოზის დროს მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ

<sup>1</sup>თ. ჯოხაძე, <sup>1</sup>თ. ბუაძე, <sup>1</sup>ქ. რუბანოვი, <sup>2</sup>ნ. ქირია, <sup>1</sup>თ. ლეჟავა

<sup>1</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის ინსტიტუტი; <sup>2</sup>ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებების ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ფილტვის ტუბერკულოზი კლასიფიცირდება, როგორც მემკვიდრული წინასწარგანწყობის პათოლოგია, ამდენად, ისევე როგორც ამ ჯგუფის

სხვა დაავადებების დროს, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ისეთი მარკერების ძიებას, რომლებიც რისკ-ჯგუფების ნაადრევი გამოვლენის შესაძლებლობას იძლევა როგორც ზოგადად მოსახლეობის სკრინინგისას, ისე ტუბერკულოზით დაავადებულთა ნათესავებში, რამაც, თავის მხრივ, შესაძლოა შექმნას საფუძველი პრევენციული ღონისძიებების გატარებისათვის. ერთ-ერთ ასეთ მარკერს წარმოადგენს გენომის სტაბილურობის დონე. მოცემული შრომის მიზანს წარმოადგენდა გენომის ფენქციური პარამეტრების ცვალებადობის შედარებითი შეფასება ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიური ფორმით დაავადებულებში მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ და ამ ცვალებადობის კორექციის შესაძლებლობის შესწავლა ანტიბიოტოტერაპიის პეპტიდური ბიორეგულატორით – ეპიტალინით. კვლევები ტარდებოდა ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ხანმოკლე მიტოგენ-სტიმულირებულ ლიმფოციტურ კულტურათა უჯრედებზე მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ; გენომის სტაბილურობის დონის ინდიკატორს წარმოადგენდა ქრომოსომათა სტრუქტურულ-რაოდენობრივი აბერაციებისა და ფრაგილური საიტების სიხშირე. ნაჩვენებია, რომ ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ინტაქტური კულტურებისათვის მკურნალობამდე დამახასიათებელია ქრომოსომათა სტრუქტურული აბერაციების შემცველი უჯრედების სარწმუნოდ მაღალი სიხშირე, რაც უფრო ნაკლები ხარისხით, მაგრამ მაინც შენარჩუნებულია მკურნალობის შემდეგაც.

ეპიტალინით ზემოქმედება ქრომოსომული აბერაციების ტესტის მიხედვით მკურნალობის შემდეგ ავლენს გამოხატულ დამცველობით ეფექტს - აქვეითებს აბერანტული უჯრედების როგორც ზოგად ჯამურ მაჩვენებელს, ისე მაჩვენებელს თითოეული ინდივიდის მიხედვით.

ქრომოსომული ფრაგილურობის შესწავლისას ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთა კულტურებში როგორც მკურნალობამდე, ისე მკურნალობის შემდეგ აღმოჩნდა, რომ ფრაგილური საიტების შემცველი უჯრედების შემცველობა მაღალი სიხშირით აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელი ინდივიდების მაჩვენებელს. ქრომოსომათა ფრაგილურობის მაღალი სიხშირე შენარჩუნებული იყო პეპტიდური ბიორეგულატორის ზემოქმედების დროსაც ორივე შემთხვევაში – მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. სავარაუდოდ, გამოვლენილი კანონზომიერებები კორელაციაში უნდა იყოს ფილტვის ტუბერკულოზით განმეორებით ავადობის ხშირ შემთხვევებთან.

## ВЫСШИЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЛА СЕМЯН РУТЫ ДУШИСТОЙ (*Ruta graveolens*) И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А., Николайшвили М.Н.

Центр психического здоровья и превенции наркомании; Хроматографический центр; Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

Выявление биологически активных компонентов природного характера и, в первую очередь, исследование произрастающих в Грузии растений с целью дальнейшего их использования в лечебной практике является актуальной проблемой.

Растительные масла, обладая уникальным набором биологически активных веществ, широко используются в различных областях народного хозяйства и медицины [6]. В этом отношении особый интерес представляет масло Руты душистой (*Ruta graveolens* L.), которое нашло широкое применение в медицине [3]. Его уникальность, в первую очередь, связана с неоднородностью содержания физиологически активных компонентов в отдельных частях самого растения. Настой побегов обладает антисудорожным (антиэпилептическим), седативным, противовоспалительным действием; плоды – фунгистатическим, семена в малых дозах способствуют пищеварению, а в больших - действуют как слабительное. Настой листьев Руты душистой включен в фармакопею. В некоторых зарубежных фармакопеях Рута душистая упомянута как сырье для получения многочисленных галеновых препаратов и рутина [1]. Растение содержит алкалоиды, кумарины, стероиды, ароматические соединения, флавоноиды, кетоны, сесквитерпены и жирные кислоты [5]. Физиологическая функция и биологическая активность природных масел во многом зависят от содержания и соотношения жирных кислот в отдельных участках растения [4]. Поэтому изучение биологической ценности масел всегда направлено на определение уровня жирных кислот в каждом участке растения. Сложность исследований связана с тем, что жирнокислотный состав природных масел всегда зависит от места произрастания растения, по-

чвенных, климатических условий, способа экстракции и т.д. В настоящее время достаточно хорошо определены физико-химические константы, жирнокислотный состав и биологическая ценность масла, экстрагированного из отдельных частей произрастающей в Прибалтике и Крыму Руты душистой [3], при этом, жирнокислотный состав и биологическая ценность масла семян Руты душистой, произрастающей в Грузии, не изучены.

Целью исследования явилось определение методом высокоэффективной жидкостной хроматографии качественного и количественного жирнокислотного состава масла семян Руты душистой, культивированной в Грузии, и оценка его биологической активности.

**Материал и методы.** Масло получено экстрагированием гексаном семян Руты душистой, культивированной на опытном участке Института фармакохимии им. И. Кутателадзе. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [2] проведены качественная и количественная идентификации жирных кислот на хроматографе РТС-1 (Waters) рефрактометрическим детектором R-401. Аналитическая колонка (150,0x3,0 мм) заполнена обращенной фазой Bondpac C<sub>18</sub>. Элюирование градиентное. Элюенты: метанол, вода (1:2), - тетрагидрофуран, ацетонитрил, вода (5:7:9)+0,1% раствор уксусной кислоты.

Результаты оценены путем сравнения исправленного времени удерживания с таковым стандартных образцов. Анализ проведен с учетом положения (№:138ж 2000) Департамента национального стандарта Грузии. Достоверность результатов оценена по программе OASIS-740.

Таблица. Жирные кислоты масла семян Руты душистой (мг%)

Кислоты	Время удерживания (мин)	Содержание (мг%)	Кислоты	Время удерживания (мин)	Содержание (мг%)
C <sub>12:0</sub>	4,06	2,08±0,1	C <sub>18:2</sub>	8,80	10,14±0,4
C <sub>14:0</sub>	5,68	2,18±0,1	C <sub>18:03</sub>	9,04	6,50±0,3
C <sub>16:0</sub>	6,82	3,98±0,1	C <sub>20:0</sub>	11,02	2,00±0,1
C <sub>18:0</sub>	7,62	30,90±1,2	C <sub>22:0</sub>	13,04	2,10±0,1
Не идентифицирован	7,96	1,89±0,1	Не идентифицирован	14,08	2,01±0,1
C <sub>18:1</sub>	8,29	41,92±1,8			

Согласно приведенным в таблице данным, экстрагированное из семян Руты душистой масло характеризуется весьма сложным жирнокислотным составом и содержит

насыщенные, ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты. Заслуживает особого внимания то обстоятельство, что суммарный уровень насыщенных жирных

кислот значительно уступает таковому ненасыщенных жирных кислот ( $p < 0,01$ ). Среди насыщенных жирных кислот превалирует стеариновая кислота, содержание которой достигает  $30,90 \pm 1,2$  мг%. В исследуемом масле уровень лауриновой и миристиновой кислот почти одинаков, соответственно,  $2,08 \pm 0,1$  мг% и  $2,18 \pm 0,1$  мг%,  $p > 0,05$ . Пальмитиновая кислота представлена в масле в значительно большем количестве и достоверно превышает уровень лауриновой и миристиновой кислот ( $3,98 \pm 0,1$  мг%,  $p < 0,01$ ). Также в небольшом количестве присутствуют арахидоновая и бегеновая кислоты, содержание которых в масле не превышает  $2,00 \pm 0,1$  мг% и  $2,10 \pm 0,1$  мг%, соответственно,  $p > 0,05$ . Из ненасыщенных жирных кислот исследуемое масло в наибольшем количестве содержит олеиновую кислоту -  $41,92 \pm 1,8$  мг%. Уровень линолевой и линоленовой кислот значительно ниже. Согласно полученным данным, содержание линолевой кислоты оказалось равным  $10,14 \pm 0,4$  мг%, в то время как уровень линоленовой кислоты не превышает  $6,50 \pm 0,3$  мг%,  $p < 0,001$ . Как следует из таблицы, нам не удалось идентифицировать следующие два сигнала на хроматограмме: пики с исправленным временем удерживания 7,96 минут и 14,08 минут. Это связано с тем, что, с одной стороны, не существует необходимого внутреннего стандарта, а с другой стороны, качественная идентификация только на основе исправленного времени удерживания не корректна при градиентном элюировании. Однако, можно предположить, что пик с исправленным временем удерживания 14,08 соответствует лигноцереновой кислоте, которая в таком случае содержится в исследованном масле в количестве  $2,01 \pm 0,1$  мг%. Зафиксированный на 7,96 минуте хроматографирования сигнал, указывает на компонент, содержащийся в исследованном масле в минорном количестве ( $1,89 \pm 0,1$  мг%). Качественно идентифицировать этот компонент не удалось.

Согласно приведенным в таблице данным, масло семян Руты душистой содержит в большом количестве жирные кислоты высокобиологической активности, способные положительно влиять на состояние липидного обмена, оптимизировать не только содержание общих липидов и их фракции в крови, но и положительно действовать на соотношение высших жирных кислот в фосфолипидах и триглицеридах биологических тканей. В этом отношении ведущая роль принадлежит идентифицированным в масле семян Руты душистой линолевой и линоленовой кислотам. Обе кислоты характеризуются наличием ненасыщенных связей, определяющих физиологические возможности каждой кислоты в отдельности [10].

Линолевая кислота способна наиболее полно превращаться в арахидоновую, которая выполняет функцию низкомолекулярного биорегулятора и является предшественницей простагландинов [9]. Необходимо также отметить, что присутствующие в достаточно большом количестве в масле Руты душистой линолевая и линоленовая кислоты являются физиологически незаменимыми.

Они не синтезируются в организме и должны обязательно содержаться в продуктах питания [8]. Линолевая и линоленовая кислоты являются значимыми компонентами тех пищевых добавок, которые используются в медицине с целью оптимизации режима питания.

Таким образом, исследованное масло семян Руты душистой содержит наравне с ординарными жирными кислотами ряд высокоактивных, биологически значимых высших жирных кислот, уровень которых намного превышает минорные величины. Их уникальное соотношение указывает на биологическую активность исследованного масла и на высокую практическую ценность растительного материала в аспекте медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алехенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты. Перспектива их производства. Фармация Казахстана 2009; 1: 125-132.
2. Зурабашвили З.А., Сунозова Е.В. Хроматографический анализ жиров и масел. М.: 2010; 74.
3. Машанов В.И., Покровский А.А. Пряно-ароматические растения. М.: Агропромиздат; 1991: 194.
4. Никонов Г.К., Мануилов Б.М. Основы современной фитотерапии. М.: Медицина; 2005: 207.
5. Постушенко Л.В., Постушенко А.Л., Постушенко В.Л. Лекарственные растения. Л.: 1990; 230.
6. Растительные ресурсы СССР. Л.: Наука; 1998; 150.
7. Саритдинов Ф.С., Курмуков А.Г. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. Ташкент: Изд. «ФАН»; 1989: 255.
8. Статистический обзор. «Российский рынок продуктов питания». М.: Москвнешнеторг; 2009: 28.
9. Шипов А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е. Растительные масла и масляные экстракты. М.: Русский врач 2004: 119.
10. Kellat Y., Matonla E. Extraction, chemical composition, nutritional characterization of vegetable oils. J. Biotechnol. 2006; 5(11): 1095-1101.

## SUMMARY

### THE FATTY ACID COMPOSITION OF RUTA GRAVEOLENS SEED OIL AND ITS BYOLOGICAL ACTIVITY

**Kikalishvili B., Zurabashvili D., Turabelidze D., Shandze L., Nikolaishvili M.**

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

Using high-performance liquid chromatography methods are qualitatively and quantitatively identified most biologi-

cal important high fatty acids, contained in *Ruta graveolens* seed oil grown on the experimental plot of Kutateladze Institute of Pharmakochemistry (Georgia) and compare its biological activity. Their relative concentration is expressed as percentages of the total fatty acid component. The sample contained the range of fatty acids from  $C_{12:0}$  to  $C_{22:0}$ . The investigation showed different sensitivity of components. In order of elution the list of compound are reported. The oil contained 2,08±0,1 mg% lauric, 2,18±0,1 mg% miristic, 3,98±0,1 mg% palmitic, 30,90±1,2 mg% stearic, 41,92±1,8 mg% oleic, 10,14±0,4 mg% linolic, 6,50±0,3 mg% linolenic, 2,00±0,1 mg% arachinic and 2,10±0,1 mg% begenic acid. The chromatography signals with retention values 7,96 and 14,08 minuts are qualitatively not identified.

**Keywords:** fatty acid composition, *Ruta graveolens* seed oil, biological activity.

## РЕЗЮМЕ

### ВЫСШИЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЛА СЕМЯН РУТЫ ДУШИСТОЙ (*Ruta graveolens*) И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З.,  
Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А., Николайшвили М.Н.

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

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии качественно и количественно идентифицированы высшие жирные кислоты масла семян Руты душистой, культивированной на опытном участке Института фармакохимии им. И. Кутателадзе (Грузия). Их содержание оценено в виде процентного соотношения от общей суммы идентифицированных жирных кислот. В пробе определен ряд жирных кислот от  $C_{12:0}$  до  $C_{22:0}$ . Анализ проведен согласно исправленному времени удерживания. Исследованное масло содержит 2,08±0,1 мг%

лауриновой, 2,18±0,1 мг% миристиновой, 3,98±0,1 мг% пальмитиновой, 30,90±1,2 мг% стеариновой, 41,92±1,8 мг% олеиновой, 10,14±0,4 мг% линолевой, 6,50±0,3 мг% линоленовой, 2,00±0,1 мг% арахидиновой и 2,10±0,1 мг% бегеновой кислоты. Сигналы на хроматограмме с временем удерживания 7,96 и 14,08 минут не идентифицированы. Таким образом, исследованное масло содержит биологически значимые жирные кислоты, уровень которых намного превышает минорные величины.

## რეზიუმე

რუტას (*RUTA GRAVEOLENS*) უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავები და მათი ბიოლოგიური აქტიუობა

ბ. კიკალიშვილი, დ. ზურაბაშვილი, დ. ტურაბელიძე, ლ. შანიძე, მ. ნიკოლაიშვილი

ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი; ქრომატოგრაფიული ცენტრი; თბილისის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის ფაქმაკოქიმის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

რუტას თესლის ზეთში, რომელიც კულტივირებულია ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმის ინსტიტუტის საცდელ ნაკვეთზე, მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის გამოყენებით, რაოდენობრივად და თვისობრივად იდენტიფიცირებულია  $C_{12:0}$ -დან  $C_{22:0}$ -მდე თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები. დადგენილია მათი პროცენტული შემცველობა: ლაურინის (2,08±0,1 მგ%), მირისტინის (2,18±0,1 მგ%), პალმიტინის (3,98±0,1 მგ%), სტეარინის (30,90±1,2 მგ%), ოლეინის (41,92±1,8 მგ%), ლინოლის (10,14±0,4 მგ%), ლინოლენის (6,50±0,3 მგ%), არახინონის (2,00±0,1 მგ%) და ბეგენის მჟავები (2,10±0,1 მგ%).

კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ რუტას თესლის ზეთი შეიცავს ბიოლოგიურად აქტიურ ცხიმოვან მჟავებს, რომლებიც შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას სამედიცინო პრაქტიკაში.



## АЛКАЛОИДЫ, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ VINCA ROSEA L.

Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Суладзе Т.Ш., Бакуридзе А.Дж., Вачнадзе В.Ю.

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

*Vinca rosea* L. (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) интродуцирована в г. Кобулету на опорной станции лекарственных растений. Род *Catharanthus* G. Don включает шесть видов, алкалоиды *Vinca rosea* L. представляют собой новую группу цитотоксических веществ, из них препарат «Розевин» (винбластин VBL) по сей день незаменимое средство для лечения гранулематоза, гематосарком, миеломной болезни, хориокарциномы [1,2].

Известно, что экологические и географические условия произрастания растений влияют на его биохимизм. Интерес к алкалоидам растений рода *Catharanthus* как к лекарственному сырью не ослабевает.

Целью данного исследования являлось: изучить, интродуцированный в Западной Грузии вид *Vinca rosea* L. на содержание алкалоидов [4,6].

**Материал и методы.** Объектом исследования были надземные части растения, собранные в мае 2005 г. и сентябре 2006 г.; в октябре и ноябре 2009 г.; корни, собранные в октябре 2009 г.

Качественный анализ проводили на пластинках ТСХ 60F<sub>254</sub> (Merck, Darmstadt, Germany) в системах: этилацетат-абсолютный этанол или этилацетат-метанол (60:20) (I), н.бутанол-уксусная кислота-вода (40:40:10) (II). Детектором служили: 1% раствор церия аммония серноокислого в 85% ортофосфорной кислоте (D) и 1% раствор церия аммония серноокислого в 75% серной кислоте (D<sub>1</sub>). При этом фиксировали окраску пятен [8]. Свидетелями служили: аймалицин, акуаммин, акуаммицин, лейрозин, тетрагидроальстонин.

Из 3 кг воздушно-сухих измельченных надземных частей *Vinca rosea* L., собранной в октябре 2009 г., выделяли 1,02 г фракции, которая согласно ТСХ

анализу в системе I содержала 4 компонента. Из них соединение с Rf - 0,22±0,03 с реактивами D и D<sub>1</sub> окрашивалось в богряно-кирпичный и голубой цвета соответственно, что согласно данным литературы характерно для VBL [5,8]. Способом препаративного ТСХ разделения на пластинках с тонким слоем силикогеля (LS 5/40) в системе этилацетат-абсолютный этанол (60:20) выделяли основание R<sub>1</sub> (45 мг).

Обработкой сырья 2% раствором уксусной кислоты, из 5 кг сухих измельченных корней, после форэкстракции гексаном, получали сумму алкалоидов. Кислое извлечение пащелачивали 25% NH<sub>4</sub>OH до pH 9-10 и алкалоиды извлекали бензолом (фракция A<sub>1</sub>-9,432г), хлороформом (фракция B<sub>1</sub>-1,04г). В целях разделения суммы и выделения индивидуальных алкалоидов использовали технику градиентного полибуферного распределения, которое заключалось в следующем: 9,432г фракции "A<sub>1</sub>" растворяли в бензоле (1:50); нерастворимую в бензоле часть суммы отфильтровывали, фильтрат экстрагировали 0,1 молярным раствором кислоты. Последовательным подщелачиванием лимоннокислого экстракта 25% NH<sub>4</sub>OH получали серию буферных растворов с pH в пределах: 3,0 → 7,5. Из буферного раствора с pH-3,0, обработкой сухого остатка ацетоном, выделяли основание R<sub>2</sub>(1,89г) с температурой плавления 256-258°C (эфир-ацетон).

Из маточника, хроматографированием сухого остатка на колонке силикагеля и элюированием этиловым эфиром, выделяли аморфное основание R<sub>3</sub>(0,62 г).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты изучения динамики накопления алкалоидов в вегетативных органах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сумма алкалоидов и фракция, содержащая VBL в *Vinca rosea* L., произрастающей в грунте

Вегетативная часть растения <i>Vinca rosea</i> L.	Время сбора	содержание алкалоидов, %			
		общая сумма	фракция, содержащая винкалейкобластин	сумма A <sub>1</sub>	сумма B <sub>1</sub>
надземная часть (цветы, листья, стебли)	29.05.2005	0,77	0,068		
цветы, листья, стебли	21.09.2006	0,74	0,11		
цветы, листья, стебли	16.10.20	0,79	0,22		
цветы, листья, стебли	26.11.2009	0,75	0,21		
корни	16.10.2009	0,88	0,26	0,19	0,02

Согласно данным таблицы 1, фракция, содержащая VBL, более интенсивно накапливается в фазе повторного, осеннего цветения (16.10.2009, 26.11.2009). В результате, сбор травы в целях получения суммы алкалоидов и фракции, содержащей VBL, следует производить в фазе повторного осеннего цветения.

Спектральные данные и физико-химические константы соединения R<sub>1</sub>: C<sub>46</sub>H<sub>58</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+40(CHCl<sub>3</sub>) 214-216<sup>o</sup>C (разл.). ИК – спектр ν<sub>max</sub> КВт 3420 (уш. с. NH, OH); 1725, 1210 (м. COOCH<sub>3</sub>); 740 (дизамещение бензольного кольца) см<sup>-1</sup>. Анализ вышеприведенных данных позволил идентифицировать соединение R<sub>1</sub> как винкалейкобластин [8]. Данные <sup>13</sup>C ЯМР приведены в таблице 2.

Сравнительный анализ <sup>13</sup>C ЯМР спектра алкалоида R<sub>3</sub> и гетероохиимбиновых алкалоидов аймалицина, 3-изо-19-эпи-аймалицина, раунитицина, акуаммигина, которые аналогично содержат двойную связь при C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub> и метильную группу при C<sub>19</sub>, позволило идентифицировать его как эпимер тетрагидроальстонина и предложить для выделенного нами основания C<sub>3</sub>H-α-ориентацию, в отличие от данных литературы [2,5]. В результате проведенных исследований установлено, что интродуцированная в Западной Грузии Vinca rosea L. может служить источником получения фармакологически активного алкалоида – винкалейкобластина, из Vinca rosea L. впервые выделен новый эпимер алкалоида - тетрагидроальстонин с C3H-α-ориентацией.

Таблица 2. <sup>13</sup>C ЯМР спектры винкалейкобластина, аймалицина, тетрагидроальстонина в CDCl<sub>3</sub>

VBL (R <sub>1</sub> )		аймалицин(R <sub>2</sub> )		тетрагидроальстонина(R <sub>3</sub> )	
C	δ m.g.	C	δ m.g.	C	δ m.g.
C <sub>2</sub>	82,8	C <sub>2</sub> '	131,0	C <sub>2</sub>	133,9
C <sub>3</sub>	50,0	C <sub>3</sub> '	48,0	C <sub>3</sub>	60,0
C <sub>5</sub>	50,0	C <sub>4</sub> '	56,0	C <sub>5</sub>	52,7
C <sub>6</sub>	44,2	C <sub>6</sub> '	28,6	C <sub>6</sub>	21,1
C <sub>7</sub>	53,0	C <sub>7</sub> '	116,0	C <sub>7</sub>	106,3
C <sub>8</sub>	122,4	C <sub>8</sub> '	129,8	C <sub>8</sub>	126,7
C <sub>9</sub>	23,2	C <sub>9</sub> '	118,2	C <sub>9</sub>	117,4
C <sub>10</sub>	120,6	C <sub>10</sub> '	122,3	C <sub>10</sub>	118,5
C <sub>11</sub>	157,8	C <sub>11</sub> '	119,0	C <sub>11</sub>	120,7
C <sub>12</sub>	94,1	C <sub>12</sub> '	110,3	C <sub>12</sub>	110,7
C <sub>13</sub>	152,5	C <sub>13</sub> '	134,8	C <sub>13</sub>	135,9
C <sub>14</sub>	124,3	C <sub>14</sub> '	29,8	C <sub>14</sub>	32,0
C <sub>15</sub>	130,0	C <sub>15</sub> '	40,9	C <sub>15</sub>	30,1
C <sub>16</sub>	79,4	C <sub>16</sub> '	55,5	C <sub>16</sub>	106,7
C <sub>17</sub>	76,0	C <sub>17</sub> '	34,3	C <sub>17</sub>	154,7
C <sub>18</sub>	8,5	C <sub>18</sub> '	6,9		
C <sub>19</sub>	31,0	C <sub>19</sub> '	34,4	C <sub>19</sub>	73,4
C <sub>20</sub>	42,6	C <sub>20</sub> '	69,1	C <sub>20</sub>	40,2
C <sub>21</sub>	65,5	C <sub>21</sub> '	64,0	C <sub>21</sub>	56,2
<u>C</u> OO <u>C</u> H <sub>3</sub>	172,0; 52,2	<u>C</u> OO <u>C</u> H <sub>3</sub>	174,8; 52,2	C <sub>19</sub> - <u>C</u> H <sub>3</sub>	14,3
O <u>C</u> O <u>C</u> H <sub>3</sub>	171,4; 20,7			<u>C</u> OO <u>C</u> H <sub>3</sub>	167,3; 50,6
N- <u>C</u> H <sub>3</sub>	38,0			<u>C</u> OO <u>C</u> H <sub>3</sub>	168,0; 51
Ar-O <u>C</u> H <sub>3</sub>	55,3				

Соединение R<sub>2</sub>-т.пл 256-258<sup>o</sup>C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-50 (мет.). Анализ <sup>13</sup>C ЯМР спектра алкалоида R<sub>2</sub> (таблица 2), определение точки плавления смещенной пробы основания R<sub>2</sub> и истинного образца аймалицина, которая не дала депрессии, позволило это соединение отождествить с алкалоидом аймалицином [5,7].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ვახნაძე, ე. ჯაყელი, მ. მუჯირი, ლ. ბეშიტაიშვილი, გ. ჩხიკვაძე, ზ. რობაქიძე, ლ. კინწურაშვილი, თ. სულაძე, ნ. სხილაძე, ნ. ვახნაძე. საქართველოში მოზარდი და ინტროდუცირებული მცენარეე-

ბის შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო შრომათა კრებული. თბ. 2012; 135-144.

2. Atta-ur-Rahman, Sohail Malik. Tetrahydroalstonin from fruits of *Rhazia Stricta* Planta Med. 1984; 50(3): 283.

3. Barnes J., Andersn L.A., Phillipson J.D. Herbal Medicines. 3<sup>ed</sup> edition. 2008; 721.

4. Mertins O., Chana K.I., Job K. Medicinal plants with potential anticancer activities. International Journal of Pharmacy. Tech. Research. 2012; 297-310.

5. Mukhopadhyay S., Gordel G.A. Catharanthus Alkaloids. XXLVI. Isolation of Vincalcokeblastine (VLB) And Catharanthus Trichophyllus and Pericyclivine from Catharanthus Roseus. Journal of Natural Products. Loydia 1981; 44(3); 335-339.

6. Sakarkar D.H., Deshmakh V.N. Ethopharmacological reviev of tradicional medicinal plants for anticancer aqtiv-ity. International Journal of Pharmacy. Tech. Research. 2011; 3(1); 298-308.

7. Shamma M., Hindenlang D.M. Carbon-13NMR shift assignments of amines and alkaloids. New-York -London: Plemum Press; 1979: 214-215.

8. Wagner H., Blandt S. Plant drug analysis a thin chromatography. Atlas. Berlin, New-York: Springer; 2001; 4-51.

## SUMMARY

### ALKALOIDS OF VINCA ROSEA L. INTRODUCED TO WESTERN GEORGIA

**Vachnadze N., Kintsurashvili L., Suladze T., Bakuridze A., Vachnadze V.**

*Tbilisi State Medical University, Kutateladze Institute of Pharmakochemistry, Georgia*

*Vinca roseae* L. (*Catharanthus rosea* (L.) G. Don) was introduced at Kobuleti experimental station of medical plants.

The object of investigation was the plant material of *Vinca roseae* L. collected in May, 2005., September, 2006 and October, 2009. Total alkaloids were obtained in accordance with Atta- ur-Rachman method. The variability of the quantitative and qualitative composition of total alkaloids and vincalcokeblastin (VLB) fraction during vegetation was studied. It was established that the maximal content of total alkaloids and VLB fraction of *Vinca roseae* L. is accumulated in the phase of secondary flowering, hence the collecting of a plant material is recommended to be made during the aforesaid vegetation phase as for this period it is a rather high output of a raw material, alkaloid complex and VLB faction. Alkaloids vinkalcokeblastin, ajmalicine and new epimer tetrahydroalstonine with C<sub>3</sub>H- $\alpha$ - orientation were yielded, separated and identified using modern physical-chemical and spectral methods (<sup>13</sup>C NMR).

**Keywords:** alkaloid, vincalcokeblastin.

## РЕЗЮМЕ

### АЛКАЛОИДЫ, ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ VINCA ROSEA L.

**Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Суладзе Т.Ш., Бакуридзе А.Дж., Вачнадзе В.Ю.**

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

*Vinca roseae* L. (*Catharanthus rosea* (L.) G. Don) интродуцирована в г. Кобулету на опорной станции лекарственных растений.

Объектом исследования были надземные части: листья, цветы, стебли, собранные в мае 2005 г. и сентябре 2006 г.; в октябре и ноябре 2009 г.; корни - собранные в октябре 2009 г. Сумму алкалоидов получали по методу Atta-ur-Rachman.

Изучена динамика накопления суммы алкалоидов и фракции VLB в вегетативных органах. Установлено, что сбор травы в целях получения суммы алкалоидов и фракции, содержащей VLB, следует производить в фазе повторного осеннего цветения. Интродуцированная в Западной Грузии *Vinca rosea* L. может служить источником получения фармакологически активного алкалоида винкалейкобластина. Выделены алкалоиды: винкалейкобластин, аймалицин, тетрагидроальстонин, идентификацию которых проводили на основании данных физико-химических свойств алкалоида и анализа <sup>13</sup>C ЯМР.

На основании анализа <sup>13</sup>C ЯМР спектра для тетрагидроальстонина в сопоставлении с <sup>13</sup>C ЯМР гетероохимбинов с двойной связью при C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub> и C<sub>19</sub>-CH<sub>3</sub>, предложено строение с C<sub>3</sub>H- $\alpha$ -ориентацией. Алкалоид выделен впервые из интродуцированной в западной Грузии *Vinca rosea* L.

## რეზიუმე

დასაგეგო საქართველოში ინტროდუცირებული *Vinca rozea*-ს ალკალოიდები

**ნ. ვაჩნაძე, ლ. კინწურაშვილი, თ. სულაძე, ა. ბაკურიძე, ვ. ვაჩნაძე**

*თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო*

*Vinca rozea* (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) ინტროდუცირებული იყო ქ. კობულეტში, სამკურნა-

ლო მცენარეთა საცდელ სადგურში. კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდა მცენარის მიწისზედა ნაწილები: ფოთლები, ყვავილები, ღეროები, შეგროვილი 2005 წ. მაისში, 2006 წ. სექტემბერში, 2009 წ. ოქტომბერში და ნოემბერში; ფესვები შეგროვილი იყო 2009 წ. ოქტომბერში. შესწავლილია ალკალოიდების ჯამისა და ვინკალეიკობლასტინის შემცველი ფრაქციის დაგროვების დინამიკა ვეგეტატიურ ორგანოებში. დადგენილია, რომ ნედლეული ალკალოიდების ჯამისა და ვინკალეიკობლასტინის შემცველი ფრაქციის მისაღებად უნდა შეგროვდეს შემოდგომით, ხელმეორე ყვავილობის ფაზაში. აქედან გამომდინარე, დასაველეთ საქართველოში ინტრო-

დუცირებული Vinca rozea შეიძლება მოწოდებულ იქნას დამატებით წყაროდ ფარმაკოლოგიურად აქტიური ალკალოიდის – ვინკალეიკობლასტინის მისაღებად.

გამოყოფილი და იდენტიფიცირებულია: ვინკალეიკობლასტინი, აიმალიცინი, ტეტრაჰიდროალსტონინი. ამ უკანასკნელისთვის  $^{13}\text{C}$ -ბმრ ანალიზის შედარებამ ჰეტეროიზობინების  $^{13}\text{C}$ -ბმრ-თან, რომლებიც შეიცავენ ორმაგ ბმებს  $\text{C}_{16}$ - $\text{C}_{17}$  და  $\text{C}_{19}$ - $\text{CH}_3$ , გამოავლინა, რომ გამოყოფილი ფუძე წარმოადგენს ტეტრაჰიდროალსტონინის ეპიმერს  $\text{C}_3\text{H}$ - $\alpha$ -ორიენტაციით. ალკალოიდი პირველადაა გამოყოფილი ინტროდუცირებული Vinca rozea L-დან.

\* \* \*