

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (232-233) Июль - Август 2014

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

№ 7-8 (232-233) 2014

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, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Lauri Managadze - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

Гоголадзе М.В., Чхиквадзе Т.Ф., Киладзе М.А., Джикия Д.Т. АТЕНЗИОННАЯ ГЕРНИОПЛАСТИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)	7
Kochiashvili G., Kochiashvili D. URINARY IL-33 AND GALECTIN-3 INCREASE IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAIN SYNDROME (REVIEW)	12
Barbakadze L., Kristasashvili J. ANTIMULLERIAN HORMONE IN CASES OF DIFFERENT REPRODUCTIVE PATHOLOGIES	16
Tsitaisvili L., Margvelashvili M., Kalandadze M., Margvelasvili V. THE PREVALENCE OF DENTAL CARIES AMONG ADULT POPULATION OF DIFFERENT REGIONS OF GEORGIA.....	21
Чипашвили Н.Ш., Бешкенадзе Е.И. АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ	28
Богатыренко М.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И МОРФОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТИ ОБРАЗЦОВ БАЗИСНОГО АКРИЛАТА ХОЛОДНОГО ОТВЕРЖДЕНИЯ «РЕДОНТ-КОЛИР», ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО В С-СИЛИКОНОВЫХ И АЛЬГИНАТНЫХ МАТРИЦАХ	33
Kraveishvili S., Shonia N., Sakvarelidze Z., Sakvarelidze N. PREVALENCE AND INTENSITY OF DENTITION DEFECTS AND SECONDARY DEFORMATIONS IN THE POPULATION OF 15-40 AGE GROUP	38
Квирквелия Н.Б., Шакаришвили Р.Р. КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРОНЕГАТИВНОЙ MUSK-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ МИАСТЕНИИ.....	42
Плеш И.А., Гайдич Л.И., Рябой С.И. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ II СТАДИИ	47
Дубинская Г.М., Приймак Н.О., Кайдашев И.П., Похилько В.И., Чуб К.Ф. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 ПРИ ГРИППЕ	51
Ekaladze E., Pkhakadze I., Alavidze N., Jugeli K. ROLE OF MONTELUKAST IN TREATMENT OF MILD AND SEVERE FORMS OF ASTHMA	56
Matoshvili M., Katsitadze A., Sanikidze T., Tophuria D., Richetta A., D'Epiro S. ALTERATIONS OF REDOX-STATUS DURING PSORIASIS.....	60
Smiianov V., Smiianova O., Tarasenko S. DEVELOPMENT AND APPLICATION OF THE INFORMATIONAL AND COMMUNICATION TECHNOLOGIES IN QUALITY STANDARDS OF HEALTH CARE MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	65

Zhyvytsia D.

MORTALITY AND ITS PREDICTORS AMONG HIGHLY ACTIVE
ANTIRETROVIRAL THERAPY NAIVE HIV-INFECTED INDIVIDUALS:
DATA FROM PROSPECTIVE COHORT STUDY IN UKRAINE69

de Boer Wout E.L., Danelia M., Zurabashvili D., Chigladze L.

DEVELOPMENT OF A TRAINING PROGRAMME IN DISABILITY ASSESSMENT
METHODOLOGY BASED ON INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING,
DISABILITY AND HEALTH (ICF) FOR PSYCHIATRIC DISABILITY CLAIMS IN GEORGIA74

Шерозия М.Б., Саганелидзе Х.З., Берадзе Г.Н.

ВЛИЯНИЕ ИППОТЕРАПИИ НА ПЕРВИЧНЫЙ ЗАПОР78

Квезерели-Копадзе М.А., Квезерели-Копадзе А.Н., Мтварелидзе З.Г., Цинцкаладзе Ш.З.

BARTONELLA HENSELAE ИНФЕКЦИЯ – БОЛЕЗНЬ КОШАЧЬЕЙ ЦАРАПИНЫ У ДЕТЕЙ.....82
(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Синенко Е.А., Голованова И.А.

ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕКРАЩЕНИЯ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ
ЖЕНЩИНАМИ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ86

Kandelaki S., Kordzaia D.

HELICOBACTER AND HEPATOBILIARY DISEASES:
CONCEPTUAL VIEW AND REVIEW OF THE LITERATURE92

Френкель Ю.Д., Черно В.С.

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ЯДЕРНОГО ФАКТОРА κB В МЕХАНИЗМАХ
НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОМЕЛАТОНИЕМИИ99

Слонецкий Б.И., Довженко А.Д., Вербицкий И.В., Максименко М.В., Коцюбенко В.О.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕСИКАЦИИ БРЮШИНЫ
ПРИ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ103

Gogia N., Gongadze M., Bukia Z., Esaiashvili M., Chkhikvishvili I.

TOTAL POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY
IN DIFFERENT SPECIES OF APPLES GROWN IN GEORGIA.....107

Гохелашвили А.М., Гогешашвили Н.В., Датუნашвили И.Т., Бежиташвили Н.Д.,

Джаши Л.М., Саникидзе Т.В.
ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОГЕСТЕРОНА
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КЛЕТОК JURKAT112

НАУКА

**АТЕНЗИОННАЯ ГЕРНИОПЛАСТИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ,
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)**

²Тоголадзе М.В., ¹Чхиквадзе Т.Ф., ²Киладзе М.А., ¹Джикия Д.Т.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №2, направление общей хирургии; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины, департамент хирургии, Грузия

Грыжа - одна из самых распространенных хирургических патологий, встречается у 4% всего населения, ее доля среди хирургических патологий достигает 18-30%. Ежегодно в мире выполняется около 20-21 млн. герниопластик [8].

Безопасное и надежное закрытие дефектов передней стенки живота по сей день остается актуальной и нерешенной проблемой хирургии, о чем свидетельствует наличие около 200 методов, используемых при герниопластике и разнообразие синтетических материалов [5,14].

Внедрение новейших технологий и научных достижений, использование современных пластических и шовных материалов значительно улучшили результаты герниопластики. Уменьшилось число рецидивов и госпитальных осложнений, показатель летальности после плановых операций составляет 0,2-0,5%. Число постоперационных осложнений (серома, гематома, инфильтрат, нагноение, хроническая постоперационная боль, дискомфорт, миграция сетки) не превышает 3-5% [8].

Однако, по сей день весьма актуальны и проблематичны постгерниопластические, имплант-ассоциированные инфекции, частота которых составляет 1-8%, а в ближайшем послеоперационном периоде (1-30 дней после операции) - 5%. Сроки инфицирования имплантов варьируют в пределах от 1 месяца до двух лет [6,9].

На сегодняшний день передовые позиции в хирургическом лечении грыж занимает «атензионная герниопластика». Двадцатилетний опыт лечения паховых грыж по методу Лихтенштейна однозначно подтверждает его надежность (средний показатель рецидива 0,1-1%). Универсальность, сравнительно низкая себестоимость и простота хирургической техники обуславливают успешность этого метода, который является «золотым стандартом» как в плановой, так и в ургентной хирургии. Сочетанное использование более современных синтетических имплантов и концепции «герниопластика без натяжения» резко

уменьшило число рецидивов и противопоказаний грыжесечения и пластики [2,12].

Однако, широкое внедрение атензионной пластики вызвало увеличение ассоциированных проблем (отслоение, укорочение, миграция сетки), которые в большинстве случаев являются причиной развития рецидива. После двухсторонних паховых герниопластик частыми осложнениями являются бесплодие, атрофия яичек, хронический болевой синдром, синдром мышечной скованности. По мнению исследователей [1], причиной указанных осложнений является хроническое воспаление в зоне имплантации. Следует отметить, что хронический болевой синдром при открытой и лапароскопической герниопластике развивается только после имплантации сетки.

Использование алломатериалов для пластики при грыжесечении начинается с 1956 года, когда для закрытия дефекта сперва на животных, а потом и на человеке была использована полипропиленовая сетка и именно с этим материалом связан современный прогресс лечения грыж. Гао М. и соавт. [4] свойствами идеального аллотрансплантата считают:

- физические свойства аллотрансплантата не должны меняться под воздействием тканей пациента;
- аллотрансплантат должен быть химически инертным;
- не вызывать острого воспаления, аллергии и сенсибилизации;
- иметь достаточную прочность;
- изготавливаться производственным путем;
- выдерживать стерилизацию.

Другие исследователи [14], кроме вышеизложенных, идеальными свойствами биоматериала считают: соответствие имплантационного материала по физическим свойствам тканям имплантационного участка; механическую прочность и эластичность.

На сегодняшний день, самым эффективным протезным материалом остается полипропилен, который классифицируется по двум параметрам: удельному весу и диаметру пор.

В зависимости от удельного веса, исследователи [7,13], делят полипропиленовые сетки на:

- сверхтяжелые (свыше 100 г/м²);
- тяжелые (70-100 г/м²) - TYCO (SPMM), Ethicone (prolene mesh), LINTEKS (esfil) и др.;
- легкие (25-70 г/м²):
- простые сетки (EESFIL-L), в которых количество полипропилена уменьшено на м² ввиду тонкости нити и другого плетения;
- композитные сетки (Vipro, Vipro-2, Ultrapro фирмы "Ethicon") состоящие из двух материалов. Часть сетки выполнена из рассасывающегося материала (викрил, монокрин). Удельный вес сетки до рассасывания составляет 60-70 г/м², после рассасывания 30-35 г/м²;
- сверхлегкие сетки (менее 25 г/м²):
- простые сетки (Ti-mesh), в них содержание полипропилена составляет 17 г/м².
- композитные (сетка O-dome), исходный удельный вес которых составляет 125 г/м², после рассасывания - 12,5 г/м².

При использовании аллотрансплантатов предпочтение отдается «сверхлегким» сеткам.

По величине пор материалы делятся:

- менее 100 мкм;
- от 100 до 200 мкм;
- 500-600 мкм;
- 1-3 мм;
- более 3 мм.

Известно, что интенсивность воспалительной реакции зависит от площади контакта между сеткой и тканью больного. Увеличение размера пор уменьшает зону контакта и снижает воспалительную реакцию. Экспериментальным путем наиболее удовлетворительным для герниопластики признан размер пор от 1 до 3 мм. Таким размером пор обладают только легкие и сверхлегкие сетки.

Егиев В.Н. и соавт. [1] изучили тканевую реакцию после имплантации «облегченной» полипропиленовой сетки с содержанием 24% полипропилена в имплантате вместо 64%. Исследованием установлено, что стабильность образования и формирования соединительной ткани зависит от степени воспалительной реакции и пропорциональна площади контакта сетки и тканей. Гистологически подтверждено, что «тяжелая» (Prolene mesh) сетка стимулирует острый и интенсивный воспалительный процесс, а «облегченные» сетки типа «Vipro» способствуют развитию хронической воспалительной реакции [4]. Тканевая реакция на имплантацию полипропилена проявляется в асептическом воспалении, а затем в формировании плотной фиброзной капсулы. Данная закономерность является морфологическим предупреждением развития интраабдоминальных осложнений. Имеются данные, согласно которым контакт полипро-

пилена с внутренними органами инициирует спаечные процессы, вызывая формирование спаек между толстым и тонким кишечником. Однако, некоторые исследователи считают, что при определенных условиях возможно его использование как в плановой, так и в ургентной хирургии [4,10].

Импланты, пригодные для интраперитонеальной герниопластики, в последние годы претерпели множество изменений. Появились биоинертные материалы нового типа. Их объединяют в две группы: синтетические и коллагеновые [12,14].

На сегодняшний день более рациональным считается использование композитной сетки с различными поверхностными свойствами, париетальная поверхность которой обладает адгезивными свойствами, способствующими формированию надежного каркаса. Висцеральная поверхность - гладкая, а внутренняя часть сетки характеризуется антиадгезивным фетально-фиброзным и аутодермальным свойствами.

Мультикомпонентные сетки обеспечивают реализацию идеи «двухэтапного лечения». На первом этапе рассасывающийся компонент сетки вместе с полипропиленом вызывает обильное образование первичного коллагена. На втором этапе остаточный полипропилен после рассасывания сетки проявляет минимальную реакцию на формирование прочной фиброзной ткани. Лучшим имплантом считается Ultrapro, который состоит из полипропилена и монокрила.

Использование антимикробных сеток в герниологии резко уменьшает количество рецидивов, число послеоперационных осложнений, летальность, сокращает период госпитализации и затраты на стационарное лечение. Число послеоперационных осложнений по данным некоторых авторов составляет 2-20% (в среднем, 9-15%) [2]. Риск послеоперационных осложнений минимален (<2-5%) - при «чистых», и максимален - 30-40%, при т.н. «загрязненных» операциях. Эти данные четко указывают на масштабность проблемы, значение профилактики госпитальных инфекций, в особенности, контактной и имплантационной и диктуют необходимость борьбы с ними [3,11].

Исследования однозначно показывают, что имплантация сеток не увеличивает число послеоперационных гнойных осложнений; инфекционные осложнения при пластике сеткой варьируют в пределах от 1 до 8%. Несмотря на это, большинство хирургов считают необходимым активно использовать антибиотики во время и после операции и считают нецелесообразным выполнение герниопластики сеткой при резекциях кишок [2,7]. Экспериментальные исследования показали, что при использовании биоматериалов в ране происходит

долгосрочный рост бактерий, что является предпосылкой развития гнойных осложнений. Избежать поздних (спустя недели или месяц) инфекционных осложнений возможно использованием полифилламентных полипропиленовых сеток.

Исходя из вышеизложенного, поиски сетки-импланта, полностью обеспечивающей формирование соединительной ткани, приближенной по свойствам к апоневрозу, которая позволит уменьшить постоперационные осложнения, по сей день актуальны.

С целью снижения и превенции осложнений, связанных с госпитальной инфекцией, используются биокомпозитные материалы, содержащие разные бактерицидные агенты. Центром медицинских полимеров и биоматериалов Тбилисского государственного университета представлен новый биодеградирующий биосовместимый полимер (7% раствор полиэстерамида в этиловом спирте) – коладерм (Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии, Агентство государственного регулирования медицинской деятельности, регистрационное удостоверение лечебных средств №6/NR-003999). После нанесения коладерма и испарения спирта образуется защитная полиэстерамидная пленка, которая плотно прилегает к поверхности сетки и характеризуется пролонгированной бактерицидной и антисептической активностью. Пролонгированное действие полиэстерамидной защитной пленки является ее преимуществом, отличает ее от других сеток с краткосрочным бактерицидным действием; обеспечивает положительный экономический эффект. Препарат успешно используется как лечебное и защитное средство для кожи при повреждениях различной этиологии (бытовые раны, ожоги малых размеров, укусы), а также, в клинической практике при масштабных ожогах и механических повреждениях кожи; в хирургии - для обработки дренажных трубок и операционного поля - коладермом покрывались дренажные трубки, которые использовались в абдоминальной хирургии. Бактерицидный эффект очевиден, уменьшается число гнойных осложнений (объединенный грант №5061 Национального научного фонда Грузии и Научно-технического центра Украины; руководители: проф. Д. Тугуши, проф. М. Киладзе). Высокая бактерицидная и антисептическая активность коладерма обусловила его использование в герниологии.

Наличие множества различных высококачественных сеток в герниологии обеспечивает успешную коррекцию грыж передней брюшной стенки.

Для лечения постоперационных грыж широко используются пластики типа onlay, sublay, inlay и IPOM; их различают по анатомическим участкам расположения имплантов [14].

Методика «onlay» предусматривает расположение эксплантата поверх краёв сшитого апоневроза. При данном способе после резекции грыжевого мешка и сшивания краев брюшины накладывают шов апоневроза без образования дубликатуры. При срединном расположении грыжевых ворот происходит сближение влагалищ прямых мышц живота с восстановлением белой линии. Возникающее при этом умеренное натяжение ткани в дальнейшем компенсируется фиксацией синтетического эксплантата; сетку выкраивают по форме раны. Ее размеры должны перекрывать образовавшийся шов во всех направлениях не менее чем на 4-5 см, затем укладывают на апоневроз поверх сшитых краёв и фиксируют по периметру к передней стенке влагалища прямых мышц живота. Фиксацию можно выполнять как отдельными узловыми, так и непрерывными швами. Оперативное вмешательство завершают активным дренированием раны с расположением перфорированных дренажей вдоль краёв сетки.

Методика «sublay» предусматривает расположение эксплантата под краями сшитого апоневроза. При данном способе, после выделения грыжевого мешка и вправления грыжевого содержимого в брюшную полость, иссекают избыток грыжевого мешка. Апоневротические края грыжевых ворот приподнимают, отделяют от них париетальную брюшину по всему периметру грыжевых ворот и ее края сшивают непрерывным рассасывающимся швом. В образовавшееся предбрюшинное пространство помещают синтетическую сетку, выкроенную по размерам грыжевых ворот. Сначала эксплантат по периметру подшивают U-образными сквозными швами к апоневрозу и мышцам без завязывания швов, затем края апоневроза сшивают край в край без образования дубликатуры. После ушивания апоневроза завязывают ранее наложенные U-образные швы.

Методика «inlay» предусматривает расположение эксплантата поверх грыжевых ворот без сшивания краёв апоневроза. Данный способ применяют при больших вентральных грыжах, когда невозможно закрыть грыжевые ворота собственными тканями без чрезмерного натяжения и значительного повышения внутрибрюшного давления. Особенности этого вида операции являются экономное иссечение послеоперационного рубца и сохранение грыжевого мешка для отграничения эксплантата от органов брюшной полости. Необходимо избегать слишком широкого иссечения послеоперационного рубца, так как в этом случае рану придётся закрывать с большим натяжением краёв кожи.

Особое место среди методов ненатяжной пластики занимает техника IPOM – (intraperitoneal onlay of mesh), предусматривающая размещение сетки в брюшной полости с полным перекрытием дефекта брюшной стенки. Данный способ применяют при послеоперационных

вентральных грыжах, особенно при размерах дефекта более 15 см. Данный вид операции не исключает применения и других известных профилактических и лечебных технологий грыжесечения и реконструкции, в том числе - техники разделения компонентов брюшной стенки, использования местных тканей, грыжевого мешка, сальника, фасциальных лоскутов. Операция IPOM может быть выполнена как открытым путем, так и лапароскопически. В качестве материала эндопротеза для IPOM возможно использовать полипропилен (с ограничением сетки сальником) и политетрафторэтилен.

Спорным является вопрос расположения сетки. Контакт эндопротеза с жировой клетчаткой приводит к образованию сером, развитию гнойных осложнений, что может стать причиной рецидива. С другой стороны, контакт эндопротеза с органами брюшной полости также может стать причиной опасных осложнений. Однако при значительных размерах грыжевых ворот (дефект больше 15 см) возможны технические сложности - практически невозможно изолировать сетку от содержимого брюшной полости с помощью брюшины или грыжевого мешка. Иногда это весьма проблематично ввиду отсутствия достаточного участка сальника по причине ранее перенесенных операций и заболеваний. В таких случаях широкая мобилизация грыжевого мешка и брюшины приводит к их некрозу; чем больше размер дефекта брюшной стенки, тем сложнее технически это вмешательство.

Экспериментально установлено, что асептическое воспаление в большинстве случаев фиксируется на внешнем периметре пластики. На участках фиксации с тканями развиваются очаги гипоксии - локальный ацидоз, что ускоряет миграцию нейтрофилов [14].

При интраперитонеальной пластике используется имплантация сеток безшовным методом. Существуют специальные эндопротезы, периферическая часть которых изготовлена в виде фиксирующих лучей для внедрения в толщу брюшной стенки. Альтернативным вариантом является фиксация сетки биологическим клеем [3].

Ведущие герниологи мира [6] советуют располагать эндопротез только экстраперитонеально. В ряде клиник Европы и США предпочтение отдают ретромультипликационной имплантации сетки.

Анализ данных литературы свидетельствует об актуальности и значимости ряда проблем современной герниологии и необходимости продолжения соответствующих исследований для оптимизации методов герниопластики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егиев В.Н., Лядов К.В., Воскресенский Л.К., Рудакова М.К., Чижов Д.В., Шурыгин С.Н. Атлас оперативной хирургии гриж медпрактика. М.: 2003; 18.
2. Жебровский В.В. Хирургия гриж живота М.: МИА; 2005; 23.
3. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Mesh-related infections after repair surgery. Alfa Health Care. Ahtens, Greece. Clin Microbiol Infect. 2005; 11; 3-8.
4. Gao M, Han J, Tian J, Yang K. Vypro II mesh for inguinal hernia repair: a meta analysis of randomized controlled trials. Ann Surg. 2010; 251(5):838-42.
5. Guillaume O., Lavigne J.P., Lefrane O., Nottelet B., Caudane J., Garric X. New antibiotic eluting mesh used for tissue reinforcement Acta Biomater. 2011; 7(9):3390-7.
6. Lawrence P.F. Essentials of surgery 2006; 9: 2-6.
7. Li JF, Lai DD, Zhang XD, Zhang AM, Sun KX, Luo HG, Yu Z. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic antibiotics in the prevention of postoperative complications after tension-free hernioplasty. Can J Surg. 2012; 55(1):27-32.
8. Markov G. Some contemporary aspect in the preventions of the surgical site infections OK Hirurgia. Sofia: 2007; 1-2: 54-9.
9. Owens C.D. Stoessel K. Surgical site infection epidemiology, microbiology and prevention Kimberli, klark Health care. Atlanta GA, USA Hosp Infect. 2008; 70 (2): 3-10.
10. Sanchez-Manuel FJ, Lozano-García J, Seco-Gil JL Antibiotic prophylaxis for hernia repair. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2: 37-69.
11. Nyhus L.M., Condon R.E., Hernia 5 end. J.B. Lippicott Philandelrhia; 2002: 18-21.
12. Witte M.B., Thornton F.G. Kiyama A. et all. Metalloproteinase inhibitors and wound healing novel enhancer of wound strength. Surgery 1998; 124(2):464-70.
13. Wirtshafter Z.T., Benley J.P. Hernia as acollagen maturation defect. Ann. Surg. 1964;12-14.
14. Yorke Y, McDeavitt K, Martin A, lincourt E, Vertegel A, Heniford T. Mesh Nevel Technique involving naturally occurrin cellular proteins. Carolinas medical Center. Charlotte. NC. USA Surg Innov. 2011; 7: 4-8.

SUMMARY

CURRENT ISSUES, PROBLEMS AND PROSPECTS OF TENSION-FREE HERNIOPLASTY (REVIEW)

²Gogoladze M., ¹Chkhikvadze T., ²Kiladze M., ¹Jikia D.

¹Tbilisi State Medical University, №2 Surgery Department, General Surgery Direction; ²I. Javakishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Department of Surgery, Georgia

In the present study there are discussed modern methods of the tension free hernioplastics, the complications associated with them and technical difficulties, up-to-date views

and the perspectives of the issue development in terms of avoiding infectious complications, positioning of implants and their fixation.

Hernia is one of the widespread surgical pathologies as it is found in 4% of the population and its share among the inpatient surgical diseases is about 18-30%. Consequently annually up to 20-21 mln hernioplasties are carried out worldwide.

Despite of many years of experience in the field of hernia surgical treatment there still exist many unsolved problems such as safe closure of defects of abdominal cavity wall. Up to 200 methods of hernioplastics, various implantations and application of synthetic materials refer to lack of the optimal surgical strategy.

In modern herniology priorities are given to tension free plastics. The merge of the synthetic implants and "tension free hernioplastics" concepts enabled sharp reduction of the side effects list, making it possible to perform successful surgeries in that contingent whose treatment by the method of tissue-plasty was related with high risk of lethality.

Large scale introduction of tension free hernioplastics caused intensification of the associated problems such as migration, dissection and shortening of the net.

Keywords: tension free hernioplastics, surgical complications, synthetic implants.

РЕЗЮМЕ

АТЕНЗИОННАЯ ПЛАСТИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

²Тоголадзе М.В., ¹Чхиквадзе Т.Ф., ²Киладзе М.А., ¹Джикия Д.Т.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №2, направление общей хирургии; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины, департамент хирургии, Грузия

Грыжа - одна из самых распространенных хирургических патологий. Частота распространения составляет 4% от общего числа населения, ее доля среди хирургических патологий - 18-30%. Ежегодно в мире проводится около 20-21 млн. герниопластик.

Безопасное и надежное закрытие дефектов передней стенки живота по сей день остается актуальной и нерешенной проблемой хирургии. Существование около 200 методов герниопластики и разнообразие синтетиче-

ских материалов свидетельствуют о неполноценности оперативной тактики грыжесечения.

Передовые позиции в хирургическом лечении грыж занимает «атензионная герниопластика». Слияние использования синтетических имплантов и концепции «герниопластика без натяжения» резко уменьшает число противопоказаний грыжесечения и пластики. Проведение успешных операций целесообразно в случаях, когда использование метода тканевой пластики связано с высоким риском летального исхода. Широкое внедрение атензивной пластики повлекло за собой учащение постоперационных осложнений (отслоение, укорочение, миграция сетки).

В представленной статье авторы обсуждают современные методы атензионной пластики, ассоциируемые с ними осложнения и технические трудности, перспективы предотвращения развития инфекционных осложнений в грыжесечении при размещении и фиксации имплантов.

რეზიუმე

ატენზიური პლასტიკა: თანამედროვე საკითხები, პრობლემები და პერსპექტივები (მიმოხილვა)

²მ. თოგოლაძე, ¹თ. ჩხიკვაძე, ²მ. კილაძე, ¹დ. ჯიქია

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიის დეპარტამენტი №2, ზოგადი ქირურგიის მიმართულება; ²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ქირურგიის დეპარტამენტი, საქართველო

მუცლის წინა კედლის დეფექტების უსაფრთხო და საიმედო დახურვა დღემდე ქირურგიის აქტუალური და გადაუჭრელი პრობლემაა. თიაქარპლასტიკის ორასამდე მეთოდის არსებობა და სინთეზური მასალების მრავალფეროვნება საოპერაციო ტექნიკის არასრულფასოვნებაზე მეტყველებს.

დღეს თიაქრების მკურნალობაში წამყვანი პოზიცია უჭირავს „ატენზიურ თიაქარპლასტიკას“. სინთეზური იმპლანტების და „დაჭიმვის გარეშე თიაქარპლასტიკის“ კონცეფციის შერწყმამ მკვეთრად შეამცირა თიაქარპლასტიკის უკუწვნებების ჩამონათვალი; წარმატებული ოპერაციების ჩატარება შესაძლებელი გახდა იმ კონტიგენტში, რომელთა მკურნალობა ქსოვილოვანი პლასტიკის მეთოდით დაკავშირებული იყო ლეტალობის მაღალ რისკთან. ატენზიური პლასტიკის ფართოდ დანერგვას მოჰყვა ასოცირებული პრობლემების (ბადის აშრევა, დამოკლება, მიგრაცია) გახშირება.

წარმოდგენილ ნაშრომში განხილულია ატენზიური პლასტიკის თანამედროვე მეთოდები, მათთან ასოცირებული გართულებები და ტექნიკური სიძნელებები, თანამედროვე შეხედულებები და

საკითხის განვითარების პერსპექტივები ინფექციური გართულებების თავიდან აცილების, იმპლანტანტების განთავსების და მათი ფიქსაციის საკითხების კრილში.

URINARY IL-33 AND GALECTIN-3 INCREASE IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAIN SYNDROME (REVIEW)

Kochiashvili G., Kochiashvili D.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is an enigmatic chronic disorder characterized by vague bladder pain of variable severity accompanied by urinary symptoms. The pathogenesis and etiology of interstitial cystitis remain incompletely defined. However, there is an emerging consensus as to the central role of epithelial dysfunction, bladder sensory nerve up-regulation, and mast cell activation in the genesis of IC/BPC. Many factors have been suggested, including chronic or subclinical infection, autoimmunity and genetic susceptibility, which could be responsible for initiating the inflammatory response. A central role of inflammation has been confirmed in the pathogenesis of interstitial cystitis [7].

Accumulating evidences have suggested that tissue damage is recognized at the cell level via receptor-mediated detection of intracellular proteins released by the dead cells. The term “alarmin” is proposed to categorize such endogenous molecules that signal tissue and cell damage. Effector cells of innate and adaptive immunity can secrete alarmins via nonclassical pathways and these molecules and exogenous pathogen-associated molecular patterns convey a similar message [1]. While the terminology and classification of alarmins are in flux, alarmins can be considered as cellular components that stimulate the immune system when they leave their usual intracellular location during either cell activation or cell death.

Mast cells have been shown to play a role in development and persistence of various inflammatory bladder disorders. These cells are strategically positioned closed to vessel and could play an important role in the response to alarmin signal released by damaged endothelial or epithelial cells. Mast cells are a major cellular target of various alarmins, including interleukin-33 (IL-33), high mobility group box 1 protein (HMGB1), advanced glycation end products, galectins and others [8]. These molecules are important as initiators and effectors of innate immunity and may turn out

to be a critical activator of mast cells during innate immune response to pathogens. However, the precise mechanism of participation of alarmins in IC/BPS pathogenesis is unknown. Taking into account that epithelial dysfunction and mast cell activation play central role in the genesis of IC/BPC [9], we hypothesizes that IL-33, advanced glycation end products (AGE), and galectin-3 (Gal-3) can participated in pathogenesis of IC/BPC and thus, their analysis in urine of IC/BPC patients may be informative to assess the severity of the disease. The goal of present studies is to elucidate the participation of IL-33, AGE and Gal-3 in the pathogenesis of IC/BPC. To clarify this issue, we determine urine IL-33, AGE and Gal-3 in the patients with active IC/BPS.

Material and methods. 43 woman with IC/BPS and 29 women as normal controls were enrolled in this study. This study was approved by the institution review board of the hospital. Informed consent was obtained from all participants before collecting urine samples for measurement of IL-33 and Gal-3 before any treatment. Patients with IC/BPS had characteristic symptoms (suprapubic pain, severe frequency and urgency). All patients were investigated thoroughly and were excluded if they did not meet the criteria of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [5]. Control subjects included those who were free any urogenital disease. Patients with previous bladder or urethral surgery, or a postvoid residual urine volume of >50 mL were excluded.

The urine samples were collected when the bladder was ‘extremely full’ and participants had a strong desire to void. Voided urine was placed on ice immediately and transferred to the laboratory for preparation for IL-33, Gal-3 and AGE measurement. The urine samples were centrifuged at 3000 g for 10 min at 4°C. The supernatant was separated into aliquots in 1.5 mL tubes and preserved in a freezer at 80°C. At the same time, 3 mL of urine was taken to measure the

urinary creatinine (Cr) level. Generally, urine samples were not diluted in the ELISA assay. Urinary IL-33 and Gal-3 concentration was determined using an immunoassay system (Abcam, USA) with a specific and highly sensitive ELISA kit. Assays were conducted according to the manufacturer's instructions. AGEs were quantified using the natural AGE-specific fluorescence (Ex. 370 nm, Em. 440 nm) by scanning emission ranging from 400 nm to 500 nm upon excitation at 370 nm at 37°C, in a Jenway spectrophotometer. Data represent the 440 nm emission peak, as indicated in the legends.

All samples were run in triplicate, and urinary IL-33 and Gal-3 levels without a consistent value in three measures were repeated and the values were averaged. The criterion for defining consistent values was that the coefficient of variation (SD/mean) of the three absorbance values was <0.10. The total urinary alarmin levels were further normalized by the concentration of urinary creatinine (mg/dL), and the ratio of alarmin/Cr was used as a normalized urinary IL-33 and Gal-3 levels. Urinary IL-33/Cr and Gal-3/Cr levels were compared among control and patients with IC/BPS subgroups using one-way ANOVA test. The correlation between biomarkers was calculated using Pearson's correlation coefficient; in all tests $p > 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results and their discussion. The participants comprised 43 women with IC/BPS, and 29 controls. The mean (SD, range) age of the women was 47.5 and 52.6 years, respectively).

The urinary IL-33 and Gal-3 levels in subgroups are shown in Table. Urine IL-33, and galectin-3 levels were significantly increased in IC/BPS patients as compared to asymptomatic controls, whether expressed as concentration (amount per volume of urine) (data not shown) or the amount relative to urine creatinine in each specimen.

For the determination of advanced glycation end products, in the next we examined the fluorescence in the urine specimens. We have found that urine fluorescence was higher in IC/BPS patients than in control by approximately 140% (Fig.).

These findings indicate that complex changes in the levels of urine alarmins (IL-33, galectin-3, AGE) are associated with IC/BPC. Elevations in urinary alarmins levels in sub-

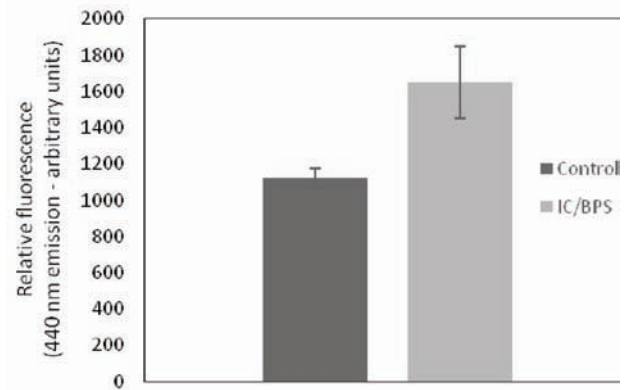


Fig. Urinary fluorescence levels in the control and patients with IC/BPS

jects with active IC/BPS suggests on the abnormal innate immune profile in this disease.

It is now widely accepted that alarmins play a key role in the pathogenesis of inflammatory diseases [2]. They not only initiate but also amplify and sustain the inflammatory processes. On the other hand, alarmins can initiate pro-inflammatory responses to coordinate repair of damaged tissue through recruitment of leukocytes and stimulation of angiogenesis [3]. Thus, the action of alarmins is complex and may involve the both, tissue reparation and inflammatory responses. Therefore, the therapeutic potential for immunomodulation by target in alarmins and their signaling pathways appears promising and needs to be tested in clinical trials.

Current evidence from clinical and laboratory studies confirms that mast cells play a central role in the pathogenesis and pathophysiology of IC/BPC [9]. These cells are involved in late-phase reactions, are important sensors of cell injury and play a key role in responding to alarmins, which are released from necrotic structural cells [4]. IL-33, which expression has been described in a variety of tissue, can promote production of pro-inflammatory factors, including IL-6, TNF- α , and leukotrienes in human mast cells [6]. Our data show for the first time, that IL-33, an important alarmin, can participate in the pathophysiology of IC/BPC through the activation of mast cells. Another alarmin, Gal-3, during inflammation is released into the extracellular space where it may activate inflammatory cells (like mast cells) or contribute to their retention by increasing cellular interactions with extracellular matrix glycoproteins [8]. Our

Table. Urinary IL-33, galectin-3 and EGF levels in the control and patients with IC/BPS

Variable	Control	IC/BPS
No of woman	29	43
Cr, mg/dL	19.02±2.04	27.78±4.08*
IL-33/Cr (pg/mg)	0.32±0.04	0.58±0.06*
Gal-3/Cr (ng/mg)	0.07±0.01	0.16±0.04*

* - $p > 0.05$

results demonstrate that like IL-33, urine levels of Gal-3 was increased in IC/BPC suggesting that this alarmin may also be involved in the pathogenesis of IC/BPC. We have also found that fluorescence substances were also increased in urine of IC/BPC patients. These fluorescence substances contain mostly AGE that secreted from damaged cells and induce the inflammatory responses of innate immune cells through activation of appropriate receptor. Because many alarmins has reparative properties their elevations in IC/BPC may have a compensatory character. All together suggests that alarmins are secreted in the urine during IC/BPC and may have either pro-inflammatory or reparative actions. Further studies are needed to elucidate the role of these compounds in the pathophysiology of IC/BPC.

REFERENCES

1. Bianchi M. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007; 81: 1-5.
2. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, Horwood N, Nanchahal J. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* 2012; 122(8): 2711-19.
3. Coffelt SB, Scandurro AB. Tumors Sound the Alarmin(s). *Cancer Res* 2008; 68(16): 6482-5.
4. Enoksson M, Lyberg K, Moller-Westerberg C, Fallon PG, Nilsson G, Lunderius-Andersson C. Mast Cells as Sensors of Cell Injury through IL-33 Recognition. *J Immunol.* 2011; 186: 2523-28.
5. Hanno PM, Sant GR. Clinical high lights of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Interstitial Cystitis Association scientific conference on interstitial cystitis. *Urology* 2001; 57 (Suppl. 6A): 2-6.
6. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Okayama Y, Saito H, Galli SJ, Nakae S. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells, *Lab. Invest.* 2007; 87: 971-8.
7. Moutzouris D-A, Falagas M.E. Interstitial Cystitis: An Unsolved Enigma *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1844-1857.
8. Norling LV, Perretti M, Cooper D. Endogenous galectins and the control of the host inflammatory response. *J Endocrinol.* 2009; 201: 169-184.
9. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The Mast Cell in Interstitial Cystitis: Role in Pathophysiology and Pathogenesis. *Urology* 2007; 69 (Suppl 4A): 34-40.

SUMMARY

URINARY IL-33 AND GALECTIN-3 INCREASE IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL CYSTITIS/BLADDER PAIN SYNDROME (REVIEW)

Kochiashvili G., Kochiashvili D.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is an enigmatic chronic disorder characterized by vague

bladder pain of variable severity accompanied by urinary symptoms. The pathogenesis and etiology of IC/BPS remain incompletely defined. However, there is an emerging consensus about the central role of epithelial dysfunction, bladder sensory nerve up-regulation, and mast cell activation in the genesis of IC/BPS. Accumulating evidences have suggested that tissue damage is recognized at the cell level via receptor-mediated detection of intracellular proteins (so-called alarmins) released by the necrotic cells. Among these proteins IL-33, galectin-3 (Gal-3) and advanced glycation end products (AGE), may have an important role because they can be participated as cellular components that stimulate the immune system. We determined IL-33, Gal-3, and AGE in 24-hour urine specimens from patients with IC/BPS and healthy subjects. Study participants included 43 woman with IC/BPS and 29 female volunteers. Urinary IL-33, EGF and Gal-3 levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay, whereas the content of AGE was quantified by natural AGE-specific fluorescence (Ex. 370 nm, Em. 440 nm). Urinary IL-33, and Gal-3 levels were normalized by urinary creatinine (Cr) levels and compared among subgroups. We have found that the levels of IL-33 and Gal-3 were significantly increased in IC/BPS. The level of the IL-33 in the urine of healthy women was equal to 0.32, while the level of IL-33 in IC/BPS patients increases up to 0.58 ($p < 0.05$). Further, the amounts of urine Gal-3 were also elevated in IC/BPS compared to healthy subjects (0.16 versus 0.07; $p > 0.01$) and AGE-specific fluorescence in urine was increased up to 140% in IC/BPS patients. These data suggest on the participation of IL-33, Gal-3 and AGE in the pathogenesis of IC/BPS.

Keywords: Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS), intracellular proteins, alarmins, IL-33, Gal-3, advanced glycation end products.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ ИТЕРЛЕЙКИН-33 И ГАЛЕКТИН-3 В МОЧЕ БОЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ЦИСТИТОМ/СИНДРОМОМ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР)

Кочиашвили Г.Д., Кочиашвили Д.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМ) - сложное, хроническое заболевание, характеризующееся учащенным мочеиспусканием и хроническими тазовыми болями неясного происхождения. Этиология и патофизиология этого заболевания по сей день не установлены. Предполагается, что дисфункция эпителия, повышение чувствительности сенсорных нервов мочевого пузыря и активация тучных клеток лежат в основе ИЦ/СБМ. Современными иссле-

დოვანიაშია დაჩვენებული, რომ პროცესი ტკივილის შეწყვეტის შედეგად შეიძლება დაიწყოს. დაავადების პათოგენეზი და ეტიოლოგია დღესათვის დადგენილი არ არის. ვარაუდობენ, რომ იც/მშბს-ის გენეზში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია უროგენოლიზის დისფუნქციას, შარდის ბუშტის სენსორული ნეირონების მგრძობელობის ზრდას, პოხიერი უჯრედების აქტივაციას. უკანასკნელ წლებში ირკვევა, რომ დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოყოფილი უჯრედშიდა მაკრომოლეკულები (ალარმინები) აღიქმება იმუნოკომპეტენტური უჯრედების მიერ, რაც განაპირობებს იმუნური სისტემის დამატებით მოდულაციას. ამ ტიპის მაკრომოლეკულებს მიეკუთვნება ინტერლეიკინი-33 (ილ-33), გალექტინი-3 (გალ-3) და გლიკაციის საბოლოო პროდუქტები (გსპ), რომლებიც იწვევენ იმუნური სისტემის აქტივაციას.

განსაზღვრულია ილ-33-ის, გალ-3-ის და გსპ-ის როლდენობა იც/მშბს-ით დაავადებულთა შარდში, აგრეთვე, ჯანმრთელი ქალების შარდში. კვლევაში ჩართული იყო იც/მშბს-ით დაავადებული 43 პაციენტი; საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 29 ქალმა. მიღებული მონაცემების გადათვლა ხდებოდა გამოყოფილი კრეატინინის როლდენობაზე. ილ-33 და გალ-3 განისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული ტესტ-სისტემების საშუალებით, გსპ-ს კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ბუნებრივი გსპ-ს სპეციფიკური ფლუორესცენციის რეგისტრაციით (აგზნ. - 370 ნმ, ემისია - 440 ნმ).

დადგენილია, რომ იც/მშბს-ით დაავადებულთა შარდში ილ-33-ის და გალ-3-ის დონემ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მოიმატა: საკონტროლო ჯგუფში ილ-33 მანვენებელმა შეადგინა 0.32, იც/მშბს-ით დაავადებულთა შარდში - 0.58-მდე ($p<0.05$). გარდა ამისა, იც/მშბს-ით დაავადებულთა შარდში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მომატებული აღმოჩნდა გალ-3-ის როლდენობა (0.16 - საკვლევი ჯგუფი; 0.07 - საკონტროლო ჯგუფი; $p>0.01$) და 140%-ით მოიმატა გსპ-ის სპეციფიკური ფლუორესცენციის მანვენებელი. მიღებული მონაცემები ადასტურებენ ილ-33-ის, გალ-3-ის და გსპ-ის მონაწილეობას იც/მშბს-ის პათოგენეზში.

დადგენილია, რომ იც/მშბს-ით დაავადებულთა შარდში ილ-33-ის და გალ-3-ის დონემ სტატისტიკურად სარწმუნოდ მოიმატა: საკონტროლო ჯგუფში ილ-33 მანვენებელმა შეადგინა 0.32, იც/მშბს-ით დაავადებულთა შარდში - 0.58-მდე ($p<0.05$). გარდა ამისა, იც/მშბს-ით დაავადებულთა შარდში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მომატებული აღმოჩნდა გალ-3-ის როლდენობა (0.16 - საკვლევი ჯგუფი; 0.07 - საკონტროლო ჯგუფი; $p>0.01$) და 140%-ით მოიმატა გსპ-ის სპეციფიკური ფლუორესცენციის მანვენებელი. მიღებული მონაცემები ადასტურებენ ილ-33-ის, გალ-3-ის და გსპ-ის მონაწილეობას იც/მშბს-ის პათოგენეზში.

რეზიუმე

ინტერლეიკინი-33-ის და გალექტინი-3-ის როლდენობა ინტერსტიციული ცისტитი/მტკივნეული შარდის ბუშტის სინდრომით დაავადებულთა შარდში (მიმოხილვა)

გ. ქოჩიაშვილი, დ. ქოჩიაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ინტერსტიციული ცისტитი/მტკივნეული შარდის ბუშტის სინდრომი (იც/მშბს) წარმოადგენს ქრონიკულ დაავადებას, რომელიც ხასიათდება ტკივილით შარდის ბუშტის მიდამოში და დიზურ-

ANTIMULLERIAN HORMONE IN CASES OF DIFFERENT REPRODUCTIVE PATHOLOGIES

Barbakadze L., Kristasashvili J.

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology, Georgia*

In recent years identification of Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels in cases of different reproductive pathologies and for assessment of ovarian reserve became especially important. AMH, also known as Mullerian-inhibiting substance, is a dimeric glycoprotein that belongs to the transforming growth factor – β family [3,17]. In reproductive-aged women AMH is secreted by granulosa cells of small antral follicles in the ovary. AMH is not detected in women until puberty and reaches its highest levels at the age 24,5 [15]. With the age the number and quality of oocytes decline, accordingly declines the AMH level and is lowest at menopause, and later is not detected at all [8]. AMH level is stable throughout the menstrual cycle; hence it can be measured at any day of the cycle. Recent studies have shown that AMH could be a good predictor of ovarian reserve [1].

AMH is considered as a first-line diagnostic method during different reproductive pathologies: In patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) the selection of follicle does not occur, which leads to excessive number of small antral follicles in size 2-5 mm, it is accompanied by increased levels of AMH in cases of PCOS [12]. Hyperprolactinemia and pituitary disorders associated amenorrhea are characterized by normal levels of AMH. In patients with endometriosis AMH levels is low and related with degree of the disease [13]. Primary Ovarian Insufficiency (POI) is characterised by extremilly low levels of AMH, wich is associated with redused ovarian reserve. In oncology AMH is important factor wich allows accurately defined the impact of chemotherapy on ovarian reserve. In addition, AMH is a byochemical marker of ovarian granulosa cell cancer, in this case AMH levels are increased in 76-93% of patients [10]. Traditionally, the age, FSH, estradiol (E2) levels and antral follicle count (AFC) by ultrasound investigation at early follicular phase were used for evaluation of ovarian reserve, but this markers has several limitations. Recently, identification of Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels in assessment of ovarian reserve became especially important. Modern studies have shown that AMH could be a good predictor of ovarian reserve and the success rates of in vitro fertilization (IVF) [1, 9]. However, some studies could not find it to predict power of pregnancy outcomes [14]. There are data showing, that even at low AMH levels, while it is considered as a pessimistic predictor in terms of reproductive potential, the pregnancy can be still achieved [6]. As identification of AMH level for assessment of ovarian reserve and different reproductive pathologies is a quite new method

and obtained data are divergent, additional studies in this field should be reasonable. The aim of this study was to define the importance of determination of AMH during different reproductive pathologies and to identify the correlations between the tests currently used in ovarian reserve assessment (AMH, FSH, AFC) in different age groups of infertile woman.

Materials and methods. This prospective study was compiled on the basis of Tbilisi State University (Tbilisi, Georgia). Study population consisted of 153 women who refer to clinic from January, 2012 to February, 2013. In 41 women with different reproductive pathologies we evaluated the values of AMH. 112 women with infertility were divided into the three age groups: group I <35 years (n=39); group II 35-40 years (n=31); and group III >40 years (n=42). On 2-3 days of spontaneous menstrual cycle, all patients had a transvaginal scan for AFC (VOLUSON S6 General Electric's USA 2011y). Levels of FSH (ELFA VIDAS, bioMenieux SA France) and AMH (ELIZA Backman Coulter, USA) were determined on the same days. For neediness the following hormones were determined: FSH, LH, E2, Testosterone, 17-OHP, DHEA-S.

Statistical analysis for 112 infertile women was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences, (version 21). The data were analysed by one-way ANOVA and the Kruskal Wallis test. Post-hoc comparisons were determined by the Bonferroni test, Spearman's rho correlations and multiple linear regression analysis. The results in all the above mentioned procedures were accepted as statistically significant when the p-value was less than 5% ($p < 0.05$).

Results and their discussion. The values of AMH in cases of different reproductive pathologies are represented in table 1. As the table shows in cases of gonadal dysgenesis and ootesticular disorders obtained low AMH levels. In cases of POI AMH levels were extremilly low. Normal levels of AMH were detected in cases of Hyperprolactinemia and Hypogonadotropic hypogonadism. In patients with PCOS AMH levels were increased.

Distribution of 112 infertile women by three age groups was as it follows: 35 % of participants represent <35 age group; 28% - 35-40 age group and 37% - >40 age group of women. 59.3 % (n=67) of the patients had primary infertility. In three age groups obtained values of AMH, FSH and AFC are represented in Fig 1.

Table 1. The values of AMH in cases of different reproductive pathologies

Pathology	Number of cases	Karyotype	AMH values (n 1.0-2.5 ng/ml)
Gonadal dysgenesis classical form	3	45,X	0,1-0,2
Gonadal dysgenesis nonclassical form	9	45,X/46,XX	0,1-0,6
“Pure gonadal dysgenesis”	4	46,XY (n=3) 45,X (n=1)	0,1-0,2
Mullerian aplasia	2	46,XX	1,41; 12.0
POI	10	46,XX	0,01-0,83
Hypogonadotropic-hypogonadism	1	46,XX	2,56
PCOS	7	-	5,2-6,8
Hyperprolactinemya	3	-	1,58-1,86
Ootesticular disorder	2	46,XY	0,72; 0,68

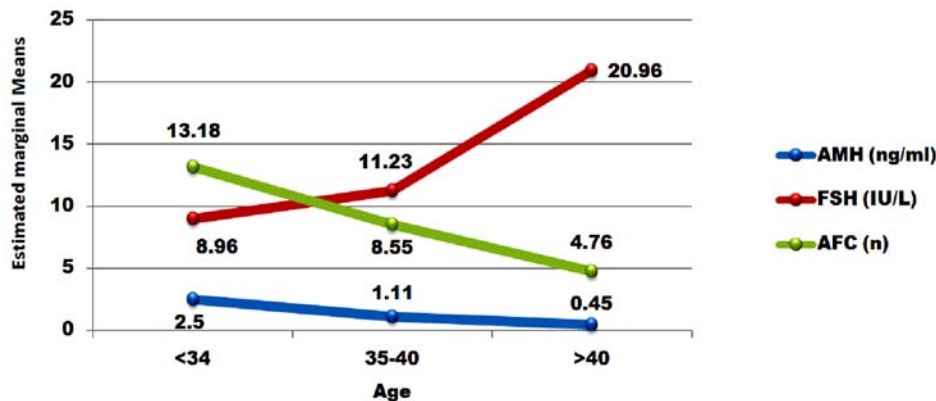


Fig. 1 Mean AMH, FSH and AFC values in three age groups

All the three indicators of ovarian reserve statistically significantly differ from each other in different age groups (AMH: $\chi^2=50.585$, $p=0.0001$; FSH: $\chi^2=15.566$, $p=0.0001$; AFC: $\chi^2=34.386$, $p=0.0001$). i. e. these indicators vary by age.

In Table 2 represents differences between age groups for the mean (with the standard deviation) AMH, FSH and AFC values. According to our study, AMH levels were statistically significantly higher in I group, compared with II and III groups, as well as it was higher in group II compared to group III; AFC values were statistically significantly higher in group I compared with group III, as well as in group II compared to group III. FSH levels were statistically significantly higher only in the group III compared to group I. We examined relationships between the age and ovarian reserve indicators in whole study group and found that: age is in a significant negative correlation with AMH level ($r_s=-0.67$, $p<0.0001$) and AFC ($r_s=-0.55$, $p<0.0001$), and is in positive correlation with FSH ($r_s=.38$, $p<0.0001$). AMH correlates with FSH negatively ($r_s=-0.48$, $p<0.0001$) and with AFC positively ($r=0.71$, $p<0.0001$). There is a statistically significant negative correlation between FSH and AFC ($r=-0.41$, $p<0.0001$). The correlation analysis performed in separate groups showed, that AMH and AFC in all three study groups correlate positively and are statistically significant ($r=0.57$, $p<0.0001$; $r=0.69$, $p<0.0001$; $r=0.47$, $p<0.002$ respectively). Whereas signifi-

cant correlation between FSH and AMH detected only in the first and second age groups ($r=-0.41$, $p<0.02$; $r=-0.55$, $p<0.0001$ respectively). Significant correlation between FSH and AFC revealed only in the third age group ($r=-0.42$, $p<0.006$), as well as between age and AFC only in the first age group ($r=-0.35$, $p<0.03$).

According to our data we evaluated the AMH values during different reproductive pathologies (n=41) and found that: in cases of Terners syndrome, (n=3) - karyotype 45,X AMH concentrations were decreased - 0.1-0.2, the same results were observed in patients with “pure gonadal dysgenesis”. (n=4) – karyotype - 46,XY (n=3), 45,X (n=1). As for gonadal dysgenesis nonclassical form (n=9) - karyotype 45,X/46,XX AMH levels were between 0.1 and 0.6. In cases of ootesticular disorders (n=2) - karyotype 46,XY obtained low AMH levels 0.68 - 0.72, which is logical since the follicles were in ootestis. In patients with diagnosis mullerian aplasia (n=2) – karyotype 46,XX AMH level in one case was normal 1.41 and in second case was increased 12.0, this is confirm the fact that in this patients PCOS is frequent. In cases of POI (n=10) - karyotype 46,XX as it was expected AMH levels were extremilly low. AMH normal levels were detected in patients with Hyperprolactinemia (n=3) and Hypogonadotropic Hypogonadism (n=1), which is confirm the fact that during pituitary disorders AMH remains in normal ranges 1.58-2.56. In patients with PCOS as was expected AMH levels were increased [12].

Table 2. Differences between age groups for the mean FSH, AMH and AFC values

Indicators	< 35y	35-40y	40-46 y
Age (y)	28.75±4.6	38.23±1.72	43.29±2.08
AMH (ng/ml)	2.5±2.0	1.1±1.11 p1< 0.0001	0.44±0.59 p2< 0.0001 p3< 0.0001
FSH (IU/L)	8.96±3.46	11.23±6.4 p1< 0.623	20.96±19.84 p2< 0.086 p3<0.001
Total AFC (n)	13.18±8.64	8.55±4.5 p1< 0.057	4.76±2.94 p2< 0.0001 p3< 0.0001

note: values are represented with \pm SD

p1-between I and II group; p2-between II and III group; p3-between I and III group

The correlation analysis performed in 112 infertile women show, that ovarian reserve assessment tests in each age group reflect age-specific changes. Above mentioned trends are also confirmed by other researchers [11, 16]. It is interesting to note, that in our study AMH values were statistically significantly different from each other in all three age groups; whereas AFC values were statistically significantly higher in the group I compared with the group III, and in the group II compared with the group III; FSH levels were statistically significantly higher only in group III compared with the group I. Thus, we can note that, AMH values better reflect age-specific changes, than other indicators. Our findings are relative with the study of de Vet et al. where in early follicular phase hormone measurements at 3-year intervals revealed that serum AMH levels decline significantly whereas, serum levels of FSH and the number of antral follicles do not change during this interval [2]. It is known, that woman's age only is insufficient to determine the ovarian reproductive potential, it can be affected by various pathologies and iatrogenic conditions. We examined relationships between the age and ovarian reserve indicators in the whole study group and found that: age is in high significant negative correlation with AMH level and AFC, and in high significant positive correlation with FSH. However, the relation between the age and FSH was moderate ($r_s=0.38$, $p<0.0001$). Thus, with the age AMH and AFC values strongly decline and the FSH levels moderately increase. The results of de Vet et al. also suggest that changes in serum AMH levels occur relatively early in the sequence of events associated with ovarian aging [5]. Elevated serum levels of FSH are not found until cycles become irregular. Therefore, a marker that already shows a considerable change when cyclicity is still normal, would better identify women with declining fertility. Above mentioned results strongly suggest, that serum AMH level can be used as a marker of ovarian aging. In difference from the total study group comparison analysis within groups revealed quite interesting data in the group I and the most sensitive age group II (35-40 years), where the correlation between serum FSH levels and AFC was not statistically

significant. Whereas AMH and AFC in all three study groups correlate positively and statistically significant. This positive correlation is confirmed by other researchers too [5, 4]. It has been reported that human antral follicles measuring <6mm express the great amount of AMH, and levels decline with antral follicles increase in size [18]. In the study by Göksedef et al. the best correlation was found between AMH levels and 5-6 mm antral follicles [7]. In our study the number of 2-10 mm antral follicles was counted in early follicular phase and positive correlation between AMH and AFC values with high significance was found in all age groups. According to data of one of the recent studies there is a strong relationship between AMH and AFC. This relationship was more significant than between the other typical biomarkers and AFC [5].

Conclusion. Nowadays, among ovarian reserve assesment tests used in modern practice AMH levels should be considered to be more reliable than FSH. As our results indicate serum AMH levels are strongly related with AFC, and also this relationship is more significant than other ovarian reserve parameters. This results also indicate, that serum AMH measurement is better predictor for the number of early antral follicles than conventional hormone measurements. Using AMH measurement in combination with AFC may improve the assesment of ovarian reserve for evaluating the fertility potential and monitoring infertility treatment. Determination of AMH also may be of diagnostic value in cases of different reproductive pathologies.

REFERENCE

1. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Mullerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril.* 2009; 91(6): 1553–1555.
2. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002; 77(2): 357–362.
3. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N,

Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 328-32. 4. Fanchin R, Schönaner LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod.* 2003; 18(2): 323-327.

5. Feyereisen E, Mendez Lozano DH, Taieb J, Hesters L, Frydman R, Fanchin R. Anti-Müllerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(6): 695-703.

6. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Müllerian hormone defines, independent of age, low versus good live birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2010; 94(7): 2824-2827.

7. Göksedef BP, İdis N, Görgeç H, Asma YR, Api M, Çetin A. The correlation of the antral follicle count and Serum anti-müllerian hormone. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2010; 11: 212-115.

8. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *Reprod BioMed Online.* 2011; 23(2): 204-206.

9. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(5): 602-610.

10. Long WQ et al. Detection of minimal levels of anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa-cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 540-4.

11. Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, Connachie A. Nomogram for the decline in serum anti-müllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril.* 2011; 95(2): 736-741.

12. Pigny P, Jonard J, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:941-5.

13. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Anti müllerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(11):713-6.

14. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2007; 87(1): 223-226.

15. Sovers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannaus ML, Zhang D, et al. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9): 3478-3483.

16. Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen APN, de Jong FH, Peeters PHM, van der Schouw YT, et al. Relation-

ship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clinical Endocrinol Metab.* 2008; 93(6): 2129-2134.

17. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong H et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2005; 83(4): 979-87.

18. Weenen C, Laven JS, von Bergh AR, Cranfield, M, Groome NP, Visser JA et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* 2004; 10(2): 77-83.

SUMMARY

ANTIMULLERIAN HORMONE IN CASES OF DIFFERENT REPRODUCTIVE PATHOLOGIES

Barbakadze L., Kristasashvili J.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Georgia

The aim of this study was to define the importance of determination of AMH during different reproductive pathologies and to identify the correlations between the tests currently used in ovarian reserve assessment (AMH, FSH, AFC) in different age groups of infertile woman.

Study population consisted of 153 women. In 41 women with different reproductive pathologies we evaluate the values of AMH. 112 women with infertility were divided into the three age groups: group I <35 years (n=39); group II 35-40 years (n=31); and group III >40 years (n=42). AMH, FSH and AFC were determined on days 2-3 of menstrual cycle.

We evaluated the AMH values during different reproductive pathologies (n=41) and found that: in cases of gonadal dysgenesis and ootesticular disorders AMH levels are decreased. In cases of POI AMH levels were extremely low. Normal levels of AMH were detected in cases of Hyperprolactinemia and Hypogonadotropic hypogonadism. In patients with PCOS AMH levels were increased. The correlation analysis between ovarian reserve tests was performed in 112 infertile women. Generally, age is in a significant high negative correlation with AMH level ($r_s = -0.67$, $p < 0.0001$) and AFC ($r_s = -0.55$, $p < 0.0001$), and in positive correlation with FSH ($r_s = 0.38$, $p < 0.0001$). AMH negatively correlates with FSH ($r_s = -0.48$, $p < 0.0001$) and positively with AFC ($r = 0.71$, $p = 0.0001$). There is a moderate negative relation between FSH and AFC ($r = -0.41$, $p = 0.0001$) and moderate positive relation between age and FSH ($r_s = 0.38$, $p < 0.0001$). The correlation analysis

performed in separate groups showed that AMH and AFC in all three study groups correlates positively and are statistically significant ($r=0.57$, $p<0.0001$; $r=0.69$, $p<0.0001$; $r=0.47$, $p<0.002$ respectively). Whereas statistically significant correlation between FSH and AMH detected only in the first and second age groups ($r=-0.41$, $p<0.02$; $r=-0.55$, $p<0.0001$ respectively). Statistically significant correlation between FSH and AFC revealed only in the third age group ($r=-0.42$, $p<0.006$), as well as between age and AFC only in first age group ($r=-0.35$, $p<0.03$).

Nowadays, among used ovarian reserve assesment tests AMH should be considered to be more reliable, than FSH. Serum AMH level is in strongly positive correlation with AFC. Using of AMH measurement in combination with AFC may improve the evaluation of ovarian reserve. Determination of AMH also may be of diagnostic value in cases of different reproductive pathologies.

Keywords: Anti-mullerian hormone; antral follicle count; follicle-stimulating hormone, ovarian reserve.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Барбакадзе Л.С., Кристесашвили Дж.И.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, департамент акушерства-гинекологии и репродуктологии, Грузия

Определение уровня антимюллерового гормона (АМГ) в диагностике различных репродуктивных патологий и оценки овариального резерва по сей день весьма актуально. У женщин репродуктивного возраста АМГ вырабатывается в яичниках гранулезными клетками растущих фолликулов вплоть до стадии больших антральных фолликулов. Определение уровня АМГ считается одним из наиболее достоверных методов диагностики различных репродуктивных патологий. Известно, что АМГ является значимым маркером овариального резерва.

Целью исследования явилось определение значения уровня антимюллерового гормона при различных репродуктивных патологиях, а также выявление корреляции между маркерами овариального резерва в различных возрастных группах бесплодных женщин.

Группу исследования составили 153 женщины. У 41 из них с различными репродуктивными патологиями оценивали показатели АМГ. 112 бесплодных женщин были разделены на три возрастные группы. I группа <35 лет ($n=39$), II группа 35-40 лет ($n=31$), III группа >40

лет ($n=42$). Во всех исследуемых группах определяли корреляции между современными маркерами овариального резерва (АМГ, фолликулостимулирующий гормон - ФСГ, количество антральных фолликул - КАФ, возраст). Показатели АМГ, ФСГ и КАФ определялись на 2-3 дни менструального цикла.

У женщин с различными репродуктивными патологиями ($n=41$) оценка АМГ выявила его минимальные показатели при дизгенезии гонад и овотестикулярных нарушениях; в случаях первичной яичниковой недостаточности уровень АМГ был критически низким. При гипогонадотропном гипогонадизме и гиперпролактинемии показатели АМГ находились в пределах нормы, а при синдроме поликистозных яичников уровень АМГ в два раза превышал норму. У 112 бесплодных женщин методом корреляционного анализа выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между возрастом и АМГ и достоверная положительная - с ФСГ, также достоверная отрицательная связь между АМГ и ФСГ и достоверная отрицательная связь между возрастом и ФСГ.

Проведенный корреляционный анализ во всех трех группах выявил достоверную положительную корреляционную взаимосвязь между АМГ и КАФ; а между ФСГ и АМГ достоверную отрицательную корреляционную связь только в I и II группах. Достоверная корреляционная связь между ФСГ и КАФ оказалась только в III возрастной группе. Между возрастом и КАФ достоверная корреляционная связь выявлена в I возрастной группе.

Авторы делают заключение, что среди тестов, используемых для оценки овариального резерва, АМГ следует рассматривать как более надежный маркер, чем ФСГ. Исходя из того, что между АМГ и КАФ выявлена достоверная положительная корреляционная связь, определение АМГ в комбинации с КАФ может улучшить оценку овариального резерва. Предполагается, что определение уровня АМГ имеет диагностическое значение при различных репродуктивных патологиях.

რეზიუმე

ანტიმულებერის ჰორმონის მნიშვნელობა სხვადასხვა რეპროდუქციული პათოლოგიის დროს

ლ. ბარბაქაძე, ჯ. კრისტესაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, მეანობა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქტოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანტიმულებერის ჰორმონის (ამჰ) მნიშვნელობის განსაზღვრა სხვადასხვა რეპროდუქციული პათოლოგიის დროს და

კორელაციების გამოვლენა ოვარიული რეზერვის თანამედროვე მარკერებს შორის (ამჰ, ფოლიკულო-მასტიმულირებელი ჰორმონი - ფმჰ, ანტრული ფოლიკულების რაოდენობა - აფრ, ასაკი) უნაყოფო ქალების სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში.

გამოკვლეულია 153 ქალი; 41 ქალში სხვადასხვა რეპროდუქციული პათოლოგიით შეფასდა ამჰ-ს მანევრებლების მნიშვნელობა. 112 უნაყოფო ქალი განაწილდა 3 ასაკობრივ ჯგუფში: I ჯგუფი <35წ (n=39); II ჯგუფი 30-40წ (n =31); III ჯგუფი >40 წ (n =42). ამჰ, ფმჰ და აფრ განისაზღვრა მენსტრუაციული ციკლის მე-2-3 დღეს.

41 ქალში სხვადასხვა რეპროდუქციული პათოლოგიით ამჰ-ს მანევრებლების განსაზღვრით დადგინდა, რომ გონადების დისგენეზების და ორტესტიკულური დარღვევების შემთხვევაში ამჰ მანევრებლები იყო მინიმალური. საკვერცხეების პირველადი უკმარისობის შემთხვევაში დაფიქსირდა ამჰ კრიტიკულად დაბალი მანევრებლები. ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმის და ჰიპერპროლაქტინემიის სინდრომის დროს ამჰ მანევრებლები იყო ნორმის ფარგლებში. საკვერცხეების პოლიკისტოზის შემთხვევებში ამჰ მანევრებლები 2-ჯერ და მეტად აღემატებოდა ნორმის მანევრებლებს. 112 უნაყოფო ქალში ჩატარდა კორელაციური ანალიზი ოვარიული რეზერვის ტესტებს შორის. მთლიან საკვლევ ჯგუფში ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა რომ ასაკი უარყოფითად კორელირებს ამჰ-თან

($r=-0.67$, $p=0.000$) და აფრ-თან ($r=-0.55$, $p=0.000$), ხოლო დადებითად - ფმჰ-თან ($r=0.38$, $p=0.000$). ამჰ უარყოფითად კორელირებს ფმჰ-თან ($r=-0.48$, $p=0.000$) და დადებითად - აფრ-თან ($r=0.71$, $p=0.000$). ფმჰ-სა და აფრ-ს შორის ზომიერი უარყოფითი კავშირია ($r=-0.41$, $p=0.000$). კორელაციური ანალიზი ჩატარდა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში. აღმოჩნდა, რომ ამჰ და აფრ სამივე ასაკობრივ ჯგუფში დადებითად კორელირებს სტატისტიკურად მაღალი სარწმუნოებით ($r=0.57$, $p<0.0001$; $r=0.69$, $p<0.0001$; $r=0.47$, $p<0.002$ შესაბამისად). ფმჰ და ამჰ შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია აღმოჩნდა მხოლოდ I და II ასაკობრივ ჯგუფებში ($r=-0.41$, $p<0.02$; $r=-0.55$, $p<0.0001$, შესაბამისად). ფმჰ და აფრ უარყოფითად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს მხოლოდ III ასაკობრივ ჯგუფში ($r=-0.42$, $p<0.006$); ასევე, ასაკი და აფრ უარყოფითად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს მხოლოდ I ასაკობრივ ჯგუფში ($r=-0.35$, $p<0.03$).

ამრიგად, დღეს არსებული ოვარიული რეზერვის ტესტებიდან ამჰ შესაძლოა მივიჩნიოთ უფრო სარწმუნოდ, ვიდრე ფმჰ, ვინაიდან ამჰ-ს და აფრ-ს შორის გამოვლინდა მჭიდრო დადებითი კორელაცია, ამჰ-ის და აფრ-ის კომბინირებულმა განსაზღვრამ შესაძლოა გააუმჯობესოს ოვარიული რეზერვის შეფასების ხარისხი; ასევე, ამჰ-ს განსაზღვრას შესაძლოა ჰქონდეს დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა სხვადასხვა რეპროდუქციული პათოლოგიის დროს.

THE PREVALENCE OF DENTAL CARIES AMONG ADULT POPULATION OF DIFFERENT REGIONS OF GEORGIA

Tsitaisvili L., Margvelashvili M., Kalandadze M., Margvelasvili V.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Caries is the most prevalent among dental diseases. Bacteria has the substantial role in its occurrence and development, though the disease is multifactorial in its origin and there are a lot of local and common risk factors having influence on its development.

There are various risk factors having impact on caries development: dietary patterns(excessive sugar consumption), saliva quality and quantity changes (saliva reduction or dry mouth), various common diseases and

conditions that reduce resistance of tooth hard tissues, genetic susceptibility, low content of fluoride in drinking water, radiation, cigarette consumption, poor or inadequate oral hygiene (plaque and tartar existence, bad orthodontic and prosthetic constructions (crowns, bridges, brackets)).

Although it rarely leads to dramatic medical states as some other diseases, tooth decay may be a cause of many disorders in the body [10].

Due to carious destruction of tooth structure chewing ability is reduced, for it can cause pain. Insufficiently chewed food can cause disturbances in the gastrointestinal system and over time can create irreversible changes in the mucosa of the stomach and intestines. Sharp edges of damaged teeth due to caries lesions irritate oral soft tissues and encourages the development of various diseases, such as gingivitis, glossitis, stomatitis and even precancerous lesion. Progression of caries to the pulp can cause osteomyelitis, osteitis, various forms of abscess, phlegmon, acute and chronic lymphadenitis and sepsis, also secondary disease of the skin, eyes, heart, lungs, kidneys and the joints [9].

The prevalence of dental caries among adults is high throughout the World [15]. A greater severity of dental caries may be associated with social, economic and individual factors [16], such as oral hygiene practice, dietary habits, life style and the use of oral health services.

The socioeconomic status has been considered as a decisive factor in caries risk assessment studies [8,11,17].

Several studies revealed that there is a gradient between socio-economic status and oral diseases, the lower the social status the worse the individual's oral health [6,8,12].

Oral diseases represent the most important public health problem in the world due to their high prevalence and intensity [15]. There is an inequality between health care and oral diseases in Europe and North America [7,13]. The prevalence and intensity varies not only in different parts of the world but even within different regions of a country. According to WHO in most industrialized countries and in several parts of South America high values of mean DMFT scores (decayed, missing and filled teeth amount) are noticed >13.9 whilst in developing countries of Asia and Africa caries prevalence is lower. In several industrialized Western countries, oral health care available to the population, comprises preventive and curative procedures and is based on either private or public systems. Though people in deprived communities, certain ethnic minorities, homebound or disabled individuals and older people are not sufficiently insured by oral healthcare [15]. Many developing countries have a shortage of oral health personnel, services are mostly offered from regional or central hospitals of urban centers and little importance is given to prevention or restoration. The lot of dentists in Africa is found to be 1:150000 whilst 1:2000 - in industrialized countries [15]. In many developing countries, access to oral health services is limited and teeth are often left untreated or are extracted because of pain or discomfort, deprived living conditions and poor personal income [15]. Tooth loss and impaired oral function is therefore expected to grow in a public health problem in many developing countries.

Georgia being on the 96th place by Human Development Index (HDI), has about 4.4 million people, 52% of which live in urban areas [2].

Multifactorial dental diseases still remain actual and severe problem in Georgia. Exactly inadequate socio-economic status defines the less accessibility of dental care for the population of Georgia, compared with many European countries. People are enrolled in private, corporate or state insurance schemes. But the state is unable to provide thorough insurance of the whole population, therefore the most people carry out out-of-pocket payments, or can't afford dental service due to low financial income. Unsatisfactory social conditions reduce frequency of patients' visits to dentists, possibility of having oral debridement that worsens the oral hygiene and creates favorable conditions for occurrence and development of caries and periodontal diseases. Meanwhile, other risk factors are added: climate- geographical diversity, genetic susceptibility and structural imperfection of tooth and periodontal tissues, common diseases and conditions of human organism leading to deterioration of immune system functioning, that influence negatively on treatment and prevention of common diseases. The significant role of socio-behavioral and environmental factors in oral and common health is evident in an extensive number of epidemiological surveys - the low educational background of health care of the population, knowledge of importance and need of dental service and its role in public common health, unhealthy lifestyles (tobacco, drugs and excessive alcohol consumption), the quantity and quality of dietary patterns (high sugar content diets), the attitude towards oral hygiene skills - all this affects the prevalence of dental diseases.

Georgia is distinguished by diversity of climate. There are all types of it regardless the relatively small territory of the country - the specificity and variability of the terrain in the country causes the climate diversity. Many of the ridges and raisings represent climate regions borders at the same time. Basically, the territory of Georgia in this sense, can be divided into three main areas: 1. Caucasian Mountain (2000 m - above sea level) - a mild climate; 2. Kolkhi lowland (west part) with its surrounding mountains - the humid subtropical climate; 3. East Georgia - dry continental climate. It is known that the terrain and climate differences essentially affect the rest of the geographical components (soil, flora and fauna) [3] and this way contribute in diversity of bioelements content in food and water in different regions of the country.

Various climate-geographical conditions have influence on development of common diseases and their distribution peculiarities. A lot of studies in Georgia confirm the

different distribution of various common chronic diseases and disorders that was substantial to be taken into account when evaluating the stomatological status in regions of Georgia.

It is famous fact that there is some correlation between goitre and dental caries. Georgia represents the endemic area and despite the effective preventive measures of iodine deficiency goitre still remains the serious problem and rather prevalent among population of Georgia. That can be determined by different factors having influence on its occurrence and mainly by non- balanced diet, resulting in deficiency of proteins, fat, carbohydrates, vitamins and microelements substantial for thyroid gland functioning [1].

According to NCDC(National Center for Diseases Control and Public Health) data of 2012 the goitre in Georgia shows different distribution, its prevalence is high in Guria, Shida Kartli, Samegrelo-Zemchkhvta, Imereti, Abkhazeti and is less seen in Kakheti, Mtskheta-Mtianeti, Kvemo Kartli [2].

Existence of high epidemiological data and their neglect will create a lot of medical, social, economical problems for Georgian population by having complications and negative effects on human organism, [5] therefore the determination and evaluation of these variables is an actual matter, for there are not epidemiological surveys and data of oral diseases in Georgia since 1990.

The aim of the study was to determine the prevalence and intensity of dental caries in the adult population of Georgia according to their regional distribution.

Material and methods. Adults of 9 regions of Georgia and the capital, men and women, rural and urban residents were investigated. The epidemiological survey was conducted on 2370 adults (1289 female and 1081 men) aged 20-65+ (according to the recommendations of the WHO for teeth and periodontal status and dental morbidity assessment).

The assessment of dental status and oral hygiene was based on WHO's recommendation (WHO, 1997 "Oral Health Assessment Form").

Examination was done under good natural light using a mouth mirror and a dental probe.

Self-administered questionnaires comprised questions for revealing the following risk-factors: social status and income of the family, existence of common diseases, people's attitude towards oral hygiene (tooth brushing, using dental floss) and accessibility of dental service, sugar consumption rate, tobacco use, consumption of dairy products.

The study was provided by WHO-selection method:

pathfinder survey [14]. It is stratified - cluster sampling technique. Geographic sampling is a kind of sampling method where clusters consist of geographical units. Clusters inside were stratified. Homogeneous groups - the strata were formed based on the variables reasonable for the study: index age groups derived by WHO, age groups interesting for the research and gender.

The country was divided into 6 strata comprising 9 regions and the capital. There were 52 sampling sites (6 in Tbilisi and 46 in regions) comprising 12 cities and towns and 22 villages. Sample size within each stratum at each stage of selection was calculated taking into account the proportion of the population in the particular stratum in order to form an equal probability sample. The total sample size was 2370.

According to WHO's recommendations, the number of the subjects for each age group was 25-50 based on caries severity, but cause the preliminary pilot study has revealed the high caries prevalence, a standard size of sampling - 40 -50 persons was taken for the selection of each age group: in 4 age group 160 -200 people respectively for each cluster. The volume of the stratum within cluster is generally defined by percentage of the elements included. The bigger the strata the more influence it has on the formation of average values of the parameters of general population. Consequently, more volume of it should be submitted in sampling [4]. According to demographic data of Georgia [2], the interesting for study elements are disproportionately represented in general population, therefore based on their percentage distribution and proportionality within strata the volume (number) of elements for each stratum were chosen.

SPSS version 21.0 was used for data analysis, to calculate the caries prevalence, intensity, severity based on DMFT, DMFS (decayed, missing, filled surfaces) indices (provided by WHO) and D (decayed teeth), F (filled teeth), M (missing teeth) indicators according to regions of Georgia [14].

Results and their discussion. A total of 2370 adult people underwent oral examinations 1289 women and 1081 men. Regions were compared by DMFT, DMFS indices and D, F, M indicators.

Kruskal - Wallis test was used to compare the groups allocated by regions, which showed that each group is statistically reliably different from all the others by all variables ($p=0.000$), Table 1.

As for caries prevalence according to regions it showed the following distribution. Data are statistically reliable ($p=0.01$), Table 2.

Table 1. Distribution of target variables by regions

regions (M±SD)	Variables				
	DMFT	DMFS	D	M	F
Tbilisi (n=385)	11.64±7.8	13.26±40.35	2.41±2.7	4.52±6.54	2.28±2.09
Mtskheta (n=161)	13.26±5.97	43.72±30.27	4.26±3.51	4.07±4.1	2.62±3.05
Guria (n=170)	12.79±8.92	48.98±43.53	2.35±2.83	5.49±7.42	1.86±2.71
Samckhe-Javakheti (n=191)	12.62±8.44	45.38±41.8	3.52±3.51	5.31±6.97	1.24±1.97
Shida Qartli (n=210)	12.03±7.22	42.49±36.16	2.69±2.98	4.90±6.39	2.39±2.8
Achara (n=230)	12.23±7.89	46.53±40.55	2.32±2.91	5.32±6.73	1.76±2.43
Kakheti (n=230)	9.86±7.02	36.00±34.57	2.77±2.86	3.00±4.01	1.68±2.32
Samegrelo (n=252)	10.54±7.95	38.81±40.21	2.56±2.67	4.15±6.12	1.20±1.77
Qvemo Qartli (n=250)	10.96±7.07	40.97±34.73	2.57±2.97	4.96±5.6	1.60±2.38
Imereti (n=291)	10.79±7.63	41.96±37.63	3.05±3.1	3.42±4.21	.67±1.39

Table 2. Caries prevalence by regions

Regions																			Total		
Tbilisi		Mtskheta-Mtianeti		Guria		Samtkhe-Javakheti		Shida Qartli		Achara		Kakheti		Samegrelo		Qvemo qartli		Imereti		Total	
freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%	freq.	%
11	2.6	0	0	6	3.5	0	0	1	0.5	3	1.3	4	1.7	0	0	2	0.8	5	1.7	32	1.4
374	97.4	161	100	164	96.5	191	100	209	99.5	227	98.7	226	98.3	252	100	248	99.2	286	98.3	2338	
385		161		170		191		210		230		230		252		250		291		2370	

$\chi^2=19.581, p=.01$

Caries prevalence in regions of Georgia revealed the following values of the variable: Tbilisi - 97%, Mtskheta-Mtianeti - 100%, Guria - 96.5%, Samckhe-Javakheti - 100%, Shida Qartli - 99.5%, Achara - 98.7%, Kakheti - 98.3%, Samegrelo - 100%, Qvemo Qartli - 99.2%, Imereti - 98.3%.

As the statistically reliable data showed the highest intensity and severity of dental caries was seen in Mtskheta-Mtianeti - 13.26±5.97, Guria - 12.79±8.92, Samckhe-Javakheti - 12.62±8.44, Shida Qartli - 12.03±7.22 and Achara - 12.23±7.89 regions, with relatively lower values in Tbilisi - 11.64±7.8, Qvemo Qartli - 10.96±7.07, Imereti - 10.79±7.63, Samegrelo - 10.54±7.95 and Kakheti - 9.86±7.02.

The values of DT (mean number of decayed teeth) variable were in the following way distributed: Tbilisi - 2.41±2.7, Mtskheta-Mtianeti - 4.26±3.51, Guria - 2.35±2.83, Samtskhe-Javakheti - 3.52±3.51, Shida Qartli - 2.69±2.98, Achara - 2.32±2.91, Kakheti - 2.77±2.86, Samegrelo - 2.56±2.67, Qvemo Qartli - 2.57±2.97, Imereti - 3.05±3.1. It was seen as the highest in Mtskheta - 4.26±3.51, Samckhe-Javakheti - 3.52±3.51 and Imereti - 3.05±3.1.

There was no essential difference by the values of MT (mean number of missing teeth) variable in different regions of Georgia: Tbilisi - 4.52±6.54, Mtskheta-Mtianeti - 4.07±4.1,

Guria - 5.49±7.42, Samckhe-Javakheti - 5.31±6.97, Shida Qartli - 4.90±6.39, Achara - 5.32±6.73, Kakheti - 3.00±4.01 Samegrelo - 4.15±6.12, Qvemo Qartli - 4.96±5.6, Imereti - 3.42±4.21, but several regions were allocated by relatively high MT variable - Guria - 5.49±7.42, Samckhe-Javakheti - 5.31±6.97 and Achara - 5.32±6.73.

The value of mean filled teeth (FT) was noted to be higher in Mtskheta 2.62±3.05, Shida Qartli - 2.39±2.8 and Tbilisi - 2.28±2.09 compared with the other investigated regions: Guria - 1.86±2.71, Samtskhe-Javakheti - 1.24±1.97, Achara - 1.76±2.43, Kakheti - 1.68±2.32, Samegrelo - 1.20±1.77, Qvemo-Qartli - 1.60±2.38, whilst the lowest value of the variable was seen in Imereti - 0.67±1.39.

Being endemic areas of goitre can be one of the main reasons and risk factors of caries occurrence and prevalence in Guria, Shida Qartli, Samckhe-Javakheti, Imereti, Achara, though according to received data DT was higher in Mtskheta, Samckhe-Javakheti and Imereti, other regions didn't very much differ by this variable. This can be related to other risk -factors contributing - the attitude of population towards oral hygiene skills as well as acceptability of dental service. 50.3% of Mtskheta population named the lack of money as the main reason of less dental service, whilst 30.2% did not consider the regular dental care important if there was no need, 98.8% visited dentist in case of pain or

discomfort, 64.4% brushed teeth twice a day, 26.7% once a day, 2.55% didn't brush their teeth at all and only 8.7% used dental floss.

So, the unsatisfactory family income plays the substantial role in caries prevalence in Mtskheta-Mtianeti population for people can't not afford themselves take regular care of their teeth and visit a dentist only in case of pain or serious discomfort, though lack of knowledge and information about hygiene skills and means is also important.

78% of Imereti population did not visit a dentist during the last year. 97.6% considered the pain and discomfort as a main reason of referral to dental care centers and 36.6% thought dental visit needless until any dental problem had been occurred. 55.3% noted the low income as the main factor for less dental service, though behavioral factors, mainly lack of hygiene skills turned out to be also essential in caries experience in Imereti population for 37.8% of them brushed teeth regularly twice, whilst 55.7% cleaned their teeth only once a day; 5.2% didn't brushed teeth at all and 96.6% of them didn't use or even didn't know the importance or existence of dental floss as a hygienic mean.

As for Samckhe-Javakheti population 79.6% of investigated people didn't take any dental service during the last year. 100% of them visited dentist in case of severe pain or discomfort and 49.7% named the lack of money as the decisive factor of less dental service, 35.6% didn't think of dentist until pain or discomfort had been appeared and 12% had fear against dental procedures, 34.6% brushed teeth twice a day; 54.5% once a day; 7.9% didn't brush their teeth at all and only 0.5% used or knew about the dental floss.

The data received gave the opportunity to assume that caries occurrence and high scores of DT in Samtskhe-Javakheti population must be not only caused by unsatisfactory oral hygiene and lack of money but also by the lack of information and low medical educational background.

Mean number of missing teeth was relatively high in Guria - 5.49 ± 7.42 , Achara - 5.32 ± 6.73 and Samtskhe-Javakheti - 5.31 ± 6.97 . 92.9% of Guria population, 100% in Samtskhe-Javakheti and 93.9% in Achara visited dentist only in case of discomfort and pain and most of them didn't visit a dentist at all during the last year (in Guria - 52.4%, in Samtskhe-Javakheti - 79.6%, in Achara - 66.5%).

Lack of money as the reason of less dental service acceptability was noted only by 34.2% of population in Guria, 49.7% of population in Samtskhe-Javakheti and by 35.2% in Achara, whilst 47.5% in Guria considered the visit to a dentist useless if they had no need, so did the 35.6% of Samtskhe-Javakheti population and 45.4% in Achara. 57.6% of Guria population brushed their teeth twice and

28.2% once a day; 3.5% did not use a tooth brush and toothpaste at all and 8.2% used a dental floss. In Samtskh-Javakheti the following indicators were seen: tooth brushing rate as twice a day was noted by 34.6% of population, as once a day in 54.5%, whilst 7.9% didn't brush teeth at all and floss was used by 0.5% of population. As for Achara tooth-brushing rate was seen to be twice a day in 48.3% of population, once a day in 37.4%; 7.8% ignored tooth brushing whilst using dental floss was indicated by 6.5% of Achara population.

According to these data we can conclude that relatively high MT in Guria and Achara is related more to behavioral factors and particularly to low medical educational level in preventive measures, to the postponed dental service leading to tooth destruction to such extent that can't be restored causing eventual tooth loss, whilst low financial income contributes in caries occurrence in Samtskhe-Javakheti population as well as not very positive attitude towards oral hygiene. Lack of money encourages people to have painful teeth extracted rather than having them restored leading to high MT indicators.

The mean number of filled teeth was the highest in Shida Qartli - 2.39 ± 2.8 , in Tbilisi - 2.28 ± 2.09 and Mtskheta-Mtianeti - 2.62 ± 3.05 , with dental service acceptability in the last year by 52.9% of population in Shida Qartli 44.2% - in Tbilisi and 41.6% - in Mtskheta. 94.3% of Tbilisi population, 98.8% - in Mtskheta and 88.6% of them in Shida Qartli received dental service in case of pain and discomfort. 30.5% of Tbilisi and 27.5% of Shida Qartli population related postponed dental care to lack of money and though the 50.3% in Mtskheta-Mtianeti named this reason to be leading in their less dental visit rate, 64.6% of them took care of teeth by brushing them regularly twice a day and 8.7% used a dental floss.

Regular tooth brushing rate as twice a day were seen in 60.0% of population in Tbilisi and 51.4% in Shida Qartli. 31.2% of Tbilisi and 37.1% of Shida Qartli population brushed teeth once a day and 29.0% in Tbilisi and 15.5% in Shida Qartli used dental floss regularly.

From the data we can assume that definitely this positive attitude towards hygiene skills and dental care defines the relatively high value of mean number of filled teeth in Tbilisi, Mtskheta and Shida Qartli in spite of high values of DMFT and DMFS in these regions.

In summary behavioral factors (unsatisfactory oral hygiene and less acceptability of dental service due to low medical educational background) play substantial role in occurrence and prevalence of dental caries among adult population of Georgia, though low family income must be a considerable factor leading to postponed dental service and eventual tooth loss.

Conclusion:

Reliable statistical data obtained allowed us to conclude that in spite of small differences in caries prevalence in different regions of Georgia dental caries is very widespread throughout the country (96-100%). So, it represents a major problem in Georgia and needs serious attention and caring out preventive measures to enhance peoples' referral to dental service and increase medical educational background of the population.

REFERENCES

1. ნ. გარუჩავა. ენდემური ჩიყვის განვითარების თავისებურებები საქართველოში და ზოგიერთი მიკროელემენტის გავლენა ავადობის ფორმირებაზე. დის. მედ. მეცნ. კანდ. 14.00.30. თბ., 2006; 82-102.
2. ჯანმრთელობის დაცვა. სტატისტიკური ცნობარი 2011, 2012. www.ncdc.ge
3. დ. მუსხელიშვილი, ო. ჯაფარიძე, გ. მელიქიშვილი, ა. ავაქიძე, მ. ლორთქიფანიძე, რ. მეტრეველი, მ. სამსონაძე, ნ. ასათიანი, გ. ჯამბურია, გ. ოთხმეზური, მ. ნათმელაძე, ალ. ბენდიანიშვილი, ალ. დაუშვილი. საქართველოს ისტორია. ტომი 1 - უძველესი დროიდან ქრისტიანობის მიღებამდე. თბ.: 2004.
4. ნ. დურგლიშვილი. სოციოლოგიურ მონაცემთა ანალიზი. სოციალურ მეცნიერებათა ცენტრი. თბ.: 2006; 18-20.
5. მ. კალანდაძე. სტომატოლოგიურ დაავადებათა სისშირე და რისკ-ფაქტორების თავისებურებები-ენდემური ჩიყვით დაავადებულ ბავშვებში. დის. მედ. მეცნ. კანდ. 14.00.21. თბ.: 2003; 4.
6. Celeste RK, Nadanovsky P, Fritzell J. Trends in socioeconomic disparities in the utilization of dental care in Brazil and Sweden. *Scand J Public Health* 2011; 39(6):640-648.
7. Cunha-Cruz J, Hujuel PP, Nadanovsky P. Secular trends in socio-economic disparities in edentulism: USA, 1972-2001. *J Dent Res* 2007; 86(2):131-136.
8. Denise MP, Spolidorio José F, Höfling Daniella, Moreira Janaina A, Rodrigues de O, Marcelo FG, Boriollo Edvaldo AR Rosa. Dental caries status in deciduous and permanent dentition of Brazilian children aged 6-8 years with a socioeconomic base. *Braz J Oral Sci.* January/March 2003.
9. Emsudina Deljo, Semra Cavaljuga and Belma Meskovic. Prevalence of dental caries in the Municipality Goradze Mater Sociomed. 2013; 25(3): 163-166.
10. Hallostén AL, Poulsen S, Koch G. Ured Koch G, Poulsen S. U: Pedodonticja – klinički pristup. Zagreb: Naklada "Slap"; 2005. Pedodontska oralna skrb - osvrti; 15-20.
11. Hobdell MH, Oliveira ER, Bautista R, Myburgh NG, Laloo R, Narendran S, Johnson W, et al. Oral diseases and socio-economic status (SES) *British Dental Journal* 2003; 194(2).

12. Holst D. Oral health equality during 30 years in Norway. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(4):326-334.
13. Mackenbach JP, Kunst AE, Cavelaars AE, Groenhof F, Geurts JJ: Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *Lancet* 1997; 349(9066):1655-1659.
14. Oral health surveys basic methods. 4th ed. World Health Organization Geneva: 1997; 5-21.
15. Petersen P.E. The World Oral Health Report 2003: Continuous improvement of oral health in the 21st century. The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2003;31(Suppl.1):3-24.
16. Petersen P.E. Sociobehavioural risk factors in dental caries. International perspectives. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2005; 33: 274-279.
17. Sogi GM, Bhaskar DJ. Dental caries and Oral Hygiene Status of school children in Davangere related to their Socio - Economic levels: An Epidemiological study. *J Indian Soc Pedo Prev Dent.* December 2002;20(4):152-57.

SUMMARY

THE PREVALENCE OF DENTAL CARIES AMONG ADULT POPULATION OF DIFFERENT REGIONS OF GEORGIA

Tsitaisvili L., Margvelashvili M., Kalandadze M., Margvelasvili V.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The aim of the study was to determine the prevalence and intensity of dental caries in adult population of Georgia according to their regional distribution.

The survey was carried out by pathfinder survey, based on cluster- stratified method derived by WHO. 2370 adults including 1289 women and 1081 men distributed in 4 age groups: I - 20-34 years, II - 35-44, III - 45-64, IV - 65+ years, the residents of the city, town and village in 9 regions of Georgia and the capital Tbilisi were examined.

The assessment of dental status and oral hygiene was based on WHO-'s recommendation. (WHO 1997 'Oral Health Assessment Form') Examination was done under good natural light using a mouth mirror and an explorer.

Questionnaires comprised questions for revealing the following risk-factors: social status and family income, existence of common diseases, people's attitude towards oral hygiene (tooth brushing, using dental floss) accessibility and acceptability of dental service, sugar consumption rate, tobacco use, consumption of dairy products.

The study revealed the high prevalence of dental caries in Georgia's adult population (96-100%) Caries intensity and severity was seen as the highest in Mtskheta- Mtianeti - 13.26 ± 5.97 , Guria - 12.79 ± 8.92 , Samtskhe-Javakheti - 12.62 ± 8.44 , Shida Kartli - 12.03 ± 7.22 and Achara - 12.23 ± 7.89 regions, relatively lower in Tbilisi - 11.64 ± 7.8 ; Qvemo Kartli - 10.96 ± 7.07 ; Imereti - 10.79 ± 7.63 Samegrelo - 10.54 ± 7.95 and in Kakheti - 9.86 ± 7.02 . By the mean number of caries decayed teeth Mckheta-Mtianeti - 4.26 ± 3.51 , Samckhe-Javakheti - 3.52 ± 3.51 and Imereti - 3.05 ± 3.1 were distinguished. The mean number of caries missing teeth was noted to be highest in Guria - 5.49 ± 7.42 , Samckhe-Javakheti - 5.31 ± 6.97 and Achara - 5.32 ± 6.73 . Mckheta-Mtianeti - 2.62 ± 3.05 , Shida Kartli - 2.39 ± 2.8 and Tbilisi - 2.28 ± 2.09 were the leading regions by the mean number of filled teeth, the lowest value of filled teeth variable was seen in Imereti - 0.67 ± 1.39 .

In summary behavioral factors (unsatisfactory oral hygiene and less acceptability of dental service due to low medical educational background) play substantial role in occurrence and prevalence of dental caries among adult population of Georgia in all regions, though the financial problem seems to be a considerable contributor in caries prevalence.

Reliable statistical data obtained in the study allowed to conclude that in spite of small differences in prevalence in different regions of Georgia dental caries is very widespread throughout the country (96-100%). It represents a major problem in Georgia and needs serious attention and preventive measures to be carried out to enhance peoples' referral to dental service and improve medical educational background of the population.

Keywords: epidemiology, risk-factors, caries, prevalence, DMFT, DMFS indices.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСРАНЕННОСТЬ КАРИЕСА ЗУБОВ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ ПО РЕГИОНАМ

Цитаишвили Л.Г., Маргвелашвили М.В., Каландадзе М.Н., Маргвелашвили В.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью данного исследования явилось изучение заболеваемости кариесом зубов среди взрослого населения Грузии и сравнение интенсивности встречаемости кариеса в различных регионах.

Исследование проводилось кластерно-стратифицированным методом (Pathfinder Survey), разработанным и предло-

женным Всемирной Организацией Здравоохранения. Наблюдались 2370 лиц (1081 мужчина и 1289 женщин), которые были распределены в 4 возрастные группы: I - 20-34 года, II - 35-44, III - 45-64 и IV - старше 65 лет. Исследование проводилось среди городских и сельских жителей 9 регионов Грузии и г. Тбилиси.

Оценка стоматологического статуса и гигиены полости рта проводилась согласно рекомендациям ВОЗ; осмотр полости рта - посредством стоматологического зеркала и зонда при естественных условиях освещения.

Реципиентам были розданы специальные анкеты с вопросами о социальном статусе и доходе семьи, перенесенных заболеваниях, соблюдении гигиены полости рта, частоте посещения стоматолога, употреблении табака, сахара, молочных продуктов.

Исследование выявило высокую (96-100%) распространенность кариеса зубов среди взрослого населения Грузии. Особенно высокие показатели распространенности кариеса отмечались в Мцхета-Мтианети - $13,26 \pm 5,97$; Гурии - $12,79 \pm 8,92$; Самцхе-Джавахети - $12,62 \pm 8,44$; Шида Картли - $12,03 \pm 7,22$ и Аджарии - $12,23 \pm 7,89$. Относительно более низкие показатели зафиксированы в Тбилиси - $11,64 \pm 7,8$; Квемо-Картли - $10,96 \pm 7,07$; Имерети - $10,79 \pm 7,63$, Самегрело - $10,54 \pm 7,95$ и Кахети - $9,86 \pm 7,02$, в Мцхета-Мтианети - $4,26 \pm 3,51$, Самцхе-Джавахети - $3,52 \pm 3,51$ и Имерети - $3,05 \pm 3,1$ отмечены высокие показатели среднего числа поврежденных кариесом зубов. Высокое среднее число отсутствующих по причине кариеса зубов отмечено в Гурии - $5,49 \pm 7,42$, Самцхе-Джавахети - $5,31 \pm 6,97$ и Аджаре - $5,32 \pm 6,73$. Мцхета-Мтианети - $2,62 \pm 3,05$, Шида Картли - $2,39 \pm 2,8$ и Тбилиси - $2,28 \pm 2,09$ являются ведущими регионами по показателю среднего числа запломбированных зубов, а самый низкий показатель зафиксирован в Имерети - $0,67 \pm 1,39$.

Неудовлетворительная гигиена полости рта и низкий уровень медицинского образования обследованных лиц играют значимую роль в распространенности кариеса среди взрослого населения Грузии, хотя немаловажную роль играют и финансовые проблемы.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что, несмотря на незначительные различия в показателях распространенности кариеса среди взрослого населения Грузии. Показатель одинаково высокий (96-100%) во всех регионах и по сей день является актуальной проблемой, требует серьезного внимания и проведения стоматологических профилактических мер для улучшения уровня медицинского и стоматологического образования, повышения посещаемости населением стоматологических клиник.

რეზიუმე

კარიესის გავრცელება საქართველოს რეგიონების ზრდასრულ მოსახლეობაში

ლ. წიტიანიშვილი, მ. მარგველაშვილი, მ. კალანდაძე,
ვ. მარგველაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოს სხვადასხვა რეგიონებში ზრდასრულ მოსახლეობაში კბილის კარიესის დაავადების და მისი გავრცელების შესწავლა.

კვლევა განხორციელდა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული სტრატეგიული-კლასტერული შერჩევის მეთოდით (Pathfinder Survey). გამოკვლეულია 2370 ქალაქის და სოფლის მაცხოვრებლები საქართველოს 9 რეგიონში და თბილისში (1289 ქალი და 1081 მამაკაცი), რომლებიც განაწილებული იყო 4 ასაკობრივ ჯგუფში: I ჯგუფი - 20-34 წელი, II - 35-44, III - 45-64 და IV - 65 წელზე ზევით.

ჯანმო-ს რეკომენდაციების გათვალისწინებით მოხდა სტომატოლოგიური სტატუსის და პირის ღრუს ჰიგიენური მდგომარეობის შეფასება; პირის ღრუს დათვალიერება წარმოებდა სტომატოლოგი-

ური სარკის და ზონდის საშუალებით ბუნებრივი განათების პირობებში.

სხვადასხვა რისკ-ფაქტორის შეფასება განხორციელდა ავტორების მიერ შედგენილი კითხვარის საშუალებით, რომელიც შეიცავდა კითხვებს სოციალური სტატუსის, ოჯახის მატერიალური შემოსავლის, ზოგადი დაავადებების, პირის ღრუს ჰიგიენის მიმართ ადამიანთა დამოკიდებულების, სტომატოლოგიური მომსახურების ხელმისაწვდომობის, თამბაქოს მოხმარების, ასევე, კვებითი ფაქტორების შესახებ (ნახშირწყლების, რძის პროდუქტების მიღება).

ავტორების მიერ დადგენილია, რომ პირის ღრუს არადამაკმაყოფილებელი ჰიგიენა და ადამიანთა დაბალი სამედიცინო განათლების დონე არსებით როლს ასრულებს კბილის კარიესის გავრცელებაში საქართველოს ზრდასრულ მოსახლეობაში, ასევე მნიშვნელოვანია ფინანსური ფაქტორი. მიღებული სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების საფუძველზე დადგენილია, რომ საქართველოს სხვადასხვა რეგიონში, მცირე განსხვავებით კარიესის გავრცელების მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია, მწვავე პრობლემას წარმოადგენს და საჭიროებს პრევენციული ღონისძიებების გატარებას, მათ შორის, სტომატოლოგიური მომსახურების მისაღებად მოსახლეობის მიმართვიანობის გაზრდას, სამედიცინო და სტომატოლოგიური განათლების დონის ამაღლებას.

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

Чипашвили Н.Ш., Бешкенадзе Е.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии;
Стоматологическая клиника и Учебно-научный центр «Унидент», Грузия

Знание клиницистом анатомических особенностей полости зуба, корней и корневых каналов, возможных вариаций их строения, тщательная подготовка полости эндодонтического доступа являются определяющими в успехе эндодонтического лечения [1,3,5,8]. Часто недостаточное знания морфологических типов системы каналов корней и их анатомических вариаций становится причиной осложнения эндодонтического лечения

[4,5,7,18]. В настоящее время основные отличительные признаки всех групп зубов определены, однако, статистические показатели не представляют собой универсального критерия, так как антропометрические показатели корней и каналов варьируют в зависимости от этнической принадлежности и географической среды [18]. Предметом особого интереса являются верхние моляры ввиду свойственной им сложной системы ка-

налов их корней. По данным исследований различных авторов, у медиально-щечного корня верхнего первого моляра в 50% случаев встречается два канала [3,7,9]. В своём исследовании F. Pineda и Y. Kuttler [16] описали 60,7% случаев наличия у медиально-щечного корня дополнительного канала, J. Resoga [14,15] при проведении такого же типа лабораторного исследования выявил наличие дополнительного четвертого канала только в 25% случаев; W. Hess в 1925 году описал 53,6% случаев наличия четвертого (MB-2) канала [10]. В медицинской литературе встречается и другая анатомическая картина: A. Martinez-Berna и P. Ruiz-Badanelli [13] описали три случая наличия у корней верхних первых моляров 6 каналов - 3 медиальных, 2 дистальных и 1 небного). A. Favieri et al. [9] так же описали подобные случаи и связанные с ними сложности лечения. В дистальном корне два канала встречаются редко – в 3,6% случаев у верхних моляров. Christie et al. [7] представили вариации каналов небного корня у верхних первых моляров и описали принципы эндодонтического лечения в случае наличия двух небных корней.

Ранее нами изучены особенности отдельных групп корневой системы зубов у этнических грузин [1,6].

В настоящее время технический прогресс облегчает выявление анатомических вариаций и особенностей. Использование системы компьютерной томографии и микроскопа в эндодонтологии стало неотъемлемой фундаментальной частью стоматологической практики. Компьютерная томография костей челюсти на конусно-лучевом компьютерном томографе (КЛКТ=СВСТ) характеризуется малой дозой облучения и даёт возможность получить детальную информацию о зубах и окружающих их тканях, трёхмерное изображение челюстей и зубов (3D) [2,3,11]. У врача появляется возможность осмотреть и точно оценить особенности строения зуба, корней и каналов. Томография позволяет получить послойное изображение объекта (в данном случае зуба), что даёт возможность выявить наличие дополнительных каналов с атипичной анатомией. Благодаря хорошей визуализации возможно оценить состояние кончика корня, его поломки, резорбции участка. Посредством КЛКТ осуществляется контроль анатомо-морфологических особенностей верхнего первого моляра.

Цель исследования – определение анатомических особенностей первых моляров верхней челюсти у населения Грузии.

Материал и методы. Исследование проведено на базе департамента одонтологии Тбилисского государственного медицинского университета, Стоматологической клиники и учебно-исследовательского центра «Унидент». Материал исследования был разделён на три группы: экспериментальная (ex vivo) группа (экстрагированные зубы - 156), группа клинически леченых

243 зуба (in vivo) и контрольная группа - 41 зуб. Всего изучено 440 зубов. Контроль оценки осуществляли в трёх группах на конусно-лучевом компьютерном томографе.

Экспериментальное исследование

Первая группа. Материал для исследования был собран почти во всех районах Грузии. После экстракции согласно рекомендациям зубы промывались, в целях дегидратации помещались в 95% спирт. После транспортировки зубы очищались кюретажем. Верхние первые моляры экстрагировались по различным показаниям – травма, воспалительный процесс, фрактура кости. Более здоровые зубы препарировались и после коронарной трепанации погружались на 24 часа в 5% раствор гипохлорида натрия. Затем производилась визуальная оценка образцов.

Окклюзионные поверхности, количество корней и каналов, длину корня, среднюю длину оценивали по общим, характерным для верхних первых моляров, признакам. Систематизацию показателя длины зуба проводили посредством специального аппарата (цифровой аппарат "Pakimeter", цифровой штангенциркуль "TESA", Швейцария). Высоту зуба определяли по двум ориентационным точкам - верхушка корня зуба и жевательный бугор. Полученные данные регистрировались как показатель длины зуба. После наружного измерения в канал помещали файл и продвигали вглубь до появления в апикальном отверстии кончика файла. Глубина погружения каждого файла отмечалась ограничителем/стоппером, который фиксировался на краю бугра. Полученное расстояние измеряли посредством эндодонтической линейки и отмечали рабочую длину. Затем эти два показателя регистрировались и сравнивались. Особый интерес представляет исследование особенностей внутренней структуры канала и топография медиально-щечного корня (MB). Исходя из этого, после оценки и измерения экстрагированного зуба, проводили трансверсальную секцию зубов с помощью алмазного диска с целью изучения внутренней анатомии полости зуба. Анатомию внутреннего строения полости зуба оценивали по классификации Vertucci [17].

Клиническое исследование. Вторая группа. Исследование проводилось на базе Стоматологической клиники и учебно-исследовательского центра «Унидент». Разработана программа специального учета. Для пациентов, которым проводилось эндодонтическое лечение, была создана медицинская карта с системой критериев и показателями, представляющими интерес для проводимого исследования: возраст, пол, формула зуба, диагноз, количество корней и каналов, рабочая длина канала, тип конфигурации. Исследования проводили опытные эндодонтисты, которым была роздана карта учёта эндодонтических параметров зубов. После сверки

данных были выделены и записаны показатели верхних первых моляров. Исследовано 243 клинических случая верхних первых моляров. Зубы с резорбированными верхушками корня, с неразвитыми верхушками, масштабными повреждениями коронки и патологическим износом не были включены в исследование. Во время лечения пациентам проводилось радиологическое и электрометрическое исследования. При оценке полученных данных рассматривались количество корней и каналов, местоположение и их различные вариации. Рабочую длину канала определяли как посредством визиографического исследования (визиограф X-Genus, Italia), так и с помощью апекс-локатора.

Клиническое исследование на конусно-лучевом компьютерном томографе (КЛКТ). Третья группа. На КЛКТ исследовались пациенты, которым по различным показаниям уже проводилось КЛКТ, в основном, в целях имплантации. Были получены изображения аксиальных, сагиттальных и корональных срезов зубов. Для исследования был отобран 41 верхний первый моляр: 19 правых и 22 левых верхних первых моляров. Эти исследования осуществляли практикующие дентальные радиологи совместно с эндодонтистами. Проводился учёт и регистрация полученных данных. Материал статистически обработан в программе "STATISTICA" v.16.

На первом этапе провели описательный статистический анализ, рассчитали средний показатель – SD (standard deviation) стандартное отклонение, а затем бивариационный анализ, посредством которого рассчитали χ^2 показатель и р значение. Проводилось табелирование данных.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследования выявил, что у 156 экстрагированных зубов верхних первых моляров верхней челюсти в 110 (70,5%) зубах выявлено 4 канала, в 45 (28,8%) случаях – 3 канала и в 1 (0,7%) зубе - 5 каналов (два медиальных, два дистальных, и один небный) (таблица 1). У дополнительного МВ-2 канала внутри морфологическая картина согласно классификации Vertucci [17] в 70% случаев представлена II типом - два канала с двумя входами, которые соединяются у верхушки, заканчиваясь одним апексом, в 28,2% случаев выявлен IV тип - 2 независимых канала по всей длине корня и два апикальных отверстия, в 1,8% случаев встречаются III, V и VIII типы. Средняя длина зуба составила 21,9 мм (таблица 2).

Результаты клинических исследований выявили совершенно противоречивые данные: в 36,2% (88 зубов) случаев выявлено четыре канала; в 62,9% (153 зуба) случаев – три канала. Выявлены также верхние первые моляры с 5 и 6 каналами, что составляет 0,9% от общего числа. Средняя длина зуба в клинически леченых зубах составляет 21,5 мм.

Из 399 исследованных зубов (156 экстрагированных и 243 клинически леченых зубов) максимальная длина составила 24,5 мм, а минимальная длина - 16,5 мм. SD- (standard deviation) стандартное отклонение- 8,0. Средняя длина верхнего первого моляра составила 21,7 мм. Средний показатель длины зуба сравнивали с данными других авторов (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительные анатомические показатели особенностей МВ корней верхних моляров, полученные различными исследовательскими группами

Исследователи	Количество зубов	Один канал (МВ)	Два канала (МВ-2)
Sert S., Bayirli G.S. (2004)	200	6,5%	93,5%
Alavi A.M. et al. (2002)	52	35%	65%
Al Shalabi R.M. et al (2000)	83	22%	78%
Weine F. et. al (1999)	293	42%	58%
Imura N. et al (1998)	42	19,1%	80,9%
Pecora J.D. et al (1992)	120	75%	25%
Vertucci F. (1984)	100	45%	55%
Pineda F., Kutter Y. (1972)	262	39,3%	60,7%
Hess W. (1925)	513	46,4%	53,6%
Чипашвили Н., Бешкенадзе Е. (данное исследование)	156	28,8%	70,5%

*- результаты лабораторных ex-vivo исследований, проведённых на экстрагированных зубах

Таблица 2. Сравнительная характеристика длины первых моляров верхней челюсти

Длина зуба	Ingle J.	Ford T.	Чипашвили Н., Бешкенадзе Е.
максимальная	22,5 мм	24 мм	24,5 мм
средняя	20,5 мм	21 мм	21,7 мм
минимальная	17,6 мм	17 мм	16,5 мм

Результаты исследования на конусно-лучевом компьютерном томографе приближены к данным экспериментального исследования: 4 канала выявлено в 60,9% случаев, а 3 канала - в 39,1% случаев.

Представленные различными авторами данные о распространённости дополнительных каналов у верхних первых моляров и их диагностирование осуществлено при помощи разных методов исследования. Ещё в 1921 году W. Hess [10] отмечал сложную систему вариаций каналов и утверждал, что корень вместе с одним равномерно суженным коническим каналом, который оканчивается одним апикальным отверстием, является больше исключением, чем нормой. F. Weine [18] считал, что основной причиной неудачного эндодонтического лечения верхнего первого моляра является игнорирование наличия четвёртого канала у медиально-щёчного корня. W. Hess [10] открыл наличие MB-2 канала в 1921 году, а в 1969 году F. Weine и соавторы [18] подтвердили это открытие, отметив, что наличие 3 корней и 4 каналов у верхнего первого моляра является нормой, а не вариацией.

Проведённое исследование показало высокую вероятность наличия четвёртого канала у медиально-щёчного корня верхнего первого моляра (по данным лабораторного исследования) в грузинской популяции. На основе анализа полученных результатов можно заключить, что на данном этапе показатели проведенного исследования схожи с данными других авторов. Так, J. Kulid, D. Peters [12] посредством микроскопического анализа выявили наличие MB-2 канала в 95% случаев, однако, проведённые в том же году клинические (in vivo) исследования выявили наличие четвёртого канала только в 18-33% случаев. Следует отметить, что данные проведённых нами клинических (in vivo) и лабораторных (ex-vivo) исследований так же противоречивы.

Таким образом, по результатам ex-vivo исследований выявлена высокая вероятность наличия четвёртого канала в верхнем первом медиально-щёчном корне (70,5% случаев) в грузинской популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бешкендзе Е.И., Чипашвили Н.Ш. Морфологическая характеристика каналов и корней зуба первого премоляра верхней челюсти в грузинской популяции. Georgian Medical News 2013; 6(219): 27-28.
2. Серова Н.С., Слабковская А.Б., Иванова Д.В. Конусно-лучевая компьютерная томография в диа-

гностике аномалий зубов. Диагностическая и интервенционная радиология 2012; 6(4):33-40.

3. Baratto Filho F, Zaitter S, Haragushiku GA, et al. Analysis of the internal anatomy of maxillary first molars by using different methods. J Endod 2009;35:337-42.

4. Bernstein S.D, Horowitz A.J, Man M. et al. Outcomes of endodontic therapy in general practice: a study by the practitioners engaged in applied research and learning network. Journal of the American Dental Association 2012; 143(5): 478-487.

5. Cantatore G., Berutti E., Castellucci A. Missed anatomy: frequency and clinical impact. Endodontic Topics 2009; 15: 3-31.

6. Chipashvili N., Beshkenadze E. Peculiarities of the anatomo-morphological parameters of teeth and root canals in permanent dentition in Georgian population. Georgian Medical News 2011; 3(192): 28-34.

7. Christie WH, Peikoff MD, Fogel HM. Maxillary molars with two palatal roots: a retrospective clinical study. Journal of Endodontics 1991; 17: 80-4.

8. Cohen S, Hargreaves KM. Pathways of the pulp. 9th ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier; 2007.

9. Favieri A, Barros FG, Campos LC. Root canal therapy of a maxillary first molar with five root canals: case report. Braz Dent J. 2006;17:75-78.

10. Hess W., Zurcher E. The Anatomy of the Root Canals of the Teeth of the Permanent and Deciduous Dentitions. - New York: William Wood & Co: 1925.

11. Kapila S, Conley RS, Harrell WE Jr The current status of cone beam computed tomography imaging in orthodontic. Dentomaxillofacial Radiology 2011; 40: 24-34.

12. Kulid J.C., Peters D.D. Incidence and configuration of canal systems in the mesiobuccal root of Maxillary first and second molars. Journal of Endodontics 1990; 16(7): 311-317.

13. Martinez-Berná A, Ruiz-Badanelli P. Maxillary first molars with six canals. J Endod 1983; 9: 375-81.

14. Pecora J.D. Woelfel J.B., Souza -Neto M.D. et al, Morphologic study of the maxillary molars. Part 1: external anatomy. Braz. Dent. J. 1991; 2(1): 45-50.

15. Pecora J.D., Woelfel J.B., Sousa-Neto M.D. et al. Morphologic study of the maxillary molars-part II: internal anatomy. Brazilian Dental Journal 1992; 3 (1): 53-57.

16. Pineda F, Kuttler Y: Mesiodistal and buccolingual roentgenographic investigation of 7,275 root canals. Oral Surgery, Oral Medicine & Oral Pathology 1972; 33(1): 101-110.

17. Vertucci F.J. Root canal anatomy of the human permanent teeth. Oral Surgery, Oral Medicine & Oral Pathology, 1984; 58(5): 589-599.

18. Weine F.S., Hayami S., Hata G., Toda T. Canal configuration of the mesiobuccal root of the maxillary first molar of a Japanese sub-population. International Endodontic Journal 1999; 32(2): 79-87.

SUMMARY

ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF MAXILLARY FIRST MOLARS IN THE GEORGIAN POPULATION

Chipashvili N., Beshkenadze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Odontology; "UniDent" – Dental Clinic, Training and Research Center, Tbilisi, Georgia

Maxillary first molars due to the complexity of the root canal morphology are the object of constant interest. The present work investigates anatomical and morphological peculiarities of maxillary first molars in the Georgian population.

A study on 440 maxillary first molars was conducted. The subjects were divided into three groups.

The first group consisted of 156 extracted maxillary first molars (ex vivo study). The second group consisted of 243 endodontically treated teeth (in vivo study). The third – control group. Cone beam computed tomography (CBCT) was used to investigate 41 teeth. The investigation showed that inconsistencies exist in the results of ex vivo and in vivo studies. In vivo study showed less 4 canals, than ex vivo study. That's why for the credibility of the results we examined the results of ex vivo study. The results showed (ex-vivo study) that 70.5% of the examined teeth had high probability of 4 canals existence. The occurrence of MB-2 canals of the maxillary first molar of Georgian population was in full accordance with the results of other authors.

Keywords: Maxillary first molars, MB-2 canals, Georgian population.

РЕЗЮМЕ

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

Чипашвили Н.Ш., Бешкенадзе Е.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии; Стоматологическая клиника и Учебно-научный центр «Унидент», Грузия

В статье изучены анатомические особенности первого верхнего моляра в грузинской популяции. Исследовано 440 верхних первых моляров. Исследуемый материал разделён на три группы: I - группа экстрагированных зубов (n=156), II - группа клинически леченых зубов (n=243) и III

- контрольная группа (n=41). Контроль оценки осуществлялся на конусно-лучевом компьютерном томографе. Следует отметить противоречивость полученных данных лабораторного (ex-vivo) и клинического (in-vivo) исследований. При клиническом исследовании выявлено меньше зубов с 4 каналами, чем при лабораторном исследовании. Именно поэтому для валидности и достоверности проведенных исследований рассмотрены результаты только лабораторной группы.

Соответственно, по результатам ex-vivo исследований выявлена высокая вероятность наличия четвертого канала в верхнем первом медиально-щечном корне (70,5% случаев) в грузинской популяции.

რეზიუმე

ზედა ყბის პირველი მოლარის ანატომიური მახასიათებლები საქართველოს მოსახლეობაში

ნ. ჭიპაშვილი, ე. ბეშკენაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი; სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი "უნიდენტი", საქართველო

ზედა ყბის მოლარები, რთულად მოწყობილი ფესვის არხთა სისტემის მორფოლოგიის გამო, განსაკუთრებული ინტერესის საგანს წარმოადგენს. MB-2 არხის არსებობა W. Hess-ის მიერ 1921 წელს იქნა აღმოჩენილი; 1969 წელს F. Weine და თანაავტორებმა დაამტკიცეს, რომ ზედა ყბის პირველი მოლარი 3 ფესვით და 4 არხით წარმოადგენს ნორმას და არა ვარიაციას. ზედა ყბის მოლარების ენდოდონტური მეურნალობის წარუმატებლობა სწორედ მედიალურ-ლოყისკენა ფესვში მეოთხე არხის არსებობის უგულვებელყოფით აიხსნება. აღნიშნული კვლევა ეძღვნება ზედა პირველი მოლარის ანატომიური თავისებურებების შესწავლას ქართულ პოპულაციაში. კვლევის დროს შესწავლილ იქნა 440 კბილი. საკვლევი მასალა გაიყო 3 ჯგუფად: 156 ექსტრაგირებული კბილების ჯგუფი და 243 კლინიკურად ნამკურნალევი კბილების ჯგუფი. შეფასების კონტროლი ხორციელდებოდა 3 ჯგუფში - კონუსურ-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიის მეთოდის საშუალებით (41 კბილი).

ავტორების მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტული (ex-vivo) და კლინიკური კვლევის შედეგები წინააღმდეგობრივია. კლინიკური კვლევისას რეცისტრირებული მეოთხე არხის რაოდენობა ნაკლები აღმოჩნდა. ამიტომ, კვლევის ვალიდურობისა და სარწმუნოებისათვის გადაწყდა, შედეგები განხი-

ღუღიყო მხოლოდ ექსტრაგირებულ კბილთა ჯგუფიდან. შესაბამისად, ex-vivo კვლევის შედეგებმა აჩვენა ზედა ყბის პირველი მოლარის მედიალურ-ლოყისკენა ფესვში მეოთხე არხის არსე-

ბობის მაღალი ალბათობა (70,5%) საქართველოს მოსახლეობაში. კვლევის ამ ეტაპზე მიღებული მონაცემები სხვა ავტორების მიერ მოწოდებული მონაცემების იდენტურია.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И МОРФОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТИ ОБРАЗЦОВ БАЗИСНОГО АКРИЛАТА ХОЛОДНОГО ОТВЕРЖДЕНИЯ «РЕДОНТ-КОЛИР», ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО В С-СИЛИКОНОВЫХ И АЛЬГИНАТНЫХ МАТРИЦАХ

Богатыренко М.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,
кафедра ортопедической стоматологии, Харьков, Украина*

В условиях современного материально-технического обеспечения большинства зуботехнических лабораторий, акриловые материалы, несмотря на их недостатки, по сей день остаются востребованными для изготовления съемных ортопедических конструкций. [1,3]. Акриловые композиции холодного отверждения («Редонт-03», «Протакрил-М», «Villakryl-Ortho» и другие) используют для изготовления разнообразных временных конструкций, в частности, для непосредственного и промежуточного протезирования. Известны прямые методики непосредственного и ближайшего протезирования с использованием матриц из силиконового и альгинатного материалов [3-6]. Определение преимуществ использования того или иного оттискового материала в качестве матричного является решающим для качества этих видов протезирования [2].

Цель - сравнительная оценка физико-механических свойств и морфологии поверхности образцов базисного акрилата холодного отверждения «Редонт-колир», полимеризованного в С-силиконовых и альгинатных матрицах.

Материал и методы. С целью усовершенствования методики непосредственного и промежуточного протезирования проведена сравнительная оценка показателей физико-механических свойств и морфологии поверхности образцов базисного акрилата холодного отверждения «Редонт-колир» (патент Украины №38151), полимеризованного в

С-силиконовых - «Zeta plus-putty» («Zhermack», Италия) и альгинатных - «Yreen» («Spofa Dental», Чехия) матрицах при различных режимах: 1) в пневмополимеризаторе «Аверон» при давлении в 3 атм., температуре 45°C в течение 15 минут; 2) полимеризация в воде при температуре 45°C в течение 15 минут. В центральной заводской лаборатории АО «Стома» (Харьков) были проведены 6 видов лабораторных исследований в количестве 224 экспериментов на 184 образцах. Согласно требованиям ISO-22112-2005 и ТУ У 24.4-00481318-057:2007 определялись следующие физико-механические свойства: изгиб при нагрузке, ударная вязкость, изгибающее напряжение при разрушении, твердость по Хепплеру, коническая точка текучести и водопоглощение.

Электронно-микроскопические исследования образцов были проведены на растровом электронном микроскопе JSM-840 (фирма «Jeol», Япония) в лаборатории микроструктурных исследований Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. С целью снятия заряда от падающего пучка электронов, на образцы материала в вакууме была нанесена пленка толщиной 2-3 нм углерода или хрома. Изображение морфологии поверхности получено в двух произвольно выбранных точках в режиме вторичных электронов, зарегистрированы в цифровой форме (разрешение 4 нм, увеличение в 200-кратном размере). Морфологии поверхности образцов была дана сравнительная оценка по 5-балльной шкале.

Таблица 1. Физико-механические показатели образцов акрилата «Редонт-колир», полимеризованных в различных режимах и матрицах

Физико-механический показатель	Норматив	C1 Силиконовая матрица, полимеризация в пневмополимеризаторе (15 мин., 45°C, 3 атм.)	C2 Силиконовая матрица, полимеризация в воде при температуре 45°C, 15 мин.	A1 Альгинатная матрица, полимеризация в пневмополимеризаторе (15 мин., 45°C, 3 атм.)	A2 Альгинатная матрица, полимеризация в воде при температуре 45°C, 15 мин.
1. Изгиб под нагрузкой, МПа	Не менее 60 МПа	88,8±0,29	64,8±,06*	88,6±,14	61,1±0,06*
2. Ударная вязкость, кДж/м ²	Не менее 3,5 кДж/м ²	6,7±0,008	7,14±0,013*	6,3±0,02	6,6±0,03*
3. Изгибающее напряжение при разрушении, МПа	Не менее 60 МПа	84,6±0,32	62,7±0,22*	84,4±0,37	71,6±0,38*
4. Твердость по Хепплеру, МПа	Не менее 200 МПа	224,6±0,27	184,9±0,42*	220,4±0,23	213,4±0,4*
5. Коническая точка текучести, МПа	Не менее 400 МПа	488,1±1,55	385,7±1,48*	432,2±1,2	412,8±0,67*
6. Водопоглощение, мг/см ³	Не более 32 мг/см ³	13,4±0,05	21,0±0,16*	21,6±0,17**	21,7±0,14**

* $p < 0,001$, ** $p > 0,05$ - достоверность различий при сравнении показателей образцов, полимеризованных в пневмополимеризаторе и в воде

Оценку рельефа поверхности образцов проводили по следующим критериям: 1) наличие газовых пор; 2) чистота поверхности гранул полимера; 3) взаимное расположение гранул полимера (разрознено, слитно); 4) наличие посторонних включений (оттискового материала) в толще полимеризата; 5) наличие очагов полимерного порошка, не вступившего в реакцию полимеризации.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента на ПК посредством приложения для ОС Windows XP Microsoft Office Excel 2003.

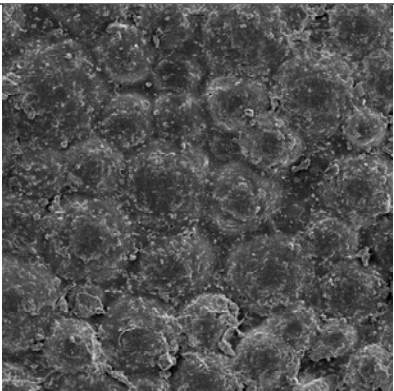
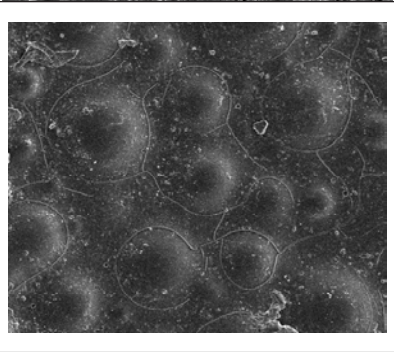
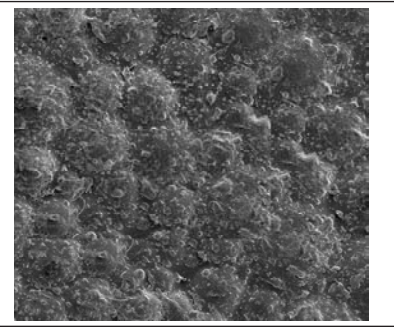
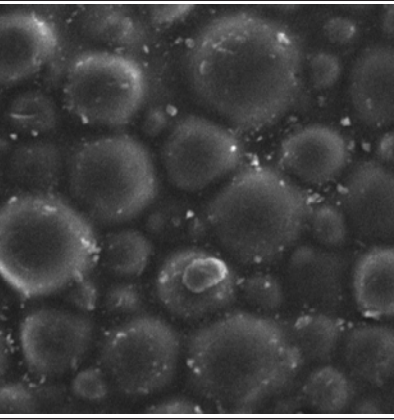
Результаты и их обсуждение. Как следует из данных таблицы 1, техническим требованиям отвечают образцы акрилата, полимеризованные в силиконовой и альгинатной матрице в пневмополимеризаторе при давлении воздуха 3 атм, температуре 45° С, в течение 15 мин. (C1, A1), и образцы, полимеризованные в альгинатной матрице и воде при температуре 45° в течение 15 минут (A2). Образцы материала с буквенно-цифровой кодировкой C2 (силиконовая матрица, полимеризация при температуре 45° С в течение 15 минут) по показателям твердости по Хепплеру (184,9±0,42 МПа) и конической

точки текучести (385,7±1,48 МПа) не соответствуют нормативам технических требований.

При анализе изображений, полученных методом растровой электронной микроскопии, выяснилось, что всем образцам, которые были полимеризованы в матрицах из С-силиконового оттискового материала (C1 и C2), присуща гранулярная пористость, что при 200-кратном увеличении визуализируется как разрозненное расположение гранул полимера с шероховатостью поверхности в виде микровозвышений размером от 2 до 13 мк. Эти образцы получили оценку 3. Образцы акрилата, полимеризованные в альгинатных матрицах в пневмополимеризаторе (15 мин., 45°C, 3 атм.) и в воде (45°C, 15 мин.) отличались гладкой поверхностью без пор и получили оценки 4 и 5, соответственно (таблица 2).

Причиной появления гранулярной пористости образцов акрилата «Редонт-колир», полимеризованных в С-силиконовых матрицах, по всей вероятности, следует считать взаимодействие не связанного мономера с побочными низкомолекулярными веществами, выделяющимися из С-силикона после реакции поликонденсации (этиловый спирт, аммиак, вода).

Таблица 2. Сравнительная оценка результатов растровой электронной микроскопии поверхности образцов акрилата «Редонт-колизр», полимеризованных в различных режимах и матрицах

Буквенно-цифровая кодировка образцов	Картина рельефа анализируемой зоны	Оценка	Типы полученного рельефа поверхностей образцов
<p>С-1: Силиконовая матрица, полимеризация в пневмополимеризаторе (15 мин., 45°C, 3 атм.)</p>	<p>Гранулы полимера расположены разрозненно, отсутствие пор, шероховатость поверхности в виде микровозвышений, размером от 2 до 8 мкм, отсутствие включений и очагов полимерного порошка, не вступившего в реакцию полимеризации</p>	3	
<p>А-1: Альгинатная матрица, полимеризация в пневмополимеризаторе (15 мин., 45°C, 3 атм.)</p>	<p>Гранулы полимера расположены слитно, отсутствие пор, гладкая поверхность гранул полимера, отсутствие посторонних включений и очагов полимерного порошка, не вступившего в реакцию полимеризации</p>	5	
<p>С-2: Силиконовая матрица, полимеризация в воде при температуре 45°C, 15 мин.</p>	<p>Гранулы полимера расположены разрозненно, отсутствие пор, шероховатость поверхности в виде микровозвышений, размером от 4 до 13 мкм, отсутствие посторонних включений и очагов полимерного порошка, не вступившего в реакцию полимеризации</p>	3	
<p>А-2: Альгинатная матрица, полимеризация в воде при температуре 45°C, 15 мин.</p>	<p>Гранулы полимера расположены разрозненно, отсутствие пор, гладкая поверхность гранул полимера, отсутствие посторонних включений и очагов полимерного порошка, не вступившего в реакцию полимеризации</p>	4	

При взаимодействии мономера (метилового эфира метакриловой кислоты) с этиловым спиртом происходит переэтерификация метилметакрилата, что исключает его из процесса полимеризации, при взаимодействии мономера с аммиаком он превращается в амид метакриловой

кислоты и метиловый спирт, поэтому появление гранулярной пористости образцов акрилата вполне закономерно. Эти выводы подтверждаются данными литературы, так А.Д. Блиникова [1] отмечает, что «механизм взаимодействия этилового спирта и стоматологического материала

на основе полиметилметакрилата объединяет в себе физические процессы поверхностной адсорбции, диффузии, снижение межмолекулярного взаимодействия, частичного растворения поверхностного слоя полимеризата».

По результатам исследования установлено, что оптимальным режимом полимеризации акрилата «Редонт-колир», обеспечивающим соответствие физико-механических свойств требованиям ISO-22112-2005 и ТУ У 24.4-00481318-057:2007, является полимеризация в пневмополимеризаторе при температуре 45°C, давлении воздуха в 3 атм., в течение 15 минут.

Таким образом, применение альгинатного оттискного материала в качестве матричного позволяет получить качественно лучшую поверхность протеза, но принимая во внимание технологические свойства альгинатных оттискных материалов, а именно наличие выраженной усадки, их использование для указанной цели должно быть ограничено временем, в течение которого оттиск-матрица остается стабильной в размерах, что оговорено рекомендациями производителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинникова А.Д. Повышение качества акриловых стоматологических пластмасс методом физического модифицирования [диссертация] Омск: Омский государственный технический университет; 2000.
2. Комар І.Г. Матеріали для виготовлення тимчасових коронок та мостоподібних протезів. Журнал «Новини стоматології» 2005; 3 (44): 80–85.
3. Огородников М.Ю. Улучшение свойств базисных материалов, используемых в ортопедической стоматологии: Этапы развития, совершенствования и перспективные направления (обзор литературы). Журнал «Стоматология» 2004; 6: 67-74.
4. Goldfarb G. A transitional denture technique using silicone rubber molds. J. Prosthet. Dent. 1965; 15: 25-26.
5. Goldman Bruce J. An alternative treatment modality for transitionalizing a removable partial denture to a complete denture. J. Inside Dentistry 2006; 2 (5): 40.
6. Samant A. Martin J.O. Fabrication of immediate transitional denture for patients with fixed partial dentures. J. American Dental Association 2003; 134(4): 473-475.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF PHYSICAL-MECHANICAL PROPERTIES AND SURFACE MORPHOLOGY OF THE SAMPLES OF BASE SELF CURED ACRYLIC RESIN "REDONT-KOLIR" POLYMERIZED IN THE SILICONE AND ALGINATE MATRIXES

Bogatyrenko M.

Kharkiv National Medical University, Department of Prosthetic Dentistry, Kharkov, Ukraine.

Determination of advantages of using silicone or alginate impression material as a matrix is decisive for quality of immediate and transitional dentures manufactured by the direct method using self-cured acrylic resins. The aim of this study was a comparative evaluation of physical-mechanical properties and surface morphology of the samples of base self-cured acrylic resin "Redont-kolir" polymerized in the silicone and alginate matrix. The samples were polymerized in the C-silicone - "Zeta plus-putty" ("Zhermack", Italy) and alginate - "Ypeen" ("Spofa Dental", Czech Republic) matrixes under different regimes: 1) in the pneumopolymerizer "Averon" at an air pressure of 3 atm., a temperature of 45°C for 15 minutes, and 2) polymerization in water at 45°C for 15 minutes. We determined the following physical and mechanical properties: bending load, toughness, bending stress at break, hardness by Hessler, conical point of fluidity and water absorption. Electron microscopy studies of the samples have been conducted on electronic raster microscope JSM-840 ("Jeol", Japan).

As a result of studies, it was found that the optimum regime of polymerization for acrylate "Redont-kolir" is in the pneumopolymerizer "Averon" at an air pressure of 3 atm., a temperature of 45°C for 15 minutes.

By the results of studying the surface morphology of the samples we can draw a conclusion that the use of an alginate impression material as matrix allows to obtain a qualitatively better surface of denture. But taking into account the technological properties of the alginate impression materials, namely an expressed shrinkage, their use for this purpose must be limited by the time during which the impression matrix remain stable in size, which is specified by manufacturer's recommendations.

Keywords: base self-cured acrylic resin, C-silicone and alginate impression material, matrix, the direct method, immediate and transitional dentures.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И МОРФОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТИ ОБРАЗЦОВ БАЗИСНОГО АКРИЛАТА ХОЛОДНОГО ОТВЕРЖДЕНИЯ «РЕДОНТ-КОЛИР», ПОЛИМЕРИЗОВАННОГО В С-СИЛИКОНОВЫХ И АЛЬГИНАТНЫХ МАТРИЦАХ

Богатыренко М.В.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Харьков, Украина.*

Определение преимуществ использования альгинатного или силиконового оттискного материала в качестве матричного является решающим для качества непосредственных и промежуточных протезов, изготовленных прямым методом с применением акрилатов холодного отверждения. Целью исследования явилась сравнительная оценка физико-механических свойств и морфологии поверхности образцов базисного акрилата холодного отверждения «Редонт-колир», полимеризованного в С-силиконовых и альгинатных матрицах. Образцы были полимеризованы в С-силиконовых - «Zeta plus-putty» («Zhermack», Италия) и альгинатных - «Ypeen» («Spofa Dental», Чехия) матрицах, при различных режимах: 1) в пневмополимеризаторе «Аверон» при давлении в 3 атм., температуре 45°C в течение 15 минут; 2) полимеризация в воде при температуре 45°C в течение 15 минут. Определялись следующие физико-механические свойства: изгиб при нагрузке, ударная вязкость, изгибающее напряжение при разрушении, твердость по Хепплеру, коническая точка текучести и водопоглощение. Электронно-микроскопические исследования образцов в двух произвольно выбранных точках были проведены на растровом электронном микроскопе JSM-840 (фирма «Jeol», Япония) в режиме вторичных электронов при разрешающей способности 4нм и 200-кратном увеличении.

В результате проведенных исследований установлено, что оптимальным режимом полимеризации акрилата «Редонт-колир» является полимеризация в пневмополимеризаторе при температуре 45°C, давлении воздуха в 3 атм., в течение 15 минут. По результатам изучения морфологии поверхности образцов следует заключить, что применение альгинатного оттискного материала в качестве матричного позволяет получить качественно лучшую поверхность протеза, однако, принимая во внимание технологические свойства альгинатных оттискных материалов, а именно наличие выраженной усадки, их использование для указанной цели должно быть ограничено временем, в течение которого оттиск-матрица остается стабильной в размерах, что оговорено в рекомендациях производителя.

რეზიუმე

С-სილიკონურ და ალგინატურ მატრიცებში პოლიმერიზებული ცივი გამყარების ბაზისური აკრილატის “რედონტ-კოლირი” ნიმუშების ფიზიკურ-მექანიკური თვისებების და მორფოლოგიის შედარებითი შეფასება

მ. ბოგატირენკო

*ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ხარკოვი, უკრაინა*

ალგინატური ან სილიკონური საყალიბე მასალის მატრიცად გამოყენების უპირატესობის განსაზღვრა გადამწყვეტია უშუალო და შუალედური პროტეზების ხარისხის განსაზღვრისათვის, რომლებიც პირდაპირი მეთოდითაა დამზადებული ცივი გამყარების აკრილატის გამოყენებით. კვლევის მიზანს შეადგენდა С-სილიკონურ და ალგინატურ მატრიცებში პოლიმერიზებული ცივი გამყარების ბაზისური აკრილატის “რედონტ-კოლირი” ნიმუშების ფიზიკურ-მექანიკური თვისებების და მორფოლოგიის შედარებითი შეფასება. ნიმუშები პოლიმერიზებული იყო С-სილიკონურ - «Zeta plus-putty» («Zhermack», იტალია) და ალგინატურ - «Ypeen» («Spofa Dental», ჩეხეთი) მატრიცებში სხვადასხვა რეჟიმში: 1) პნევმოპოლიმერიზატორში “ავერონი”, წნევით 3 ატმ, ტემპერატურა - 45°C 15 წუთის განმავლობაში; 2) პოლიმერიზაცია წყალში, ტემპერატურა - 45°C 15 წუთის განმავლობაში. განისაზღვრა შემდეგი ფიზიკურ-მექანიკური თვისებები: მოხრილობა დატვირთვის დროს, დარტყმითი სიბლანტე, მოხრითი დაძაბულობა და ზიანების დროს, სიმკვრივე ჰეპლერის მიხედვით, წყალტევადობა. ნებისმიერად შერჩეული ორი წერტილის ელექტრონულ-მიკროსკოპიული გამოკვლევა ჩატარდა ელექტრონულ მიკროსკოპზე JSM-840 (ფირმა «Jeol», იაპონია) მეორადი ელექტრონების რეჟიმში გარჩევადობის შესაძლებლობით 4 ნმ 200-ჯერადი გადიდების პირობებში.

დადგენილია, რომ აკრილატის “რედონტ-კოლირი” პოლიმერიზაციის ოპტიმალური რეჟიმი არის პოლიმერიზაცია პნევმოპოლიმერიზატორში “ავერონი”: წნევა - 3 ატმ, ტემპერატურა - 45°C 15 წუთის განმავლობაში. ნიმუშების ზედაპირის მორფოლოგიის შესწავლის შედეგები მიუთითებს, რომ ალგინატური საყალიბე მასალის მატრიცად გამოყენება იძლევა პროტეზის უკეთესი ზედაპირის მიღების საშუალებას; თუმცა, ალგინატური საყალიბე მასალების ტექნოლოგიური თვისებების გათვალისწინებით, მათი გამოყენებისას დრო, რომლის განმავლობაშიც ყალიბი-მატრიცას ზომები სტაბილურია, შეზღუდულია, რაც ასახულია მწარმოებლის რეკომენდაციებში.

PREVALENCE AND INTENSITY OF DENTITION DEFECTS AND SECONDARY DEFORMATIONS IN THE POPULATION OF 15-40 AGE GROUP

Kraveishvili S., Shonia N., Sakvarelidze Z., Sakvarelidze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Orthopedic Stomatology and Maxillofacial Orthopedy, Georgia

Etiopathogenesis of caries and parodontal inflammatory diseases is subject to scientific researches and discussions up to present [1]. The above diseases cause early loss of the teeth – secondary adentia.

Partial secondary adentia, as an independent nosological form of dentofacial system is a disease characterized with effect on integrity of formed dentofacial system dentition (or dentitions) where no pathological changes are indicated on the remained teeth. Together with caries and parodont diseases, it is among the most widespread diseases of dentofacial system, correlated, in addition, to the number of lost teeth, with the age [1,5,7,11].

After removal of teeth the dentition is changed significant. In such situations, the clinical pattern may vary, depending on: number of the lost teeth, disposition of the maintained teeth in the dentition, their function and condition, type of dental occlusion, general condition of parodont and the patient [5,9]. The above may result in speech and chewing functions' disorders, change of face shape, esthetic and psychosocial inferiority, pathologies of digestive and other systems, formation of the chronic infection areas, changes of reactivity etc. [2-4,8,10].

Full commercialization of the dentistry sector in our country contributed to development of its certain areas. New dental clinics and facilities were established, equipments and appliances were updated, modern treatment means and

technologies were introduced and all these are permanently updated though they are mostly oriented for treatment of already developed diseases.

Irrespective of the positive trends, in the dentistry practice of Georgia there is no common state program for prevention of dental diseases, what, in many countries, is the main long-term action plan of dental services. Material costs required for treatment are much higher than the costs of prevention program and this requires particular attention regarding modern mechanisms of health care management [4]. Therefore, improvement of the methods of prevention and treatment of the above diseases is one of the most significant problems in the dentistry.

Effectiveness of dental assistance organization and planning is based on the epidemiological studies [9,11]. In Georgia, epidemiological studies were conducted in the populations of various age groups in previous years [1,2] though, according to literary data, no studies of dentition defects and deformations in the Georgian population were conducted over the recent decades.

Goal of our research was study of prevalence and severity of dentition defects and deformations, regarding sizes of existing defects, their localization, causes and types of deformation in different age groups, for development of specialized dentistry assistance plans and prevention programs.

Table. Numbers of patients by ages ,dentition and deformations

Patient's age	Number of patients	Number of patients with dentition deformations	Patient's age	Number of patients	Number of patients with dentition deformations
15	1	-	28	2	2
16	2	-	29	3	1
17	2	-	30	2	2
18	3	1	31	3	2
19	2	1	32	2	2
20	15	7	33	4	3
21	26	11	34	6	4
22	22	8	35	5	4
23	4	1	36	6	4
24	4	1	37	7	3
25	1	-	38	9	4
26	1	1	39	9	2
27	2	2	40	4	2

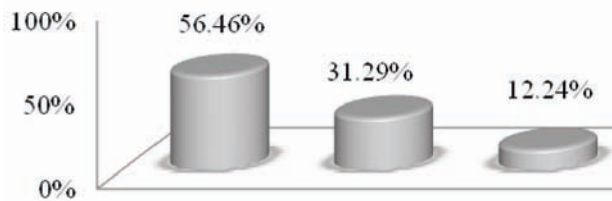


Fig. 1. Reasons of visits of the mentioned patients
a) group of patients of 17-26 years age – TSMU students having no complaints (83 students)
b) patients visiting clinic with various complaints (46 patients)
c) patients visiting clinic for primary and secondary prosthetic assistance (18 patients)

Materials and methods. We have studied students of the Faculty of Stomatology of Tbilisi State Medical University and 147 patients of Urushadze TSMU Dental Clinic of ages between 15 and 40 years (111 females and 36 males). Of them, the numbers of patients, by ages was as follows: 15 years old – 1; 16 – 2; 17 – 2, 18 – 3; 19 – 2; 20 – 15; 21 – 26; 22 – 22; 23 – 4; 24 – 4; 25 – 1; 26 – 1; 27 – 2; 28 – 2; 29 – 3; 30-2; 31 – 3; 32 – 2; 33 – 4; 34 - 6; 35 - 5; 36 - 6; 37 - 7; 38 - 9; 39 - 9; 40 – 4 (Table). Reasons of visits of the mentioned patients are provided on Diagram 1.

We have developed special questionnaire: 1. Name, surname; 2. Sex; 3. Age; 4. Number of the lost teeth; 5. Defects localization (according to Gavrilov's classification); 8. Reason of loss of teeth: a) complicated caries; b) Parodont diseases; c) Trauma; 7. Time of loss of teeth; 8. Absence of secondary deformation; 9 Presence of secondary deformation: a) vertical; b) medial; c) lateral; 10. Presence of periodontal pockets at the displaced teeth; 11. Type of previous treatment.

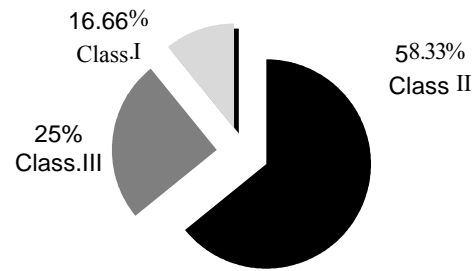


Fig. 2. Patients' Distribution by Classes Based on Gavrilov's Classification

Results and their discussion. Among 147 studied patients, 51 did not lack any teeth; of 96 patients with secondary adentia: 19 patients lacked 1 tooth; 21 patients lacked – 2 teeth; 14 – lacked 3 teeth; 13 lacked 4 teeth; 14 lacked 5 teeth; 8 – lacked 6 teeth; 5 lacked 7 teeth; and 2 patients lacked 8.

Localization of the defects was determined based on Gavrilov's classification. Class 1 was identified in 16 patients, i.e. 16.66%; Class 2 - in 56 patients or 58.33%; class 3 – in 24 patients. i.e. 25%; class 4 – none (Fig. 2).

112 of studied 147 patients required prosthetic assistance. Among them 96 had secondary adentia; and 16 patients required artificial dental crowns of various types (Fig. 3).

Among patients with the defects of class I, 8 patients (of 16) had dentition deformations. Among patients with the defects of class II, 42 patients (of 56) had dentition deformations. Among patients with the defects of class III, 18 patients (of 24) had dentition deformations (Fig. 4).

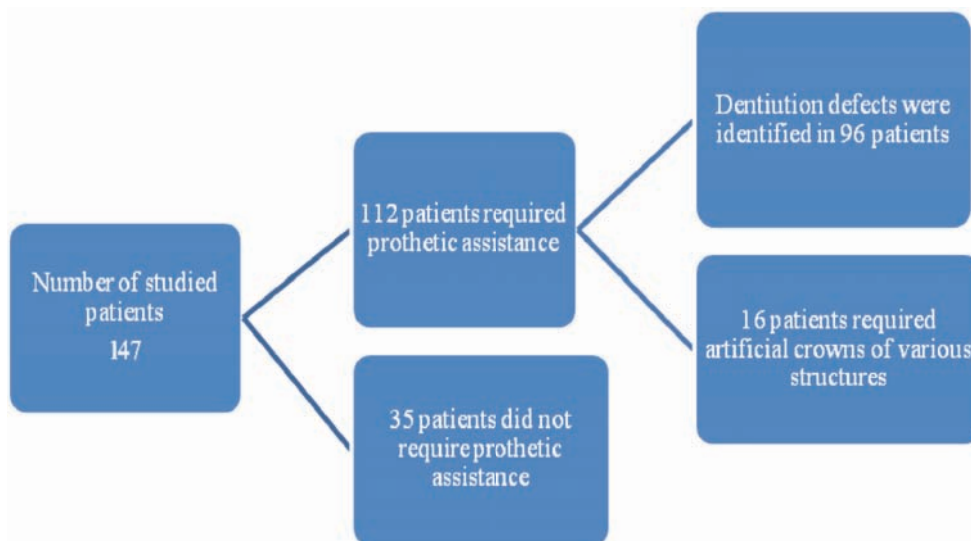


Fig. 3. Distribuion of the investigated patients in accordance with the carried-out orthopedic treatment

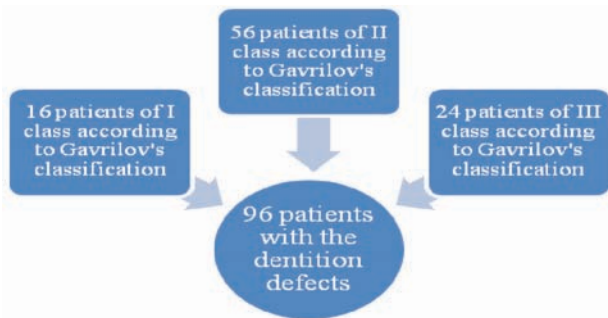


Fig. 4. Distribution of patients with a secondary adentia of a tooth alignment on Gavrilov classification

28 patients had no dentition deformations. 8 of them required secondary prosthetic assistance, 11 of them visited dentist in time and in 9 cases no more than 5 years have passed after teeth extraction

112, of 147 studied patients, required prosthetic assistance though only 18 of them visited the dentist for this purpose.

Conclusion

Researches showed that in the studied age group (15-40), 62% (96 patients), i.e. more than half of studied 147 patients had secondary adentia. Most of them had the defects in the buccal teeth area.

68 of 96 patients requiring prosthetic assistance, had secondary deformations of dentition 70.83% (Table); 28 patients – 29.17% had no deformations as they have received dentist's assistance earlier or no more than 5 years have passed after teeth extraction.

112 of studied 147 patients required orthopedic treatment but only 18 (16%) of them have visited the clinic for this purpose while 94 (83.9%) of them were unaware about need of prosthetic assistance.

Regarding significance of the mentioned problem, the obtained results show the need of timely orthopedic intervention for the purpose of prevention of further complications. As a result, a specialized dental assistance plan and prevention measures' program has been developed to prevent further complications.

Studies in the other age groups are ongoing.

REFERENCES

1. მ. ბაქრაძე კარიესული დაავადების გავრცელება, კლინიკა და პროფილაქტიკა თბილისის უმაღლესი სასწავლებლის სტუდენტთა შორის. ავტორეფ... მედიც. მეცნ. კანდ. თბ.: 1991.
2. თ. შიშნიაშვილი ჯი-ეს-ეი ნიუსი 2006; 4: 31.
3. თ. შიშნიაშვილი. საქართველოს ბავშვთა მოსახლეობის ძირითადი სტომატოლოგიური დაავადებების სიტუაციური ანალიზი და პროფილაქტიკურ

ლონისძიებათა ორგანიზაცია. ავტორეფ... მედ. მეცნ. დოქტ. თბ.: 1998.

4. ნ. შონია, ს. კრავეიშვილი, ნ. საყვარელიძე. კბილთა მწკრივში არსებული დეფექტებისა და მეორადი დეფორმაციების გავრცელება და ინტენსივობა 15-26 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2013; 5: 62-64.

5. Аболмасов Н.Н., Аболмасов Н.Г., Бичков В.А., Аль-хаким А. Ортопедическая стоматология 2005; 3: 468.

6. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н Профилактика стоматологических заболеваний. М.: 2006; 341.

7. Beiruti W. Views on oral health care strategies. Mediterr. Health. 2005; 11(12): 209-216.

8. Clerchugh V. Periodotal diseases in children and adolescents: 1 Actiology and diagnosis. Dent Vupdate 2011; 28: 222-232.

9. Hoist D. Causes and prevention of dental caries: a perspective on cases and incidence. Oral health Prev. Dent. 2005; 3914.

10. McDonagh MS,Whiting PF, Whilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, Misso K, Bradley M, Treasure E, Kleijnen J, Systematic review of wather fluoridation. BMJ. 2000; 321:855-9.

11. Petersen Erik Poul World Health Organization global policy for improvement of oral health – World Health Assembly 2007 International Dental Journal 2008; 58: 115-121.

SUMMARY

PREVALENCE AND INTENSITY OF DENTITION DEFECTS AND SECONDARY DEFORMATIONS IN THE POPULATION OF 15-40 AGE GROUP

Kraveishvili S., Shonia N., Sakvarelidze Z., Sakvarelidze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Orthopedic Stomatology and Maxillofacial Orthopedy, Georgia

Partial secondary adentia together with caries and parodont diseases is among the most widespread diseases of dentofacial system, correlated, in addition, to the number of lost teeth, with the age. Result in speech and chewing functions' disorders, change of face shape, esthetic and psychosocial inferiority, pathologies of digestive and other systems, formation of the chronic infection areas, changes of reactivity etc.. Improvement of the methods of prevention and treatment of the above diseases is one of the most significant problems in the dentistry. Effectiveness of dental assistance organization and planning is based on the epidemiological studies. In Georgia, epidemiological studies were conducted in the populations of various age groups in previous years though, according to our data, no studies of dentition defects and deformations were conducted in the recent decades. Goal of our research was study of

prevalence and severity of dentition defects and deformations, regarding sizes of existing defects, their localization, causes and types of deformation in different age groups, for development of specialized dentistry assistance plans and prevention programs. We have studied 147 patients of ages between 15 and 40 years. We have developed special questionnaire. Researches showed that in the studied age group (15-40), 62% (96 patients), i.e. more than half of studied 147 patients had secondary adentia. Most of them had the defects in the buccal teeth area. 112 of studied 147 patients required orthopedic treatment but only 18 (16%) of them have visited the clinic for this purpose while 94 (83.9%) of them were unaware about need of prosthetic assistance. Regarding significance of the mentioned problem, the obtained results show the need of timely orthopedic intervention for the purpose of prevention of further complications. As a result, a specialized dental assistance plan and prevention measures' program has been developed to prevent further complications.

Keywords: partial secondary adentia; secondary deformation of dentition.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЧАСТИЧНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ И ВТОРИЧНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 15-40 ЛЕТ

Кравеишвили С.Е., Шония Н.О., Сакварелидзе З.А., Сакварелидзе Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой ортопедии, Грузия

Целью данного исследования явились изучение распространенности и интенсивности вторичных дефектов и деформаций зубных рядов и разработка программы профилактических мероприятий и стратегии оказания специализированной стоматологической помощи.

Изучены причины возникновения дефектов зубных рядов, локализация и параметры дефектов, разнообразность вторичных деформаций в различных возрастных группах.

Обследовано 147 пациентов в возрасте от 15 до 40 лет с использованием специальной анкеты, разработанной авторами. В результате исследования в изучаемой возрастной группе (15-40 лет) вторичная частичная адентия выявлена у 96 (62%) из 147 пациентов, т.е. у большинства. 112 пациентов нуждались в ортопедической помощи.

Результаты исследования диктуют необходимость своевременного ортопедического вмешательства с целью

профилактики последующих осложнений. В результате исследования, для предотвращения дальнейших осложнений разработан специализированный план стоматологической помощи и программа превентивных мероприятий.

რეზიუმე

კბილთა მწკრივში არსებული დეფექტებისა და მეორადი დეფორმაციების გავრცელება და ინტენსივობა 15-40 წლის ასაკობრივი ჯგუფის მოსახლეობაში

**ს. კრავეიშვილი, ნ. შონია,
ზ. საყვარელიძე, ნ. საყვარელიძე**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ორთოპედიული სტომატოლოგიისა და ება-სახის ორთოპედიის დეპარტამენტი, საქართველო

ნაწილობრივი მეორადი ადენტია, კარიესთან და პაროდონტის დაავადებებთან ერთად განეკუთვნება ება-კბილთა სისტემის ყველაზე გავრცელებულ დაავადებებს, რაც დანაკლისი კბილების რაოდენობასთან ერთად კორელაციაშია ასაკთან. შედეგად, ადგილი აქვს მეტყველებისა და ღეჭვის ფუნქციის მოშლას, სახის ფორმის შეცვლას, ესთეტიკურ და ფსიქოსოციალურ არასრულფასოვნებას, საჭმლის მომნელებელი და ორგანიზმის სხვა სისტემათა პათოლოგიებს, ქრონიკული ინფექციური კერების გაჩენას, რეაქტიულობის ცვლილებას და სხვა ამიტომ აღნიშნული დაავადებების პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მეთოდების სრულყოფა სტომატოლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

სტომატოლოგიური დახმარების ორგანიზაციისა და დაგეგმვის ეფექტურობა ეფუძნება ეპიდემიოლოგიურ კვლევებს. კბილთა მწკრივში არსებული დეფექტების და მეორადი დეფორმაციების გავრცელება და ინტენსივობა ბოლო ათწლეულების მანძილზე არ გამოკვლეულა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სპეციალიზირებული სტომატოლოგიური დახმარების გეგმის და პროფილაქტიკური ღონისძიებების პროგრამის შესამუშავებლად კბილთა მწკრივში არსებული დეფექტების და მეორადი დეფორმაციების გავრცელების და ინტენსივობის შესწავლა, არსებული დეფექტების სიდიდის, ლოკალიზაციის, წარმოშობის მიზეზებისა და დეფორმაციის გათვალისწინებით სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში. გამოკვლეულია 15-40 წლამდე ასაკის 147 პაციენტი სპეციალური ანკეტის მეშვეობით. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ 147 პაციენტიდან მეორადი ადენტია აღნიშნებოდა 96 (62%) პა-

ციენტს, ანუ გამოკვლევულ პაციენტთა ნახევარზე მეტს. 112 პაციენტი საჭიროებდა ორთოპედიულ მკურნალობას.

არსებული პრობლემის აქტუალობიდან გამომდინარე, მიღებული შედეგები ნათელყოფს

დროული ორთოპედიული ჩარევის აუცილებლობას შემდეგი გართულებების პროფილაქტიკის მიზნით, რისთვისაც შემუშავებულია სპეციალიზირებული სტრატეგიული დახმარების გეგმა და პროფილაქტიკური ღონისძიებების პროგრამა.

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРОНЕГАТИВНОЙ MUSK-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ МИАСТЕНИИ

Квирквелия Н.Б., Шакаришвили Р.Р.

Институт неврологии им. П.М. Сарадживили, Тбилиси, Грузия

Миастения - аутоиммунное заболевание, в основе этиологии которого лежит аутоагрессия с образованием антител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата. Возрастающее число выявляемых антигенных мишеней подтверждает неоднородность заболевания. Более чем в 80% случаев в сыворотке крови больных миастенией обнаруживаются аутоантитела к мышечному ацетилхолиновому рецептору (АХР), антитела к титин-белку и рианодинновым рецепторам саркоплазматического ретикулула, антитела к потенциал-зависимым калиевым каналам. У 10-15% больных с клиническим проявлением миастении в сыворотке крови отсутствуют антитела к АХР. Эти формы заболевания известны как серонегативные (СН). Доказана аутоиммунная природа СН миастении. Декремент нервно-мышечной передачи при СН форме обусловлен нарушением функциональных свойств ионных каналов АХР.

Примерно у 35% СН пациентов обнаруживают антитела к рецепторам мышечной специфической тирокиназы (MUSK), белкам постсинаптической мембраны, которые играют значимую роль в функционировании АХР [10,21]. Аутоантитела к MUSK наиболее специфичны для СН миастении. Они не выявляются при серопозитивной миастении и других аутоиммунных заболеваниях [11,14]. MUSK селективно экспрессируется рецепторами скелетной мышцы [2,21]. В основном MUSK-рецепторы образуют кластеры АХР и принимают активное участие в агрегации белков на постсинаптической мембране. В период эмбрионального развития MUSK участвует в образовании и дифференцировке синапсов.

Взросший интерес исследователей к проблемам патогенеза и клиники СН миастении обусловлен все чаще появляющимися в литературе данными о своеобразии клинического паттерна этой формы болезни и резистентности пациентов с СН MUSK-положительной

миастенией к традиционным видам патогенетического лечения миастении [4,7,17].

Целью исследования явилось выявление ассоциативной связи между особенностями иммунного ответа, клиническими и электронейромиографическими проявлениями у больных серонегативной MUSK-положительной миастенией и определение тактики своевременного и адекватного лечения данной формы заболевания.

Материал и методы. Обследованы 9 пациентов с СН MUSK-положительной миастенией в возрасте 29-42 лет, из них 6 женщин и 3 мужчин.

Диагноз миастении основывался на результатах клинического, электронейромиографического (ЭНМГ), иммунологического исследований и данных фармакологического теста с введением адекватной дозы прозерина. ЭНМГ исследования проводились на электромиографе "Keypoint" ("Medtronic", США).

Использовался метод непрямой ритмической супрамаксимальной стимуляции мышцы с регистрацией М-ответа поверхностными электродами (декремент-тест). Обследовано 27 мышц. У каждого пациента исследовались мышцы: m. orbicularis oculi, m. deltoideus, m. abductor digiti minimi. Сила мышц определялась по 6-балльной шкале.

Функциональное состояние нервно-мышечной передачи оценивалось по следующим параметрам: амплитуда негативной фазы М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул (mВ); величина декремента амплитуды М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 имп/сек. по отношению пятого М-ответа к первому (%); изменение амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/сек. через 5 сек. после окончания тетанической серии или максимального произвольного

усилия в течение 10 сек. (посттетаническое облегчение - ПТО или постактивационное облегчение - ПАО) по отношению к исходному М-ответу и пятого М-ответа к первому (%); изменение амплитуды М-ответа в серии из 5 импульсов при стимуляции частотой 3 имп/сек. через 2 минуты после окончания тетанической серии или максимального произвольного усилия (посттетаническое истощение - ПТИ или постактивационное истощение - ПАИ) по отношению к исходному М-ответу и пятого М-ответа к первому (%); изменение амплитуды М-ответа и декремента амплитуды М-ответа после подкожного введения адекватной дозы прозерина по отношению к исходному М-ответу и пятого М-ответа к первому (%). Изучение функционального состояния потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) проводилось с использованием игольчатых электродов. Обследовано 18 мышц. Тяжесть клинических проявлений оценивалась согласно международной 5-балльной шкале MGFA.

Иммунологические обследования выполнялись в лаборатории «Мрчевели». Концентрацию антител к АХР и MUSK определяли радиоиммунологическим методом, уровень антител к мышечному белку тимиину - методом твердофазного иммуноферментного анализа. Иммунологическое обследование прошли 9 больных миастенией.

Все больные прошли курс лечения преднизолоном (метилпреднизолоном) - прием $per os$ в дозе 1 мг/кг массы тела. На фоне базисного приема метипреда все больные получали азатиоприн. Суточная доза препарата составила 2 мг/кг массы тела. Длительность приема лекарства - от 1 года до 3 лет.

Полученные результаты обработаны статистически с помощью статистических программ. Вычислялись средние величины и их разброс ($M \pm \sigma$), а также корреляция между различными показателями (с вычислением коэффициента корреляции - "r" и степени его достоверности - "p" с применением t-критерия Стьюдента) Достоверными считались изменения при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У 9 больных СН миастенией был повышен титр антител к MUSK. Средние значения составили $1,1 \pm 0,5$ нмоль/л, при норме - менее 0,05 нмоль/л. Максимальные значения - 1,36 нмоль/л, минимальные - 0,13 нмоль/л. Титр антител к АХР был ниже нормы (0,4 нмоль/л). Из 9 пациентов с СН MUSK-положительной миастенией 6 было женщин и 3 мужчин, соотношение - 2:1. Первые симптомы заболевания у 5 пациентов выявлены в возрасте от 29 до 40 лет, у 4 - от 40 до 45 лет.

Таким образом, полученные данные не выявили изменения традиционного для миастении соотношения женщин и мужчин, а также отличий по возрасту дебюта болезни среди пациентов. По данным же медицинской литературы отмечается значительное преобладание

женщин и более ранний дебют миастении (до 35 лет) у серонегативных больных [9,12,15].

У 3 (33,3%) MUSK-положительных пациентов выраженность клинических проявлений болезни по шкале MGFA была расценена как легкая (II B), у 4 (44,4%) - средней степени тяжести (III B), у 2 пациентов (22,2%) - тяжелая, с угрозой развития миастенического криза (IV B).

У всех больных отмечалось поражение мимической и бульбарной мускулатуры. Обращала внимание тяжесть поражения лицевой мускулатуры с частым выявлением (66,7%) феномена лагофталма и гипомимии. У 2 (22,2%) больных выявлено истощение мышц век, гипотрофия височных мышц. У 6 (66,7%) пациентов отмечалось поражение мышц шеи, у 5 (55,6%) - слабость экстраокулярных мышц - птоз, диплопия. Сравнительно реже (33,3%) выявлялась слабость туловищных мышц. У 4 (44,4%) пациентов периодически отмечались эпизоды слабости дыхательной мускулатуры.

Таким образом, исследование клинических симптомов у 9 обследованных больных MUSK-положительной миастенией выявило преимущественное вовлечение в процесс мимической и бульбарной мускулатуры при относительно редком поражении экстраокулярных и туловищных мышц. По данным ряда авторов, нарушение мимической, бульбарной и дыхательной мускулатуры составляет основу клинического паттерна СН MUSK-положительной миастении [12,20]. На грубое поражение мимической мускулатуры, атрофии мышц лица и языка у СН больных указывал и Newsom-Davis [16]. Одни авторы [18] связывают это с миопатией, другие [19] предполагают роль денервации, исходя из механизма действия антител к MUSK, вызывающих денервационную модель поражения синаптического аппарата, подтверждая указанное выявлением «ангулярных атрофий» мышечных волокон, типичных для денервационных заболеваний.

Слабость передней группы мышц шеи выявлена у 6 (66,7%) больных. В медицинской литературе также указывается на частое поражение мышц, разгибателей шеи при СН миастении. Описаны случаи начала заболевания СН MUSK-положительной миастении с развитием феномена свисающей головы [6].

Двоение в дебюте заболевания отмечалось у 2 (22,2%) больных. Большинство исследователей не считают поражение экстраокулярных мышц типичным для СН миастении [1], хотя ряд авторов описывают клинические случаи СН MUSK-положительной миастении, начинающиеся с двоения [5].

Исследование нервно-мышечной передачи в мышцах конечностей среди обследованных больных выявило

наличие декремента амплитуды М-ответа в 49% мышц, тогда как при СН форме частота выявления декремента в этих же мышцах составляет около 78% [15]. При исследовании *m. orbicularis oculi* декремент выявился в 77,8% случаев.

На одиночный супрамаксимальный стимул параметры М-ответа были в основном нормальными, хотя в 22,2% случаях - несколько снижены. В период ПТО (ПАО) прирост М-ответа составил, в среднем, $111 \pm 26,3\%$. При стимуляции частотой 3 имп/сек. максимальный показатель декремента М-ответа не превышал 21% даже при выраженном снижении силы мышцы.

При изучении обратимости нарушений нервно-мышечной передачи на фоне прозерина положительный эффект ни в одном случае не выявлен. В прозерин-негативных мышцах отмечалась негативная клинко-ЭМГ реакция в виде фасцикуляций. Обращало внимание увеличение длительности М-ответа на фоне прозерина. Таким образом, все 9 СН MUSK-положительных пациентов были прозерин-негативными.

Изучен характер нарушений периферического нейромоторного аппарата с помощью игольчатой ЭМГ. Организация ПДЕ мышечных волокон исследовалась в *m. frontalis* и *m. deltoideus*. При силе 0-1 балл в *m. frontalis* средняя длительность ПДЕ снижена незначительно, в среднем, на $11,3 \pm 5,5$. Амплитуда соответствовала границам нормы. Отмечалось увеличение числа полифазных потенциалов. При той же силе (0-1 балл) в *m. deltoideus* отмечалось более значимое снижение средней длительности, в среднем, на $19,0 \pm 5,8\%$. Выявилась спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций, фасцикуляций и положительных острых волн, что, по всей видимости, следует объяснить холинергической активностью мышц, связанной с повышением чувствительности к АХР при десенситизационном типе блока нервно-мышечной передачи.

Таким образом, характер изменений ПДЕ у обследованных больных близок к миопатическому типу, что отмечается и другими авторами [8]. Среди 9 больных СН MUSK-положительная миастения не сочеталась с тимомой и экстрагимическими заболеваниями, что согласуется с данными других исследователей [14,16].

Антитела к MUSK никогда не выявляются при серопозитивной миастении и других аутоиммунных заболеваниях [4,11,14]. По нашим и данным некоторых авторов, уровень этих антител коррелирует с тяжестью течения MUSK-положительной миастении и уменьшается на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии, но не меняется после тимэктомии [3,13]. Некоторые авторы отрицают корреляцию между концентрацией

MUSK-антител и тяжестью клинических проявлений заболевания [1].

Ввиду неэффективности антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) все 9 больных СН MUSK-положительной миастенией принимали преднизолон (метипред) перорально по схеме через день. Дозировка глюкокортикостероида, в среднем, составила 1 мг/кг.

Эффект был недостаточный и в сочетании с преднизолоном (метипредом) больным был назначен азатиоприн перорально ежедневно в дозе 50 мг в день с последующим увеличением ее до 150-200 мг в сутки. У всех больных выявился клинический эффект разной степени спустя 3-4 месяца после начала приема азатиоприна. 7 больным постепенно снизили дозу глюкокортикостероида (на 1/4 таблетки на один прием) до среднеподдерживающей.

Таким образом, среди 9 СН MUSK-положительных больных выявлено преобладание женщин (2:1); дебют миастении - в 29-45 лет; выявлено преимущественное вовлечение в процесс мимической, бульбарной мускулатуры и передних мышц шеи, сравнительно редкое поражение экстраокулярных и туловищных мышц. ЭНМГ особенностями явилось отсутствие или небольшой декремент М-ответа в клинически пораженных мышцах, негативная реакция на АХЭП. На фоне глюкокортикоидной терапии отмечалась неполная компенсация двигательных расстройств, и в сочетании с глюкокортикостероидами всем пациентам был назначен азатиоприн перорально в соответствующей дозе. Состояние всех больных улучшилось. 7 пациентам на фоне азатиоприна снизилась доза преднизолона (метипреда) до среднеподдерживающей.

Несмотря на вышеуказанные клинко-ЭНМГ особенности, дифференциально-диагностических критериев для диагностики СН MUSK-положительной миастении нами не выявлено. Аналогичные клинические и электрофизиологические данные выявляются и у серопозитивных больных миастенией, которые хорошо подчиняются установленной патогенетической терапии миастении.

Особенностью менеджмента больных СН MUSK-положительной миастенией является их резистентность к традиционным методам лечения миастении: негативная или слабая реакция на АХЭП, недостаточный эффект на глюкокортикоидную терапию, отсутствие ответа на тимэктомию [12,18].

В связи с вышеизложенным, выявление СН MUSK-положительной миастении иммунологическими тестами имеет не только диагностическое значение, но и определяет тактику адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Санадзе А.Г. Миастения и Миастенические синдромы. М.: 2012; 255.
2. Angelini C., Martignago S., Biscigli M., Albertini E. Myasthenia Gravis with Anti-MuSK Antibodies: Clinical Features and Histopathological Changes. A Look into Myasthenia Gravis. Edited by Dr. Joseph A. Pruitt. Department of Neurosciences, University of Padova, Padova 2IRCCS San Camillo; Venezia: 2012; 106.
3. Angelini C. Diagnosis and management of autoimmune myasthenia gravis. Clin Drug Investig. 2011; 31(1): 1-14.
4. Bartocchini E., Scuderi F., Minicuci G.M., Martino M., Ciaraffa F., Evoli A. Anti- Musk antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. Neurology. 2006; 67(3): 505-507.
5. Bau V., Hanisch F., Hain B., Zierz S. Ocular involvement in Musk antibody – positive myasthenia gravis. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2006; 223(1): 81-83.
6. Casanovas C., Provedano M., Jauma S., Montero F., Nez-matos F.A. Musk-antibody positive myasthenia gravis presenting with isolated neck extensor weakness. Neuro-muscle Disord. 2007; 40(20): 295-298.
7. Evoli A. Clinical aspects of Neuromuscular transmission disorders. Acta neurol Scand Suppl. 2006; 183: 8-11.
8. Farrugia M.E., Kennet R. P., Hilton-Gones D., Newsom-Davis J., Vincent A. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with Musk antibodies. Clin Neurophysiol. 2007; 110(9): 269-277.
9. Hatanaka Y., Hemmi S., Morgan M.B., Scheufele M.L., Claussen G.C., Wolfe G.L., Oh S.G. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with Musk- antibody-positive MG. Neurology. 2005; 65(9): 1508-1509.
10. Lanfranconi S., Corti S., Baron P., Conti G., Borellini L., Bresolin N., Bersano A. Anti-MuSK-Positive Myasthenia Gravis in a Patient with Parkinsonism and Cognitive Impairment. Neurology Research International 2011; 2011: 4.
11. Lavrnic D., Vugic A., Rakocevic – S lojanovic V., Stevic Z., Basta J., Pavlovic S., Trikić R., Apostolski S. Cyclosporine in treatment of myasthenia gravis. Acta Neurol Scand. 2005; 111(4): 247-252.
12. Lee J.M., Sung J. J., Oho J.H., Kim H.J., Lee K.W., Choi Y. C., Vincent A. Musk antibody-positive, seronegative myasthenia gravis in Korea. J. Clin. Neurosci. 2006; 13(3): 353-355.
13. Massman S., Vincent A., Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody a distinct disease entity. Lancet 1986; 18(1): 116-119.
14. Murai H., Noda T., Himeno E., Kowano Y., Ohyagi Y., Shiraishi H., Motomura M., Kira J. Infantile onset myasthenia gravis with Musk antibodies. Neurology 2006; 67(1): 174.
15. Nemoto Y., Kuwabara S., Misawa S., Kauaguchi N., Aattori T., Takamori M., Vincent A. Patterns and severity of neuromuscular transmission failure in seronegative

- myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005; 76(5): 714-718.
16. Newsom-Davis J. Neuromuscular Junction Channelopathies: a brief overview. Acta Neurol. Belg. 2005; 105(4): 181-186.
 17. Panga A.R., Flink R., Askmark H., Stalbery E.V. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for Musk antibody. Muscle Nerve. 2006; 34(1): 111-115.
 18. Rostedt-Pungo A., Ahlqvist K., Bartocioni E., Scuderi F., Marino M., Suomalainen M., Kalino H., Stalberg E.V., Neurophysiological and mitochondrial abnormalities in Musk antibody seropositive myasthenia gravis compared to other immunological subtypes. Clin Neurophysiol. 2006; 117(7): 1434-1443.
 19. Shigemoto K., Kubo S., Maruyama N., Hato N., Yamada h., Jie C., Kabayashi N., Mominoki K., Abe Y., Ueda N., Matsuda S. Induction of myasthenia by immunization against muscle specific kinase. J. Clin Invest. 2006; 116(4): 1016-1024.
 20. Stickler D.E., Massey J.M., Sanders D.B. Musk- antibody positive myasthenia gravis clinical and electrodiagnostic patterns. Clin. Neurophysiol. 2005; 126(9): 2065-2068.
 21. Vincent A., McConville F., Barrugia M.E., Bower J., Pledger P., Tang T., Evoli A., Mathews L., Sins G., Davton P. Jacobson L. et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003; 998(9): 324-335.

SUMMARY

CLINICAL-ELECTRONEUROMYOGRAPHIC AND IMMUNOLOGIC ASPECTS OF MYASTHENIA GRAVIS WITH ANTI-MUSK ANTIBODIES

Kvirkvelia N., Shakarishvili R.

Sarajishvili Institute of Neurology, Tbilisi, Georgia

Myasthenia gravis (MG) is a neuromuscular autoimmune disorder caused by autoaggression directed to different antigenic goals of peripheral neuromotor apparatus. Approximately 80% of patients have detectable serum antibodies against acetylcholine receptors (AChR). About 10-15% of the MG patients do not have AChR – antibodies. This form is called seronegative (SN) MG. In 35% of SN patients antibodies against muscle – specific tyrosine kinase (MUSK) is clearly observed.

According to modern data, SN MG patients are resistant against traditional pathogenetic therapy of MG.

In order to develop the strategy of timely and adequate treatment of SN MUSK positive MG, we decided to build up differential diagnostic criteriums for this form of MG.

For this purpose we analyzed clinical – electroneuromyographic (ENMG), immunologic and pharmacological data of 9 SN MUSK positive MG patients.

The specific clinical patterns for SN positive MG was not revealed. The analogical clinic – ENMG and pharmacological signs were observed in seropositive MG. Accordingly, antibodies do not determine the peculiarity of this disease. Therefore, the revelation of the antibodies has not only diagnostic value; it also defines the expediency of pathogenetic therapy of MG.

Keywords: seronegative musk positive myasthenia, clinic, electroneuromyographia, immunology.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРОНЕГАТИВНОЙ MUSK-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ МИАСТЕНИИ

Квирквелия Н.Б., Шакаришвили Р.Р.

Институт неврологии им. П.М. Сараджишвили, Тбилиси, Грузия

Миастения – аутоиммунное заболевание, в основе этиологии которого лежит аутоагрессия с образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата. Более чем 80% случаев в сыворотке крови больных миастенией обнаруживаются антитела к мышечному ацетилхолиновому рецептору (АХР). Также выявляются антитела к титин-белку, риадиноновым рецепторам саркоплазматического ретикулума, потенциал-зависимым калиевым каналам.

У 10-15% больных миастенией отсутствуют антитела к АХР в сыворотке крови – серонегативная миастения (СН). Примерно у 35% СН пациентов выявляют антитела к рецепторам мышечной специфической киназы (MUSK).

Известно, что серонегативные больные резистентны к традиционной патогенетической терапии миастении. С целью выявления дифференциально-диагностических критериев для своевременного и адекватного лечения этой формы заболевания авторами проанализированы клинико-электронеуromиографические (ЭНMG) и фармакологические данные 9 пациентов с СН MUSK-положительной миастенией.

Выделены клинические особенности, однако специфических дифференциально-диагностических критериев

не выявлено, так как аналогичные результаты клинических, фармакологических и ЭНMG исследований отмечаются у серопозитивных больных.

Полученные в результате исследования данные выявили, что антитела не определяют клиническую картину миастении. Выявление СН MUSK-положительной миастении посредством иммунологических тестов имеет не только диагностическое значение, но и определяет целесообразность того или иного метода патогенетической терапии заболевания.

რეზიუმე

სერონეგატიური MUSK-დადებითი მიასტენიის კლინიკურ-ელექტრონეირომიოგრაფიული და იმუნოლოგიური ასპექტები

ნ. კვირკველია, რ. შაკარიშვილი

პ. სარაჯიშვილის სახ. ნევროლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

მიასტენია ავტოიმუნური არაერთგვაროვანი დაავადებაა, რომლის ეტიოლოგიას საფუძვლად უდევს პერიფერიული ნეირომტორული აპარატის სხვადასხვა ანტიგენური სამიზნისკენ მიმართული ანტიგენების წარმოქმნით განპირობებული ავტოაგრესია. მიასტენიით დაავადებულთა 80%-ის სისხლის შრატში ვლინდება ანტისხეულები პოსტსინაფსური აცეტილქოლინორეცეპტორების მიმართ. ასევე გამოვლენილია ანტისხეულები ტიტინის, სარკოპლაზმური რეტიკულუმის რიანო-დინის რეცეპტორებისა და კალიუმის არხების მიმართ. მიასტენიის შემთხვევათა 10-15%-ში არ არის ნანახი ანტისხეულები აცეტილქოლინორეცეპტორების მიმართ - სერონეგატიური მიასტენია. სერონეგატიური მიასტენიით ავადმყოფების 35%-ში აღმოჩენილია ანტისხეულები კუნთის სპეციფიკური კინაზის (MUSK) მიმართ.

თანამედროვე სამედიცინო მონაცემების მიხედვით, სერონეგატიური მიასტენიით დაავადებული პაციენტები არ ემორჩილებიან მიასტენიის ტრადიციულ პათოგენეზურ ეტაპობრივ მკურნალობას და ძირითადად პასუხობენ იმუნოსუპრესორულ თერაპიას. აქედან გამომდინარე, სერონეგატიური MUSK-დადებითი მიასტენიის დროული და ადეკვატური მკურნალობის სტრატეგიის შემუშავების მიზნით, მიასტენიის ამ ფორმის დიფერენციული დიაგნოზური კრიტერიუმების დასადგენად, ნაშრომში გაანალიზებულია სერონეგატიური MUSK-დადებითი მიასტენიით დაავადებული 9 პაციენტის კლინიკურ-ელექტრონეირომიოგრაფიული, იმუნოლოგიური და ფარმაკოლოგიური გამოკვლევების შედეგები.

გამოკვლევების შედეგების მიხედვით გამოყოფილია MUSK-დადებითი მისთენიის კლინიკური თავისებურებანი, მაგრამ გამოვლენილი კლინიკური პატერნი არ არის სპეციფიკური სერონეგატიური MUSK-დადებითი მისთენიისათვის. ანალოგიური ელექტრონეირომიოგრაფიული და ფარმაკოლოგიური მონაცემები აღენიშნებათ სეროპოზიტიური მისთენიით დაავადებულებს, რომელთაც MUSK-დადებითი მისთენიის იდენტიური კლინიკური სურათი აღენიშნებათ.

ამგვარად, ნაშრომის შედეგებსა და ლიტერატურაში არსებული მონაცემებზე დაყრდნობით, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ანტისხეულები არ განსაზღვრავს მისთენიის კლინიკური სურათის თავისებურებას. ამდენად იმუნოლოგიური ტესტებით სერონეგატიური MUSK-დადებითი მისთენიის გამოვლენას ენიჭება არა მარტო სადიაგნოზო მნიშვნელობა, არამედ ანტისხეულების იდენტიფიცირება განაპირობებს დაავადების პათოგენეზური მკურნალობის ტაქტიკას.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ II СТАДИИ

Плеш И.А., Гайдич Л.И., Рябой С.И.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Болезни системы кровообращения, в частности, эссенциальная гипертензия (ЭГ) остается наиболее актуальной проблемой во всем мире [1,3,5-7]. Улучшить диагностику и предотвратить прогрессирование ЭГ II стадии возможно на основании интегрального (комплексного) изучения всех звеньев гемодинамики: артериального, венозного и микроциркуляторного. Поскольку в научной литературе гемодинамические показатели у пациентов ЭГ II стадии интерпретируются, в основном, исходя из анализа постнагрузки на сердце [2,4], в данном исследовании, кроме артериального звена, внимание обращено на венозную и микроциркуляторную системы - значимые составляющие преднагрузки на сердце больных ЭГ II ст. с различным суточным профилем артериального давления (АД).

Цель исследования - усовершенствование диагностики отдельных форм эссенциальной гипертензии II стадии у больных с различным суточным профилем артериального давления путем комплексного изучения и анализа состояния артериального, венозного тонуса сосудов и микроциркуляции.

Материал и методы. Обследовано 92 больных ЭГ II ст. (ВОЗ, 2010) и 30 нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту и полу. У пациентов регистрировалось повышение АД преимущественно II степени. Средний возраст больных составил $52,4 \pm 4,14$ года. Всем больным проводили суточное мониторирование АД

(СМАД) на аппаратном комплексе «Solvaig» (Украина) с определением на группы «dipper» (D), «non dipper» (ND) и «night picker» (NP) по показателю суточного индекса (СИ).

Осуществляли сравнительный анализ величин ангиотензиореографии (АТРБГ) верхней конечности с определением давления закрытия и открытия артерий (ДЗА, ДОА) и вен (ДЗВ, ДОВ) у больных и практически здоровых лиц по методике В.А. Аринчина в нашей модификации (патент на полезную модель UA №34831A). Сущность методики заключалась в определении объемно-импедансной зависимости тканей предплечья в моменты закрытия и открытия сосудов в ответ на медленную компрессию и декомпрессию конечности. ДЗВ определяли с момента роста кровенаполнения дистальной части конечности ниже наложения манжеты до момента прекращения кровенаполнения, соответствующего закрытию артерий, после чего осуществляли медленную декомпрессию с определением моментов открытия артерий и вен.

Определяли центральное венозное давление (ЦВД) по традиционной методике Вальдмана в нашей модификации (рацпредложение №42/03, Буковинский государственный медицинский университет) и проводили компьютерную капилляроскопию ногтевого ложа (ККСНЛ) верхних конечностей посредством цифрового оптического капилляроскопа «Микропоток» «MSX M7X camera» с программным обеспечением.

Анализ полученных данных проводился по следующим признакам: СИ, состояние микроциркуляции, уровень ЦВД, показатели АТРБГ. Статистическая обработка результатов исследования произведена посредством пакета анализа Microsoft Excel 2003.

Результаты и их обсуждение. Распределение пациентов по вариантам СИ составило: D - 35, ND - 46, NP - 11 человек, или 39%, 49% и 12%, соответственно. Средние величины АД у пациентов с ЭГ II ст. до обследования составляли: САД - $157 \pm 2,9$ и ДАД - $97 \pm 1,9$ мм.рт.ст. После проведения СМАД средние суточные показатели АД у пациентов с ЭГ II ст. с разной структурой циркадианных АД составили: D - САД - $140,5 \pm 4,7$; ДАД - $80,0 \pm 3,0$; ND - САД - $143,7 \pm 6,2$, ДАД $80,8 \pm 3,6$; NP - САД - $146,7 \pm 3,8$, ДАД - $81,4 \pm 1,9$ мм.рт.ст.

Сравнительная оценка результатов компрессионно-декомпрессионной пробы на верхней конечности с определением величин ДЗВ, ДЗА, ДОА, ДОВ у больных ЭГ II ст. представлена в таблице.

Установлено, что у больных ЭГ II ст. большинство показателей АТРБГ достоверно превышали контрольные данные. В частности, максимальные показатели ДЗВ выявлены в группе NP, которые отличались от общей группы больных ЭГ II ст. Примечательно, что у нормотензивных лиц ДЗВ было в 2-2,5 раза ниже, чем у

больных ЭГ II ст. и было близко к уровню ЦВД ($80-90$ мм H_2O). По всей видимости, у больных со стабильным уровнем АД за сутки (ND, NP) артериальная гипертензия в большей мере сочетается с венозной гипертензией. При сравнении показателей артериального звена у больных ЭГ II ст. наблюдалась тенденция к преобладанию ДЗА над ДОА. Возможно, выявленные изменения связаны со стимуляцией эндотелиальных факторов, за счет механического воздействия на стенки артерий и вен и некоторой инерционности методики.

Учитывая особенности использованной методики и строгое горизонтальное расположение тела больного, с одновременным определением уровня ЦВД целесообразно сравнение данных закрытия вен при компрессии и ЦВД между собой. Оказалось, что показатель ЦВД у пациентов ЭГ II ст. существенно зависит от СИ (данные уровней ЦВД у больных ЭГ II ст. в соответствии с СИ представлены на рис. 1).

Согласно полученным данным, во всех группах больных средние величины ЦВД превышали нормальные показатели ($60-120$ мм H_2O). Максимальный уровень ЦВД определялся в группе NP. Естественно, ЦВД зависит не только от тонуса венозных сосудов, но и от характера перераспределения объема циркулирующей крови между артериальным, микроциркуляторным и венозным секторами.

Таблица. Показатели ангиотензиореобарографии у пациентов ЭГ II ст.

Показатели АТРБГ	Контроль	Общая группа ЭГ II ст.	D	ND	NP
ДЗВ, мм рт.ст.	$7,7 \pm 1,2$	$18,0 \pm 3,1^*$	$12,6 \pm 2,2^*$	$20,6 \pm 3,5^*$	$21,3 \pm 4,0^*$
ДЗА, мм рт.ст.	$125,6 \pm 7,1$	$153,7 \pm 6,1^*$	$150,8 \pm 4,3^*$	$152,9 \pm 6,8^*$	$154,4 \pm 5,7^*$
ДОА, мм рт.ст.	$122,7 \pm 5,2$	$143,0 \pm 8,5^*$	$142,1 \pm 4,6^*$	$141,3 \pm 6,9^*$	$148,9 \pm 5,3^*$
ДОВ, мм рт.ст.	$50,1 \pm 4,2$	$46,3 \pm 2,4$	$49,2 \pm 2,7$	$43,6 \pm 2,2$	$42,1 \pm 1,4^*$

* - результаты, отличающиеся от контрольной группы ($p < 0,05$)

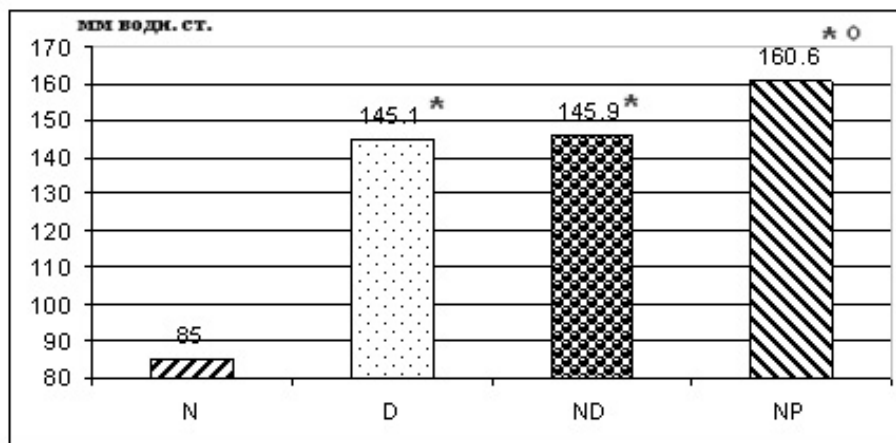


Рис. 1. Уровни ЦВД у больных ЭГ II ст. в зависимости от суточного индекса АД

* - величины, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$)

На основании анализа данных ККСНЛ верхних конечностей у обследованных пациентов диагностировали изменения капиллярной сетки различной степени, которые также зависели от СИ, в частности: удельный вес количества капилляров в группах пациентов с низким и отрицательным суточными профилями (ND и NP) изменен за счет снижения числа функционирующих капилляров, тогда как у подавляющего числа пациентов группы D и контрольной группы удельный вес характеризовали как достаточный. Форма капилляра почти у всех больных ЭГ II ст. оказалась измененной: атипичная, извилисто-петлеобразная, клубочковая, завиток, с отростками. У нормотензивных лиц и, в единичных случаях, у пациентов группы D форма капилляра наблюдалась в виде классической петли. Артерио-венулярное равновесие у всех обследованных пациентов было смещено в сторону венулярного. У пациентов группы ND и NP регистрировались изменения в виде расширения венулярных браншей, застойных капель в переходных браншах и наличии застойной венулярной сетки. Скорость капиллярного кровотока у всех обследованных характеризовали как умеренную и сниженную. Интересная особенность реологических изменений в виде зернистости потока эритроцитов наблюдалась у пациентов из группы NP. Барьерная функция стенки капилляров у всех больных ЭГ II ст. была снижена, у нормотензивных лиц - удовлетворительная. Периваскулярный отек у большинства обследованных - выраженный, в некоторых - значительно, независимо от СИ (рис. 2 а-в).

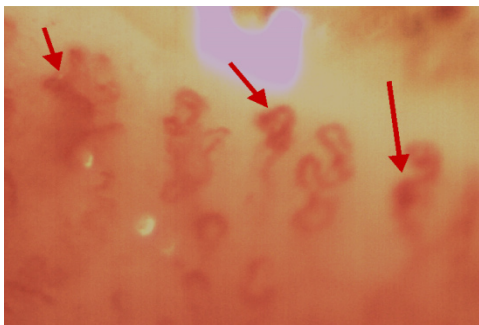


Рис. 2а. Извилисто-петлеобразная форма капилляров у пациентов группы D

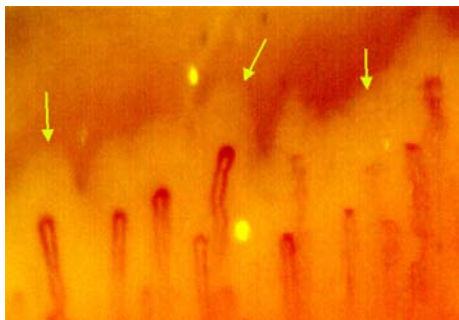


Рис. 2б. Выраженный периваскулярный отек у пациентов группы NP

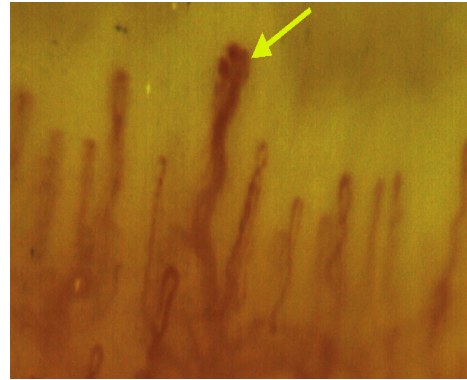


Рис. 2в. Расширение венулярных браншей, застойные капли в переходных браншах у пациентов группы ND

Как известно, перераспределение объема циркулирующей крови значительно влияет на повышение ЦВД. У обследованных пациентов изменения показателей ККСНЛ коррелировали с уровнями ЦВД в нарастающей зависимости в группах с низким и отрицательным СИ, что подтверждается данными о росте ЦВД не только в центральных венах, правом предсердии, но и в застойной венулярной сетке.

Выводы:

1. Комплексное использование показателей суточного мониторинга артериального давления, объемно-импедансной методики ангиотензиореобарографии и капилляроскопии ногтевого ложа с большой вероятностью позволяет диагностировать не только артериальную, но и артерио-венозную гипертензию преимущественно у больных ЭГ II ст. с низким (ND) и отрицательным (NP) суточным индексом артериального давления.
2. Среди обследованных пациентов с эссенциальной гипертензией II стадии 98% имели признаки выраженных расстройств микроциркуляции в виде уменьшения удельной плотности функционирующих капилляров с параллельным нарастанием уровней центрального венозного давления, более существенные - у больных с суточным индексом артериального давления ND и NP.
3. Данные, полученные с использованием методик ангиотензиореобарографии и капилляроскопии ногтевого ложа, можно предложить в качестве диагностических критериев прогнозирования прогрессирования заболевания у пациентов с эссенциальной гипертензией II стадии с разной циркадианной структурой артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Долженко М.Н., Горбась И.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индиви-

дуализированные программы (на основе Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2012). К.: МО-РИОН; 2013: 96.

2. Люсов В.А. Евсиков Е.М., Машутова Ю.М., Шарипов Р.А. Гипертонические кризы при первичной артериальной гипертензии - состояние сердечно-сосудистой системы и особенности центральной гемодинамики. Рос. кард. ж. 2007; 5(67): 6-16.

3. Нетяженко В.З., Пузанова О.Т. Артеріальна гіпертензія як фактор кардіоваскулярного ризику. Внутрішня медицина 2009; 1-2: 9-26.

4. Туев А.В., Хлынова О.В., Щекотов В.В., Агафонов А.В. Артериальная гипертензия: взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем и их прогностическая значимость для оптимизации антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(7): 51-55.

5. Burnie M. Compliance in hypertension. EDTNA ERCA J. 2005; 31: 152-155.

6. 2013 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J. Hypertension 2013; 25: 1105-1187.

7. Felix M., Frank H., Christian U. et al. Behandlungsstrategien bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie. Dtsch. Arztebl. Int. 2011; 108(43): 725-731.

SUMMARY

COMPREHENSIVE EVALUATION OF NEW DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PROGRESSION OF ESSENTIAL HYPERTENSION STAGE II

Plesh I., Haidych L., Riabyi S.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The aim of the study was to improve the diagnosis of essential hypertension (EH) stage II in patients with different circadian blood pressure profile through a comprehensive analysis of various parts of hemodynamics. The diagnostic capabilities of compression-decompression test by using of original method angio-tensio-rheo-baro-graphy (ATRBG), which is based on volume-impedance dependence of forearm tissue's hyperemia, peculiarities of the changes of microcirculation of the nail bed and central venous pressure (CVP) have been studied in 92 patients with EH stage II depending on the circadian rhythm of blood pressure. The results of using ATRBG may indicate that the arterial hypertension is combined with venous one in the majority of patients with EH stage II. We have discovered the inverse relationship between the increasing of CVP level and the decreasing of density of functional capillaries in the patients with low (non-dipper) and negative (night-picker)

circadian index of arterial pressure that can be proposed as new diagnostic criteria of progression of EH.

Keywords: essential hypertension, microcirculation, central venous pressure, angio-tensio-rheo-baro-graphy.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ II СТАДИИ

Плеш И.А., Гайдич Л.И., Рябой С.И.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Целью исследования явилось улучшение диагностики эссенциальной гипертензии (ЭГ) II стадии у больных с различным суточным профилем артериального давления путем комплексного анализа различных звеньев гемодинамики. Изучены диагностические возможности компрессионно-декомпрессионной пробы по оригинальной методике ангиотензиореобарографии (АТРБГ), основой которой является объемно-импедансная зависимость кровенаполнения тканей предплечья, особенности изменений микроциркуляции ногтевого ложа и центрального венозного давления (ЦВД) у 92 больных ЭГ II стадии в зависимости от суточного ритма артериального давления. Результаты использования АТРБГ могут свидетельствовать о том, что у большинства больных ЭГ II ст. артериальная гипертензия сочетается с венозной. Обнаружена обратная зависимость между возрастанием уровня ЦВД и уменьшением удельной плотности функционирующих капилляров у пациентов с низким (Non-dipper) и отрицательным (Night-picker) суточным индексом артериального давления, что может быть предложено в качестве диагностических критериев прогрессирующего течения ЭГ.

რეზიუმე

ესენციური ჰიპერტენზიის II სტადიის პროგრესირების ახალი სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების კომპლექსური შეფასება

ი. პლეში, ლ. გაიდიჩი, ს. რიაბოი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ესენციური ჰიპერტენზიის II სტადიის დიაგნოსტიკის გაუმჯობესება ჰემოდინამიკის სხვადასხვა რგოლის კომპლექსური ანალიზის გამოყენებით ავადმყოფებში

არტერიული წნევის განსხვავებული დღე-ღამური პროფილით. ესენციური ჰიპერტენზიის II სტადიით 92 ავადმყოფში შესწავლილია კომპრესიულ-დეკომპრესიული სინჯის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები ანგიოტენზინორეობაროგრაფიის (ატრბგ) ორიგინალური მეთოდის გამოყენებით. მას საფუძვლად უდევს წინამხრის ქსოვილების სისხლსაკეობის მოცულობით-იმპედანსური დამოკიდებულების, ფრჩხილის ბალიშის მიკროცირკულაციის და ცენტრალური ვენური წნევის ცვლილებების შეფასება არტერიული წნევის დღე-ღამურ რიტმთან მიმართებით.

ატრბგ-ის გამოყენების შედეგები ადასტურებს, რომ ესენციური ჰიპერტენზიის II სტადიით ავადმყოფთა უმეტესობაში იგი შეუღლებულია ვენურ ჰიპერტენზიასთან. დადგენილია უკუკავშირი ცენტრალური ვენური წნევის მომატებასა და მოფუნქციონირე კაპილარების კუთრი სიჭკიდროვის შემცირებას შორის პაციენტებში არტერიული წნევის დაბალი (Non-dipper) და უარყოფითი (Night-picker) დღე-ღამური რიტმით, რაც, შესაძლოა, შეთავაზებულ იქნას ესენციური ჰიპერტენზიის პროგრესიული მიმდინარეობის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმად.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 ПРИ ГРИППЕ

¹Дубинская Г.М., ¹Прийменко Н.О., ¹Кайдашев И.П., ¹Похилько В.И., ²Чуб К.Ф.

¹Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава; ²Полтавский национальный педагогический университет им. В.Г. Короленко, Украина

Несмотря на значительное количество исследований последних лет, направленных на изучение гриппа, данная инфекция остается недостаточно контролируемой и малоуправляемой, занимая первое место по распространенности и летальности среди вирусных поражений человека [2].

Известно, что врожденная иммунная система играет определяющую роль в первичной защите организма от патогенов, распознавание которых положено на семейство рецепторов Toll-like (TLR). Особый интерес с точки зрения изучения патогенеза гриппа и его осложнений представляют TLR-2 и TLR-4, которые взаимодействуют с вирусным гемагглютинином, а также TLR-3, обладающий специфичностью в отношении различных вирусных агентов, так как его лигандом является дцРНК-продукт репликации и транскрипции как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов [3,9].

В последние годы опубликовано все больше сведений о роли дисфункции TLR при соматических и инфекционных заболеваниях. Доказано, что полиморфизм Asp299Gly гена TLR-4 тесно связан с развитием гематогенного остеомиелита и системного кандидоза, бактериальных инфекций, передающихся половым путем, респираторно-синцитиальной инфекции у детей младшего возраста и новорожденных, сепсиса, вызванного грамм-отрицательными бактериями, атопической

патологии [1,4,11,13,14]. Полиморфизм Arg753Gln гена TLR-2 ассоциируется с повышенной восприимчивостью к туберкулезу, стафилококковым инфекциям [10,12]. Вариант полиморфизма Leu412Phe гена TLR-3 связывают с развитием подострого склерозирующего панэнцефалита при кори, миокардита и дилатационной кардиомиопатии при энтеровирусной инфекции [7,8]. Однако об изучении роли полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 при гриппе в научной литературе опубликованы единичные сообщения [5].

Учитывая тот факт, что в прогрессировании воспаления существенную роль играют изменения иммунологического статуса и генетический фон, определение генетических маркеров, ассоциированных с развитием гриппа и его осложнений, является актуальной научно-практической задачей, решение которой позволит прогнозировать тяжесть течения и исход данной патологии.

Цель исследования – изучить распространенность и определить прогностическое значение полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 при гриппе.

Материал и методы. Обследовано 112 больных гриппом, из них 63 - с неосложненным течением заболева-

ния и 49 - с грипп-ассоциированной пневмонией. Больные находились на лечении в Полтавской областной клинической инфекционной больнице в эпидсезон в 2009-2014 гг. Среди них женщин - 55 (49,1%), мужчин - 57 (50,9%), возраст больных варьировал в пределах от 17 до 61 года (средний - 34,4±1,38). Большинство обследованных (76,8%) - лица молодого и среднего возраста. Пациенты с грипп-ассоциированной пневмонией не имели общепризнанных факторов риска развития осложнений при гриппе (ожирение, беременность, хронические заболевания легких и т.д.).

Группу популяционного контроля для изучения распространенности полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2 и Asp299Gly TLR-4 составили 90, для Leu412Phe TLR-3 - 80 практически здоровых жителей Полтавской области.

Грипп диагностировали на основании характерных клинико-эпидемиологических данных и подтверждали результатами лабораторных исследований (серологического и молекулярно-биологического) [2]. Вирус гриппа А/Н1N1 выделен у 39,3%, А/Н3N2 – у 35,7%, А/Н2N2 - у 0,9%, В - у 21,4%. Микст-формы были представлены сочетанием антигенных вариантов вирусов гриппа А (Н1N1+Н3N2) (1,8%), вирусов А/Н1N1 и В (0,9%), которые регистрировались лишь у больных грипп-ассоциированной пневмонией.

Диагноз пневмонии верифицировали согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (ERS, 2011) и Приказу МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 р. «Об утверждении клинических

протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «Пульмонология».

Полиморфный участок Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 генотипировали методом полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров. Амплификация проведена на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Россия).

При математической обработке полученных данных использовали программу «Statistica for Windows 7.0» (StatSoft Inc) и электронные таблицы «MS Excel». Сравнение частот генотипов и аллелей между группами проводили посредством точного теста Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Относительный риск развития заболевания и осложнений оценивали посредством показателя соотношения шансов (OR): OR=1 рассматривали как отсутствие, OR>1 – как положительную (повышенный риск развития патологии), OR<1 – как отрицательную (пониженный риск развития патологии) ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что у больных гриппом полиморфноизмененные генотипы TLR-3, TLR-4, а также их сочетание с TLR-2 выявлялись чаще в сравнении с практически здоровыми.

Распределение частот генотипов по исследуемым генам TLR представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение частот генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4 среди больных гриппом, грипп-ассоциированной пневмонией и здоровых, абс. число (%)

Группы обследованных	Генотипы TLR	Leu412Phe TLR-3		
		Leu/Leu	Leu/Phe	Phe/Phe
Здоровые		36 (45,00)	40 (50,00)	4 (5,00)
Грипп		35 (55,55)	25 (39,68)	3 (4,76)
Грипп-ассоциированная пневмония		16 (32,65)	24 (48,98)	9 (18,37) $p_1=0,03; p_2=0,02$
Здоровые	Asp299Gly TLR-4			
	Asp/Asp	Asp/Gly	Gly/Gly	
	87 (96,66)	3 (3,33)	0 (0,0)	
Грипп	55 (87,30)	8 (12,69) $p_1 < 0,05$	0 (0,0)	
Грипп-ассоциированная пневмония	42 (85,71)	7 (14,28) $p_1=0,03$	0 (0,0)	
Здоровые	Arg753Gln TLR-2			
	Gln/Gln	Arg/Gln	Arg/Arg	
	87 (96,66)	3 (3,33)	0 (0,0)	
Грипп	60 (95,23)	3 (4,76)	0 (0,0)	
Грипп-ассоциированная пневмония	46 (93,88)	3 (6,12)	0 (0,0)	

примечание: p_1 – сравнение с группой здоровых; p_2 – сравнение с гриппом

Как следует из представленных в таблице 1 данных, мутантный гомозиготный генотип Phe/Phe TLR-3 выявлен достоверно чаще у больных грипп-ассоциированной пневмонией в сравнении со здоровыми (в 3,7 раз) и больными гриппом (в 3,8 раза). При изучении распространенности полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2, Asp299Gly TLR-4 отмечено отсутствие мутантных гомозиготных генотипов Arg753Arg и Gly299Gly как среди больных гриппом, так и здоровых, что согласуется с данными научной литературы о низкой частоте их распространенности в популяции [6,12]. Гетерозиготный генотип Asp/Gly TLR-4 достоверно чаще выявлен у больных гриппом (12,69%) и грипп-ассоциированной пневмонией (14,28%) в сравнении со здоровыми (3,33%). При сравнении частот генотипов Arg753Gln TLR-2 статистически значимых различий между группами обследованных больных не выявлено. Следует отметить, что комбинации полиморфноизмененных генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4 определяли только у больных гриппом (11,11%) и грипп-ассоциированной пневмонией (14,28%).

По результатам расчета показателя соотношения шансов установлено, что риск развития гриппа в 4,2 раза

выше у людей с генотипом Asp/Gly TLR-4 (OR=4,22; 95% CI 1,07-16,59), в 15 раз – при наличии комбинаций мутантных генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4 (OR=15,0; 95% CI 1,83-286,93). У больных гриппом с мутантным гомозиготным генотипом Phe/Phe TLR-3 в 4,5 раза выше риск развития пневмонии (OR=4,5; 95% CI 1,15-17,65) в сравнении с нормальным генотипом Leu/Leu TLR-3.

Данные сравнительного анализа частот аллелей в исследуемых группах согласуются с результатами, полученными при изучении частоты генотипов исследуемых TLR. Распределение частот аллелей генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 представлено в таблице 2.

Так, из приведенных в таблице 2 данных следует, что мутантный аллель 412Phe гена TLR-3 достоверно чаще выявлялся у больных грипп-ассоциированной пневмонией (42,86%) в сравнении со здоровыми (30,0%) и больными гриппом (24,60%). Частота мутантного аллеля 299Gly TLR-4 оказалась выше среди больных гриппом (6,35%) и грипп-ассоциированной пневмонией (7,14%) в сравнении с популяционным контролем (1,66%). Мутантный аллель 753Gln гена TLR-2 выявлен с одинаковой частотой в обследованных группах.

Таблица 2. Распределение частот аллелей генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 среди больных гриппом, грипп-ассоциированной пневмонией и здоровых, абс. число (%)

Группы обследованных	Аллели генов TLR	Leu412Phe TLR-3	
		Leu	Phe
Здоровые		112 (70,00)	48 (30,00)
Грипп		95 (75,39)	31 (24,60)
Грипп-ассоциированная пневмония		56 (57,14)	42 (42,86) $p_1=0,03$; $p_2=0,004$
Здоровые	Asp299Gly TLR-4	Asp	Gly
		177 (98,33)	3 (1,66)
Грипп		118 (93,65)	8 (6,35) $p_1<0,05$
Грипп-ассоциированная пневмония		91 (92,86)	7 (7,14) $p_1=0,03$
Здоровые	Arg753Gln TLR-2	Gln	Arg
		177 (98,33)	3 (1,66)
Грипп		123 (97,62)	3 (2,38)
Грипп-ассоциированная пневмония		95 (96,94)	3 (3,06)

примечание: p_1 – сравнение с группой здоровых; p_2 – сравнение с гриппом

Согласно расчету показателя соотношения шансов, наличие мутантного аллеля 299Gly TLR-4 в 4 раза повышает риск развития гриппа (OR=4,0; 95% CI 1,04-15,39), а аллеля 412Phe гена TLR-3 - в 2,3 раза грипп-ассоциированной пневмонии (OR=2,3; 95% CI 1,3-4,06).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют рассматривать полиморфизм генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 в качестве прогностических факторов развития гриппа и его осложнений.

Выводы

1. Частота гетерозиготного генотипа Asp/Gly TLR-4 у больных гриппом составляет 12,69%, грипп-ассоциированной пневмонией - 14,28%, что превышает показатели популяционного контроля в 3,8-4,3 раза (3,33%, $p < 0,05$).
2. Гомозиготный генотип Phe/Phe TLR-3 у больных грипп-ассоциированной пневмонией определяется с частотой 18,37%, что превышает показатели больных неосложненным гриппом (4,76%, $p = 0,02$) и здоровых (5,00%, $p = 0,03$).
3. Комбинация мутантных генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4 не выявляется у здоровых и определяется у больных гриппом и грипп-ассоциированной пневмонией с частотой 11,11-14,28% ($p < 0,05$).
4. Наличие полиморфноизмененных генотипов TLR-4, TLR-3 и их комбинаций с TLR-2 позволяет прогнозировать развитие гриппа и грипп-ассоциированной пневмонии. По данным расчета показателя соотношения шансов риск развития гриппа в 4,2 раза выше у людей с генотипом Asp/Gly TLR-4, в 15 - при комбинациях мутантных генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4; риск развития грипп-ассоциированной пневмонии в 4,5 раза выше у больных с мутантным гомозиготным генотипом Phe/Phe TLR-3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я., Измайлова О.В. и др. Полиморфизм Asp299Gly гена TLR4 и тяжелое течение атопической бронхиальной астмы у детей. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология 2013; 2: 98-99.
2. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. К.: ЗДОРОВ'Я; 2000: 63.
3. Друцкая М. С., Белоусов М. С., Недоспасов С. А. Врожденное распознавание вирусов. Молекулярная биология 2011; 45(1): 7-19.
4. Cheryl L. Holmes, James A. Russell, Keith R. Walley. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock: Role in Prognosis and Potential for Therapy Free To View. J. CHEST. 2003; 124(3): 1103-1115.
5. Esposito S., Molteni C. G., Giliani S., et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children. Virol J. 2012; 9: 270.

6. Ferwerda B., McCall MB., Alonso S., et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(42): 16645-16650.
7. Gorbea C., Makar K.A., Pauschinger M., et al. A Role for Toll-like Receptor 3 Variants in Host Susceptibility to Enteroviral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. Journal of Biological Chemistry 2010; 285: 23208-23223.
8. Ishizaki Y., Takemoto M., Kira R., et al. Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. Journal of NeuroVirology. 2008; 14: 486-491.
9. Kawai T. Akira S. Innate immune recognition of viral infection. Nat. Immunol. 2009; 7: 131-137.
10. Lorenz E., Mira J., Cornish K., et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. Infect Immun. 2000; 68: 6398-6401.
11. Montes A.H., Asensi V., Alvarez V., et al. The TLR4 (TLR4 Asp299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis. J. Clin. Exp. Immunol. 2006; 143(3): 404-413.
12. Ogun A.C., Yoldas B., Ozdemir T., et al. The Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. Eur Respir J. 2004; 23: 219-223.
13. Thomas E., Turvey S.E. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms: role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance. Clin. Immunol. 2007; 123: 252-257.
14. Van der Graa C.A., Netea M.G., Morre S.A., et al. Candida-specific INF-gamma deficiency and toll-like receptor polymorphisms in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. J. Eur. Cytokine Netw. 2006; 17(1): 29.

SUMMARY

THE ROLE OF TLR-2, TLR-3, TLR-4 GENES POLYMORPHISM OF GRIPPE

¹Dubinskaya G., ¹Pryimenko N., ¹Kaidashev I.,
¹Pokhylko V., ²Chub K.

¹Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian medical stomatological academy", Poltava;
²Poltava National Pedagogical University named after V.G. Korolenko, Ukraine

Distribution and prognostic value of Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 genes polymorphism in case of gripe have been studied in the present article. The examination has comprised 112 patients with gripe including 63 cases with uncomplicated course and 49 cases with gripe-associated pneumonia. The population control group has included 90 scarcely healthy persons to study Arg753Gln TLR-2 gene polymorphism and 80 ones to study Leu412Phe TLR-3 gene polymorphism.

The conducted researches results have shown reliably higher frequency of heterozygous genotype Asp/Gly TLR-4 in patients with gripe (12,69%) and gripe-associated pneumonia (14,28%) compared with population control (3,33%). The frequency of homozygous genotype Phe/Phe TLR-3 in patients with gripe-associated pneumonia (18,37%) has exceeded the indices of patients with uncomplicated gripe (4,76%, $p=0,02$) and healthy persons (5,00%, $p=0,03$). Mutant genotypes combinations TLR-2, TLR-3, TLR-4 have been determined barely in patients with gripe and gripe-associated pneumonia with the frequency 11,11%-14,28%. It has been established that there is the increased risk of gripe development for persons with Asp/Gly TLR-4 genotype and TLR-2, TLR-3, TLR-4 mutant genotypes combinations; there is the increased risk of gripe-associated pneumonia for patients with mutant homozygous genotype Phe/Phe TLR-3.

Keywords: gripe, gripe-associated pneumonia, gene polymorphism.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TLR-2, TLR-3, TLR-4 ПРИ ГРИППЕ

¹Дубинская Г.М., ¹Прийменко Н.О., ¹Кайдашев И.П., ¹Похилько В.И., ²Чуб К.Ф.

¹Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава; ²Полтавский национальный педагогический университет им. В.Г. Короленко, Украина

В статье изучены распространенность и прогностическое значение полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 при гриппе. Обследовано 112 больных гриппом, из них 63 - с неосложненным течением заболевания и 49 - с грипп-ассоциированной пневмонией. Группу популяционного контроля для изучения распространенности полиморфизма Arg753Gln гена TLR-2 и Asp299Gly TLR-4 составили 90, для Leu412Phe TLR-3 - 80 практически здоровые лица.

Результаты проведенных исследований выявили, что частота гетерозиготного генотипа Asp/Gly TLR-4 достоверно выше у больных гриппом (12,69%) и грипп-ассоциированной пневмонией (14,28%) в сравнении с популяционным контролем (3,33%). Частота гомозиготного генотипа Phe/Phe TLR-3 у больных грипп-ассоциированной пневмонией (18,37%) превышает показатели больных неосложненным гриппом (4,76%, $p=0,02$) и здоровых (5,00%, $p=0,03$). Комбинации мутантных генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4 определяются

только у больных гриппом и грипп-ассоциированной пневмонией с частотой 11,11-14,28%. Установлено, что повышенный риск развития гриппа имеют лица с генотипом Asp/Gly TLR-4 и комбинациями мутантных генотипов TLR-2, TLR-3, TLR-4, а грипп-ассоциированной пневмонии - больные с мутантным гомозиготным генотипом Phe/Phe TLR-3.

რეზიუმე

TLR-2, TLR-3 და TLR-4 გენების პოლიმორფიზმის როლი გრიპის გაგრძელებასა და მიმდინარეობის პროგნოზირებაში

¹გ. დუბინსკაია, ¹ნ. პრიიმენკო, ¹ი. კაიდაშევი, ¹ვ. პოხილკო, ²კ. ჩუბი

¹უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლებელი “უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია”, პოლტავა; ²ვ.გ. კოროლენკოს სახ. პოლტავის ნაციონალური პედაგოგიური უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნაშრომში შესწავლილია Arg753Gln TLR-2, Leu412Phe TLR-3, Asp299Gly TLR-4 გენების პოლიმორფიზმის გაგრძელება და პროგნოზული მნიშვნელობა გრიპის დროს.

გამოკვლეულია გრიპით დაავადებული 112 ადამიანი, მათგან 63 - გართულების გარეშე, 49 - გრიპთან ასოცირებული პნევმონიით. პოპულაციური კონტროლის ჯგუფი შეადგინა 170 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა.

დადგენილია, რომ ჰეტეროზიგოტული გენოტიპი Asp/Gly TLR-4 სიხშირე სარწმუნოდ მაღალია გრიპით დაავადებულ ჯგუფში (12,69%) და გრიპთან ასოცირებული პნევმონიის შემთხვევაში (14,28%), პოპულაციურ კონტროლთან (3,33%) შედარებით. ჰომოზიგოტური გენოტიპი Phe/Phe TLR-3 სიხშირე პნევმონიით დაავადებულ ჯგუფში (18,37%) აღემატება გართულების გარეშე გრიპით დაავადებულთა (4,76%; $p=0,02$) და ჯანმრთელ პირთა (5,00%; $p=0,02$) მაჩვენებლებს. მუტანტური გენოტიპები TLR-2, TLR-3 და TLR-4 აღირიცხება მხოლოდ გრიპით დაავადებულთა და გრიპთან ასოცირებული პნევმონიით დაავადებულთა შორის (11,11% და 14,28%, შესაბამისად).

დადგენილია, რომ გრიპის განვითარების რისკი აღენიშნება პირებს, გენოტიპით Asp/Gly TLR-4 და მუტანტური გენოტიპების TLR-2, TLR-3 და TLR-4 კომბინაციით, ხოლო გრიპთან ასოცირებული პნევმონიის რისკი - ავადმყოფებს ჰომოზიგოტური გენოტიპით Phe/Phe.

ROLE OF MONTELUKAST IN TREATMENT OF MILD AND SEVERE FORMS OF ASTHMA

¹Ekaladze E., ²Pkhakadze I., ²Alavidze N., ³Jugeli K.

¹Tbilisi State Medical University; ²A. Tsereteli State University, Faculty of Health Care, Kutaisi;
³D. Nazarishvili Regional Center of Family Medicine, Kutaisi, Georgia

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways characterized by episodic respiratory symptoms, such as breathlessness, wheezing, chest tightness and coughing. Inhaled corticosteroids (ICS) are by far the most effective controllers used in the treatment of asthma and the drugs that can effectively suppress the characteristic inflammation in asthmatic airways. Nowadays ICSs are regarded as the gold standard in topical anti-inflammatory therapy. Currently leucotriene inhibitors are increasingly involved in treatment of asthma for declining the side effects of inhaled corticosteroids. These inhibitors are only alternative way of inhaled steroids, allowing reduction in the dose of inhaled glucocorticoids.

The aim of the study is to evaluate the effect of Montelukast - leucotriene inhibitor in longitudinal treatment of mild and severe forms of asthma.

Materials and methods: The research was conducted at LTD Kutaisi Nazarishvili Regional Center of Family Medicine.

Retrospect analysis of 187 patients histories were carried out. The patients with diagnosis of severe or mild persistent asthma were being treated at the center from January 2008 till January 2013. The diagnosis of asthma was made based on symptoms, physical examination and laboratory findings, results of lung function tests-mostly spirometry.

For evaluation of patient's condition different parameters were chosen: duration of silent periods during exacerbations, peak expiratory flow (PEF) rate and forced expiratory volume in 1 sec (FEV1). For estimation the effect of conducted treatment and accordingly condition of patient based on the histories, we used GINAs indicators [10].

Effect of treatment was evaluated based on the data of repeated spirometry conducted in 6-10 months.

Recommendation of clinical practice „Management of asthma in general medical practice” was used for evaluation of asthma control [11].

Patients' histories were grouped according to severity of the disease. Patients with mild persistent asthma were enrolled in the first group (n=99) and patients with severe persistent asthma were enrolled in II group (n=88).

Each group then was divided according to the treatment method: patients on ICS treatment and patients on ICS treatment added leucotriene inhibitors in two age groups (Table 1).

Obtained results were statistically treated by the student's *t*-distribution. For minimal level of significance was taken $p < 0,05$.

Results and their discussion. The medical case histories of 187 patients with diagnosis of bronchial asthma were studied. 99 patients (53%) had mild form (group I) and 88 (47%) patients - severe form (II-III level) of disease (group II).

As our results show (Table 2), PEF was obviously increased in the patients with mild form of asthma treated by combination of inhaled glucocorticoid and leukotrien inhibitor: by 6% ($p < 0,001$) - in 18-40 years old patients subgroup and by 4% ($p < 0,005$) - in 41-60 years old patients. Concerning the FEV1 – it was detected elevation of the indicator in all subgroups, but the indicator was rather increased in groups treated by combined method (inhaled glucocorticoid+leucotriene inhibitor): FEV-1 was increased by 5% ($p < 0,01$) in 18-40 years old persons, and by 2% ($p < 0,001$) - in 41-60 years old patients.

Table 1. Grouping of Patients (n – number of patients in the groups)

Age	Bronchial Asthma - mild, persistent		Bronchial Asthma - severe, persistent (II-III)	
	Only inhaled glucocorticoid	Inhaled glucocorticoid + leukotriene inhibitor	Only inhaled glucocorticoid	inhaled glucocorticoid + leukotriene inhibitor
18-40	n=22	n=22	n=18	n=24
41-60	n=28	n=27	n=21	n=25

Table 2. Spirometry data in patients with mild form of asthma

Parameters	Only inhaled glucocorticoid		inhaled glucocorticoid + leukotriene inhibitor	
	(18-40 y.)	(41-60 y.)	(18-40 y.)	(41-60 y.)
PEF- Peak Expiratory Flow	82 %	80%	88%	84%
FEV-1-Forced Expiratory Volume1 sec	79 %	78%	84%	80%

Table 3. Spirometer data in patients with severe form of asthma

Parameters	Only inhaled glucocorticoid		Inhaled glucocorticoid+ leukotriene inhibitor	
	(18-40 y.)	(41-60 y.)	(18-40 y.)	(41-60 y.)
PEF- Peak expiratory flow	82%	80%	84%	81%
FEV-1 - Forced Expiratory Volume1 sec	79%	80%	84%	80%

Table 4. Duration of inter-exacerbation periods in patients with mild form of asthma (n- number of patients)

Age	Only inhaled glucocorticoid		inhaled glucocorticoid+leukotriene inhibitor	
	1 week and more (controlled)	Less than 1 week (uncontrolled)	1 week and more (controlled)	Less than 1 week (uncontrolled)
18-40	n=22	n=0	n=21	n=1
41-60	n=27	n=1	n=26	n=1

Table 5. Duration of inter-exacerbation periods in patients with severe form of asthma (n- number of patients)

Age	Only inhaled glucocorticoid		inhaled glucocorticoid+leukotriene inhibitor	
	1 week and more (controlled)	Less than 1 week (uncontrolled)	1 week and more (controlled)	Less than 1 week (uncontrolled)
18-40	n=16	n=2	n=22	n=2
41-60	n=18	n=3	n=22	n=3

In case of severe asthma (Table 3) significant elevation of PEF was marked in subgroups treated by combination of inhaled glycocorticoid and leukotrien inhibitor: by 2% ($p<0,01$) in the subgroup of 18-40 years old patients and by 1% ($p<0,001$) in 41-60 years old patients subgroup.

As for FEV1, significant increase was detected in 18-40 year patients treated by combined method (~5 % ($p<0,001$)), and there was no significant difference in 41-60 years old patients subgroups. Comparing inter-exacerbation periods duration in patients with mild as well as severe forms of asthma, no significant differences were found (Tables 4,5).

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways characterized by episodic breathlessness, wheezing, chest tightness and coughing. Numerous cell types, including eosinophils, T cells, mast cells, basophils, and neutrophils, play a role in triggering airway inflammation [6].

Cysteinyl leukotrienes (CysLTs) and other mediators released by such inflammatory cells have been shown to play a critical role as determinants of pathological conditions in bronchial asthma [3,6].

Cysteinyl leukotrienes are produced by many inflammatory cells (eosinophils, macrophages, basophils, and mast cells) and may be considered as pivotal inflammatory lipid mediators that contribute to the pathogenesis of asthma [6]. In fact, they are able to promote eosinophil recruitment and activation, increase microvascular permeability, and cause secretion of mucus, smooth muscle constriction, and

proliferation. Their bronchospastic effect is greater than that of histamine or methacholine in human airways, both in vivo and in vitro [6].

Leukotrienes derive from arachidonic acid, a component of the lipid bilayer of the cell and nuclear membranes. The cytosolic enzyme, phospholipase A2, cleaves arachidonic acid from the lipid bilayer, generating free arachidonic acid. The 5-lipoxygenase enzyme acts upon free arachidonic acid, generating leukotriene A4. Leukotriene A4 is then converted to different types of leukotrienes- C4, D4 and E4 - collectively known as the cysteinyl leukotrienes. There are two known receptors to which cysteinyl leukotrienes bind: CysLT-1, which binds to all three cysteinyl leukotrienes and is found on eosinophils, monocytes, airway smooth muscle cells, neutrophils, B cells, plasma cells, and tissue macrophages, and CysLT-2, which has higher affinity for leukotriene C4 and leukotriene D4, and is detected in many tissues of the body, including the cardiovascular system, adrenal glands, the nasal epithelium, and mucus glands [8].

Most of the knowledge of the pathophysiological role of LTs in asthma is currently limited to CysLT1 receptor-mediated effects, whereas the roles of the CysLT2 receptor and other emerging receptors are not well-known [7].

Nowadays inhaled corticosteroids (ICS) are the most effective controllers used in the treatment of asthma. These drugs can effectively suppress the characteristic inflammation in asthmatic airways, because they directly reach the airway and intensively inhibit airway inflammation [2,5].

The molecular mechanisms whereby ICS suppress inflammation in asthma is based on the fundamental mechanisms of gene transcription as they can activate and suppress many genes relevant to understanding their action in asthma [3].

Examples of genes that are activated by corticosteroids include genes encoding β 2-adrenergic receptors and the anti-inflammatory proteins secretory leukoprotease inhibitor and mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) which inhibits MAP kinase pathways. These effects may contribute to the anti-inflammatory actions of corticosteroids [1,3,4].

Effects of corticosteroids are produced through inhibiting the recruitment of inflammatory cells into the airway by suppressing the production of chemotactic mediators and adhesion molecules and by inhibiting the survival in the airways of inflammatory cells, such as eosinophils, T-lymphocytes and mast cells. Epithelial cells may be a major cellular target for ICS, which are the mainstay of modern asthma management. Epithelial integrity is restored by regular ICS.

Glucocorticoid receptors interaction with negative GREs (glucocorticoid response elements) may suppress gene transcription and this may be important in mediating many side effects of corticosteroids [2].

Leucotriene inhibitors are increasingly involved in treatment of asthma for declining the side effects of inhaled corticosteroids. In presented study all patients (who were administered leukotriene inhibitors) were treated with Montelukast – one of the leukotriene inhibitors.

Montelukast is a selective CysLT1 receptor antagonist that reduces asthmatic inflammation and airway resistance and prevents broncho constriction [8].

Many studies have compared leukotriene inhibitors with other asthma treatments, including treatment with inhaled glucocorticoids. The results of these works are not similar [5,8,9].

According to different scientific works, the therapeutic response to CysLT1 receptor antagonists in both adults and children with asthma is variable, but this is also true for inhaled glucocorticoids, and undoubtedly, all classes of medications [7].

It has to be considered that in patients with asthma, the response to inhaled glucocorticoids decreases with the increasing body mass index, whereas the response to montelukast remains intact [7].

Elaboration of the results indicated that add-on therapy with CysLT1 receptor antagonists enables a reduction in

the dose of inhaled glucocorticoids required to control asthma. According to our opinion, as LT pathway is relatively steroid-resistant [7], the combination of LTRAs and inhaled glucocorticoids led to increase therapeutic efficacy in subgroups of patients whose asthma is LT driven.

Conclusion:

According to results of our study, by using both treatment methods in mild as well as severe forms of asthma silent periods between exacerbations were similar - asthma was controlled. PEF and FEV-1 indicators in case of both forms of asthma were improved after 6-10 month treatment, but the difference was greater in case of combined treatment during mild form of asthma.

Furthermore, elaboration of the results showed that involvement of leukotrien inhibitor in the treatment led to decrease the dosage of glucocorticoids and in one case it was completely replaced by montelukast.

In conclusion, among patients, montelukast as CysLT1 receptor antagonist, provides a therapeutic alternative to inhaled glucocorticoids in mild persistent asthma. In patients with more severe asthma who respond to CysLT1 receptor antagonists, the addition of these drugs to inhaled glucocorticoids maintains asthma control and enables the dose of inhaled glucocorticoids to be reduced without compromising efficacy. So, our results indicate positive role of montelukast – leukotrien inhibitor in the treatment of both forms of disease - particularly in mild form of asthma.

On the basis of our results and considering current scientific studies in this field it is obvious that the potential effect of CysLT1 receptor antagonists or LT synthesis inhibitors in treatment of mild and severe forms of asthma, requires further study.

REFERENCES

1. Barnes P.J. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 413–426.
2. Barnes P.J. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 514-540.
3. Bhalay G, Sandham DA. Recent advances in corticosteroids for the treatment of asthma. *Cur. Opin. Investig. Drugs* 2002; 3: 1149-1156.
4. Clark A.R., Martins J.R., Tchen C.R. Role of dual specificity phosphatases in biological responses to glucocorticoids. *J. Biol.Chem.* 2008; 283: 25765–25769.
5. Dempsey OJ, Kennedy G, Lipworth B.J.; Comparative efficacy and anti-inflammatory profile of once-daily therapy with leukotriene antagonist or low-dose inhaled corticosteroid in patients with mild persistent asthma. *Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(1):68-74.
6. Kondo N., Katsunuma T., Odajima Y, Morikawa A.A

Randomized Open-Label Comparative Study of Montelukast versus Theophylline Added to Inhaled Corticosteroid in Asthmatic Children - Allergy International. 2006;55:287-293.

7. Montuschi P., Peters-Golden M. L. Leukotriene modifiers for asthma treatment. Clinical & Experimental Allergy 2010; 40: 1732-1741.

8. Scichilone N, Battaglia S, Benfante A, Bellia V. Safety and efficacy of montelukast as adjunctive therapy for treatment of asthma in elderly patients. ClinInterv Aging. 2013;8:1329-37.

9. Westbroek J, Pasma HR. Effects of 2 weeks treatment with fluticasone. 100mg bd by comparison with zafirlukast 20 mg bd on bronchial hyperresponsiveness in mild to moderate asthma. Respir Med 2000;94:112-8.

10. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf

11. <http://www.moh.gov.ge/files/gaidline/protokoli/75.1.pdf>. „Management of asthma in general medical practice”.

SUMMARY

ROLE OF MONTELUKAST IN TREATMENT OF MILD AND SEVERE FORMS OF ASTHMA

¹Ekaladze E., ²Pkhakadze I., ²Alavidze N., ³Jugeli K.

¹Tbilisi State Medical University; ²A. Tsereteli State University, Faculty of Health Care, Kutaisi; ³D. Nazarishvili Regional Center of Family Medicine, Kutaisi, Georgia

The aim of the study was to evaluate the effect of Montelukast - leukotriene inhibitor in longitudinal treatment of mild and severe forms of asthma.

The research was conducted at LTD Kutaisi Nazarishvili Regional center of Family Medicine.

Retrospect analysis of 187 patients histories were carried out. Patients histories were grouped according to the severity of the disease, method of treatment (monotherapy with inhaled glyocorticoid and inhaled glyocorticoid combined with leucotriene inhibitor) in different age groups. The results of measurements of lung function - especially spirometry (FEV1 - Forced Expiratory Volume1 sec and PEF- Peak Expiratory Flow) were studied. Descriptive statistics methods were used to characterize each variable. Our results indicate on positive role of montelukast – leukotrien inhibitor in the treatment of severe and mild forms of asthma.

Keywords: cysteinyl leukotrienes, montelukast, bronchial asthma.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МОНТЕЛУКАСТА В ТЕРАПИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Экаладзе Э.Н., ²Пхакадзе И.Дж., ²Алавидзе Н.Дж., ³Джугели К.Н.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, факультет здравоохранения; ³Региональный центр семейной медицины им. Д. Назаришвили, Кутаиси, Грузия

Целью исследования явилась оценка продолжительной терапии ингибиторами лейкотриенов (монтелукаст) больных средней и тяжелой формой бронхиальной астмы. Исследования проводились на базе ООО «Кутаисский региональный центр семейной медицины им. Д. Назаришвили». Ретроспективно проанализированы 187 историй болезни, которые были сгруппированы в зависимости от возраста, тяжести заболевания и методов лечения (монотерапия ингаляционными глюкокортикоидами и ингаляционными глюкокортикоидами в сочетании с ингибиторами лейкотриенов). С целью оценки легочной функции изучали данные спирометрии (объем форсированного выдоха в 1 сек. и пиковая объемная форсированная скорость). Для каждой группы использованы методы описательной статистики. Данные исследования выявили выраженную эффективность лечения бронхиальной астмы ингибиторами лейкотриенов в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами.

რეზიუმე

მონტელუკასტის როლი ასთმის საშუალო და მძიმე ფორმების მკურნალობაში

¹ე. ეკალაძე, ²ი. ფხაკაძე, ²ნ. ალავიძე, ³კ. ჯუგელი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²აკაკი წერეთლის სახ. უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის ფაკულტეტი, ქუთაისი; ³დ. ნაზარიშვილის სახ. საოჯახო მედიცინის რეგიონული ცენტრი, ქუთაისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო ლეიკოტრიენების ინგიბიტორებით (მონტელუკასტი) ხანგრძლივი თერაპიის ეფექტურობის შეფასება საშუალო და მძიმე ფორმის ბრონქული ასთმით დაავადებულ ავადმყოფებში. კვლევა მიმდინარეობდა შპს "ქუთაისის ნაზარიშვილის სახელობის საოჯახო მედიცინის რეგიონულ ცენტრში".

ჩატარდა 187 ავადმყოფობის ისტორიის რეტრო-სპექტული ანალიზი. პაციენტების ისტორიები დაჯგუფდა დაავადების სიმძიმისა და მკურნალობის მეთოდის (მონოთერაპია საინჰალაციო გლუკოკორტიკოიდებით, საინჰალაციო გლუკოკორტიკოიდების კომბინაცია ლეიკოტრიენების ინჰიბიტორებთან) და ასაკის გათვალისწინებით. ფილტვის ფუნქციის შეფასება ხდებოდა სპირომეტრიის მონაცემებით (ფორსირებული ამოსუნთქვის

მოცულობა 1 წმ, ფორსირებული ამოსუნთქვის პიკური სიჩქარე). თითოეული ჯგუფისათვის გამოყენებული იქნა აღწერილი სტატისტიკური მეთოდები.

კვლევის მონაცემები მიუთითებს ბრონქული ასთმის მკურნალობაში ლეიკოტრიენების ანტაგონისტების დადებით გავლენაზე საინჰალაციო სტეროიდებთან კომბინაციაში.

ALTERATIONS OF REDOX-STATUS DURING PSORIASIS

Matoshvili M., Katsitadze A., Sanikidze T., Tophuria D., Richetta A., D'Epiro S.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Department of Medical Physics and Biophysics, Department of Human Normal Anatomy, Georgia; University of Rome "Sapienza", Department of Dermatology and Venereology, Italy

Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting about 3% of the worldwide population. Recent findings have shown that the psoriasis is a complex entity with multisystem involvement. During the psoriasis, the normal cycle of replacing old skin cells with new one becomes unbalanced [6]. The skin is constantly exposed to oxidative stress induced by ROS that are generated both from endogenous neutrophils and external pro-oxidant stimuli [2]. The skin is a potential target for oxidative injury, as it is continuously exposed to UV radiation and other environmental stresses generating reactive oxygen species (ROS) [7]. A comprehensive and integrated antioxidant defense mechanism of skin is crucial in protecting this organ from ROS. One important line of defense is a system of enzymes, including glutathione peroxidase, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) which decreases the concentration of the most harmful oxidants. A major contribution to the total antioxidants comes from antioxidant molecules in plasma. Antioxidants can protect the epidermis from the events that contribute to epidermal toxicity and diseases. Deficiencies in any of the antioxidant defense system can cause a reduction in the total antioxidant status of an individual. However, inadequate antioxidant protection or excess ROS production creates a condition known as an oxidative stress, contributing to the development of cutaneous disease and disorders [1]. ROS mediated oxidative damage involves a vast number of biological molecules since it causes lipid peroxidation, DNA modification, and secretion of inflammatory cytokines [7]. Increased capacity for chemotaxis, adhesion and increased ROS production in neutrophils, keratinocytes and fibroblasts have been reported in patients

with psoriasis. Increased oxidative stress in these patients is demonstrated by the high plasma MDA levels and compromised levels of the antioxidant defense enzymes. Earlier reports suggest that, fibroblasts in the lesion-free skin of psoriasis patients show signs of increased oxidative damage even before the formation of characteristic psoriatic lesions which may be involved in the abnormal immune reactions leading to the onset of the disease [3]. Plasma membranes of the skin cells in the psoriatic lesion have a significant increase in arachidonic acid, which is the natural substrate for synthesis of malondialdehyde (MDA), an end product of lipid peroxidation [5]. Difficulties to treat psoriasis are due to incomplete understanding of the factors behind pathogenesis of psoriasis. Therefore, the present study was planned to investigate the possible involvement of free radical oxidation in psoriatic patients.

Materials and methods. The present study was carried out in the Department of Dermatology and Venereology in Tbilisi State Medical University. A total of 60 individuals were included in this study, out of these 40 were patients suffering from psoriasis and 20 were healthy subjects, served as a control (age, sex, body mass index was matched with the patients).

They were subjected to:

1. History taking including: age -sex - occupation -duration of the disease -family history -history of drugs- predisposing factors like stress or trauma - concomitant disease-previous treatment.
2. Clinical examination including: distribution -extent of

involvement - psoriasis area and severity index (PASI) score.

The study protocol was approved by Ethical Committee of the University.

Inclusion criteria:

- Male and female patients aged from 12 to 65 year with a clinical diagnosis of psoriasis of different severity.
- The patients were firstly diagnosed or had chronic psoriasis of different location on the upper extremities, lower extremities, and /or the trunk.
- An overall treatment free period of at least 2 weeks after any topical antipsoriatic (anthralin, corticosteroids, calcipotriol, retinoids) treatment and at least 2 months after systemic therapy (cyclosporine, methotrexate, retinoids, hydroxyurea, macrolides, corticosteroid, fumaric acid, biologics) must have been elapsed before starting the work.

Exclusion criteria:

- patients who were alcoholics or smokers and had past or concurrent diseases like anemia, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, liver or kidney diseases or any chronic systemic diseases which may possibly affect the redox status.
- patients with history of prolonged drug intake for any disease.
- recent phototherapy or systemic antipsoriatic treatment within the last 2 months before launching the work.
- recent topical antipsoriatic treatment within the last 2 weeks before launching the experiment, except for Vaseline or baby cream as emollients.
- pregnancy, lactation period or women using contraceptive pills.
- patients on vitamins or mineral therapy.

Psoriasis patients were further graded according to the Psoriasis Area Severity Index (PASI), presenting at the time of blood collection. Among study patients, 12 subjects (30%) were with severe psoriasis (PASI range from 20-), 15 subjects (37,5%) were with moderate psoriasis (PASI range from 10-20) and 13 subjects (32,5%) were with mild psoriasis (PASI range from 3-10). Patients (n=40) were assessed in comparison with the control group (n=20). The control group presented no clinical problems.

After obtaining prior consent, about 10 ml of random blood was collected, of which 2 ml was poured into liquid nitrogen bulb for estimation blood redox-status superoxide (O_2^-) and lipoperoxide (LOO \cdot) free radicals, free Mn^{2+} -ions and antioxidant system activity (ceruloplasmine/ Fe^{3+} -transferrin). Remaining blood was collected in heparin bulb for estimation of activity of catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) activity.

Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopic studies. We used the EPR spectroscopy because it is the only

technique that has the potential for the direct detection of free radicals in biological systems [5,9]. The low-temperature (liquid nitrogen) EPR measurements using ESR-231 (X-band, "Akademie der Wissenschaften Der DDR", Germany) were carried out for the free radical direct detection in the patients' blood. The blood samples were placed into the polyethylene tubes, and then frozen in liquid nitrogen. EPR signals of oxidized ceruloplasmin ($g=2.05$), Fe^{3+} transferrin ($g=4.3$) and free Mn^{2+} ions were measured in the blood samples [9].

For detection of lipoperoxide (LOO \cdot) free radicals in blood the spin-traps (α -phenyltertbutylnitron (PBN) was used. The spin trap PBN was dissolved in normal saline (0.14 mol/l) in the dark, and 1.5 ml of the solution were placed in 6-ml glass serum separator tubes (shielded from light) and mixed with 4.5 ml of venous blood. The tubes were gently inverted 10 times and centrifuged for 10 min at 3,500 g. The separated plasma was mixed with an equal volume of spectroscopic grade toluene (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA), vortexed for 10 s, and recentrifuged for 10 min, and the organic layer containing the spin adduct was separated and its ESR spectrum recorded at room temperature [9].

In order to prevent the effects of different factors on the EPR signal intensity and standardization the samples measurement conditions we used as standard EPR spectrum of Mn^{2+} ions in the powder MgO, calibrated by proton magnetic resonance magnetometer at the given microwave frequency. EPR signals intensity was measured in arbitrary units: ratio of the intensity of studying EPR signal (intensity of second component of the quartet reflecting EPR signal of spin-trapped blood superoxide radical, or first component of the triplet reflecting EPR signal of spin-trapped blood lipoperoxide radical) to intensity of the standard's (Mn^{2+} ions in the powder MgO) 2-nd component.

Spectrophotometry

Catalase activity was measured spectrophotometrically as the decomposition of H_2O_2 at 240 nm. One unit of catalase activity was defined as the amount of enzyme decomposing 1 μ mol of H_2O_2 per minute. The superoxide dismutase (SOD) was assayed using NADPH and phenazine methosulfate (PMS) reagents for the reduction of nitroblue tetrazolium salt (NBT) into blue-colored formazon measured spectrophotometrically at 560 nm. One unit of SOD activity was defined as the amount of enzyme oxidizing 1 nmol NADPH per minute. The activity of both enzymes was expressed in terms of units per mg of protein. A total protein micro Lowry kit (Sigma) was used to determine the protein content.

All values were expressed as Mean \pm SD. The results obtained were analyzed statistically using the unpaired student's "t" test, to evaluate the significance of differences between the mean values. P values 0.05 were considered as significant.

Table 1. EPR signal intensity of the blood of patients with and without psoriasis (Cp – ceruloplasmine; Tr – transferrine)

PASI	Fe ²⁺ tr	Cp	Mn ²⁺	LOO•
10 >	24,9±1,5*	26,0±2,0*	1,2±0,3*	1,1±0,2*
3-10	26,2±1,5*	24,0±2,2*	0,9±0,2*	0,7±0,2*
3 <	28,7±1,2	21,9±2,9	0,5±0,2*	0,4±0,2*
control	30,0±1,2	20,0±0,8	0	0

* – statistically significant difference compared with the control ($p < 0.01$)

Activity of blood catalase increases, and activity of blood SOD decreases with increasing severity of psoriasis (Table 2).

Table 2. Activity of catalase and SOD in blood of patients with and without psoriasis

PASI	Catalase	SOD
10 >	4,2±0,5* **	11,9±2,2* **
3-10	2,7±0,5* **	12,6±2,0
3 <	2,0±0,2*	16,5±2,9
control	2,2±0,1	14,2±2,9

* – statistically significant difference compared with the control ($p < 0.01$)

** – statistically significant difference compared with the low severity psoriasis ($p < 0.01$)

Results and their discussion. In the blood of patients with psoriasis, the EPR signal intensities of oxidized form of blood serum antioxidant enzyme, ceruloplasmin, and ferrum-transport protein, Fe³⁺-transferrin, were measured. The blood ceruloplasmin/Fe³⁺-transferrin system is responsible for the maintenance of redox balance in blood. In our investigation EPR signal intensity of oxidized ceruloplasmin (Cp) increased and Fe³⁺-transferrin (Fe³⁺-Tr) decreased in comparison to the same parameters of healthy persons. In blood samples of patients with psoriasis EPR signals of low-molecular Mn²⁺-containing complexes, and lipoperoxide (LOO•) free radicals were detected (Table 1). These signals were not detected in blood samples of healthy volunteers. It was shown that Mn²⁺-ions may release from blood albumin cation-bridges complexes containing bivalent metal which transport different compounds. Metal ions with changeable valence (Mn²⁺) catalyze the free-radical-generating reactions by engaging in redox cycles, acting as electron donors. The ability of these ions to generate the hydroxyl radicals through a Fenton-type reaction and other redox reactions with metabolites in the brain is known or proposed.

In the present study we observed that, the blood SOD activities were significantly decreased in psoriasis patients, as compared with healthy controls. It is possible, that during psoriasis serum SOD activity is low because it is used in reduction of inflammatory products. Decreased SOD activity might be related to epidermal hyper proliferation, because the ROS are thought to induce cell proliferation in various cell systems (3).

Increased oxygen metabolism has been described in the psoriatic hyper proliferative epidermis, which depends on cutaneous blood flow. Increased O₂•- production in the

presence of decreased antioxidant activity would result in the accumulation of H₂O₂, which has an inhibitory effect on SOD activity. One of the antioxidant enzymes capable of reducing hydrogen peroxide is CAT. Present study showed that there was statistically significant increase in the activity of catalase in psoriasis patients when compared to healthy controls. The CAT enzyme activity can be affected by high peroxide concentration. Inactivation of SOD would lead to build-up of H₂O₂. H₂O₂ generated through other processes have also been reported to induce CAT activation.

The obtained data indicate the alteration of blood redox-balance during psoriasis; the intensity of impairment of redox balance correlates with severity of psoriasis. This data indicate the important role of oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. Specifically measure the redox status in blood of patients with psoriasis, along with other indicators can be recommended to assess the severity and the effectiveness of the treatment of psoriasis.

REFERENCES

1. Baz K, Cimen MYB, Kokturk A, Yazici AC, Eskandari G, Ikizoglu G, et al. Oxidant/antioxidant status in patients with psoriasis. *Yonsei Med J.* 2003; 44(6):987–990.
2. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases - what's new? *J EADV* 2003;17:663–669.
3. Dimon-Gadal S, Gerbaud P, Therond P, Guibourdenche J, Anderson WB, Evain-Brion D, et al. Increased oxidative damage to fibroblasts in skin with and without lesions in psoriasis. *J Investig. Dermatol.* 2000;114:984–989.
4. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Kishor H. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *J Clin Biochem.* 2010; 25(4): 388–392.

5. Kozlov AV, Szalay L, Umar F, Fink B, Kropik K, Nohl H, Redl H, Bahrami S. EPR analysis reveals three tissues responding to endotoxin by increased formation of reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(12):1555-62.
6. Luty-Frackiewicz A, Gorka IM. Influence of smoking and alcohol consumption on total antioxidant status in patients with psoriasis. *AdvClinExp Med.* 2006; 15(3):463-469.
7. Relhan V, Gupta SK, Dayal S, Pandey R, Lal H. Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. *J Dermatol.* 2002;29:399-403.
8. Rice-Evans C, Diplock A.T. Techniques in free radical research (laboratory techniques in biochemistry and molecular biology. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 36(10): 1214-1223.
9. Traverse JH, Nesselov YE, Crampton M, Lindstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Amer. J. Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2006; 290: 2453-2458.

SUMMARY

ALTERATIONS OF REDOX-STATUS DURING PSORIASIS

Matoshvili M., Katsitadze A., Sanikidze T., Tophuria D., Richetta A., D'Epiro S.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Department of Medical Physics and Biophysics, Department of Human Normal Anatomy, Georgia; University of Rome "Sapienza", Department of Dermatology and Venereology, Italy

The skin is constantly exposed to oxidative stress induced by reactive oxygen species (ROS) that are generated both from endogenous neutrophils and external pro-oxidant stimuli.

The present study was planned to investigate the possible involvement of free radical oxidation in psoriatic patients.

Study was carried out in the Department of Dermatology and Venereology in Tbilisi State Medical University. A total of 60 individuals were included in this study, out of these 40 were patients suffering from psoriasis and 20 were healthy subjects (a control). Psoriasis patients were further graded according to the Psoriasis Area Severity Index (PASI); in patients' blood redox-status superoxide (O_2^-) and lipoperoxide (LOO) free radicals, free Mn^{2+} -ions and (ceruloplasmin/ Fe^{3+} -transferrin) system antioxidant activity were estimated by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method and activity of catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) were determined by spectrophotometry.

In the blood of patients with psoriasis, the EPR signal intensities of oxidized form ceruloplasmin (Cp) increased and ferrum-transport protein, Fe^{3+} -transferrin (Fe^{3+} -Tr) decreased in comparison to the same parameters of healthy persons. Activity of blood catalase increased and activity of blood SOD decreased with increasing severity of psoriasis. EPR signals of low-molecular Mn^{2+} -containing complexes and lipoperoxide (LOO) free radicals were detected.

The obtained data indicate the alteration of blood redox-balance during psoriasis; the intensity of impairment of redox balance correlates with severity of psoriasis.

Keywords: free radical oxidation, blood redox-status, psoriasis.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ РЕДОКС-СТАТУСА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Матошвили М.Т., Кацитадзе А.Г., Саникидзе Т.В., Топурия Д.З., Рикета А.Д., Д'Эпиро С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматологии и венерологии, департамент медицинской физики и биофизики, департамент нормальной анатомии человека, Грузия; Римский университет «Сapienza», департамент дерматологии и венерологии, Италия

Целью исследования явилось установление роли свободно-радикального окисления в патогенезе псориаза.

В исследование включены 60 лиц, из них 40 больных псориазом и 20 здоровых лиц (контроль). Пациенты с псориазом были дополнительно дифференцированы с учетом индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI). В крови пациентов редокс-статус (содержание супероксид- (O_2^-) и липопероксидрадикалов (LOO), свободных ионов Mn^{2+} и активность антиоксидантной системы (церулоплазмин/ Fe^{3+} -трансферрин) изучались методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Активность каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) определяли спектрофотометрически.

В результате проведенного исследования выявлено, что в крови больных псориазом интенсивность ЭПР сигналов окисленной формы церулоплазмина (Ср) увеличилась, а Fe^{3+} -трансферрина (Fe^{3+} -Тр) - снизилась в сравнении с контролем. С увеличением тяжести псориаза уровень каталазы в крови увеличился, активность СОД - уменьшилась. Обнаружены ЭПР сигналы низкомолекулярных Mn^{2+} -содержащих комплексов и свободные LOO. Полученные данные указывают на

изменение редокс-баланса крови при псориазе; интенсивность ухудшения редокс-баланса коррелирует с тяжестью псориаза.

Исходя из полученных результатов исследования, авторы рекомендуют исследовать редокс-статус крови больных псориазом и установить контроль его изменений при лечении.

რეზიუმე

სისხლის რედოქს-სტატუსის ცვლილებები ფსორიაზის დროს

მ. მათოშვილი, ა. კაციტაძე, თ. სანიკიძე,
დ. თოფურია, ა. რიკეტა, ს. დ'ეპირო

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის დეპარტამენტი, სამედიცინო ფიზიკისა და ბიოფიზიკის დეპარტამენტი, ადამიანის ნორმალური ანატომიის დეპარტამენტი, საქართველო; რომის უნივერსიტეტი "საპიენცა", დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის დეპარტამენტი, იტალია

კანი მუდმივად განიცდის ოქსიდაციური სტრესის ზემოქმედებას, რომელიც გამოწვეულია ენდოგენური ნეიტროფილებით და გარე პროოქსიდანტური გამლიზიანებლების მიერ წარმოქმნილი რეაქციული ჟანგბადის ნაერთების სიჭარბით.

კვლევის მიზანს შეადგენდა რეაქციული ჟანგბადის ნაერთების როლის შეფასება ფსორიაზის პათოგენეზში.

კვლევაში მონაწილეობდა 60 პირი: 40 - ფსორიაზის დიაგნოზით და 20 ჯანმრთელი პირი

(საკონტროლო ჯგუფი). ფსორიაზით დაავადებული პაციენტები დამატებით დიფერენცირდნენ ფსორიაზის ლაქების ფართობისა და სიმძიმის მიხედვით (საერთაშორისო ინდექსი PASI-ის გათვალისწინებით). პაციენტების სისხლში რედოქს-სტატუსი - სუპეროქსიდ- (O_2^-) და ლიპოპეროქსიდრადიკალების (LOO), თავისუფალი Mn^{2+} -ის შემცველობა და სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა (ცერულოპლაზმინის/Fe3+-ტრანსფერინი, კატალაზა - CAT და სუპეროქსიდ დისმუტაზა - SOD) განისაზღვრა ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდის მეშვეობით, CAT და SOD აქტივობა - სპექტროფოტომეტრიის მეთოდით.

ფსორიაზის მქონე პაციენტების სისხლში ცერულოპლაზმინის დაჟანგული ფორმების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა გაიზარდა და რკინის სატრანსპორტო ცილის, Fe3+ -ტრანსფერინის (Fe3+-Tr) ინტენსივობა შემცირდა ჯანმრთელ პირთა იგივე პარამეტრების მაჩვენებლებთან შედარებით. ფსორიაზის სიმძიმის ხარისხის ზრდის შესაბამისად კატალაზას აქტიურობა გაიზარდა და სუპეროქსიდ დისმუტაზას აქტიურობა შემცირდა. აღმოჩენილ იქნა ასევე დაბალმოლეკულური Mn^{2+} შემცველი კომპლექსების და ლიპოპეროქსიდის თავისუფალი რადიკალების ეპრ სიგნალები. მიღებული მონაცემები მიუთითებს ფსორიაზის დროს სისხლის რედოქს ბალანსის ცვლილებაზე; რედოქს-ბალანსის გაუარესების დონე კორელაციაშია ფსორიაზის სიმძიმესთან.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიათ სისხლის რედოქს-სისტემის შესწავლა და მისი ცვლილებების კონტროლი ფსორიაზის მკურნალობის გაუმჯობესების მიზნით.

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF THE INFORMATIONAL AND COMMUNICATION TECHNOLOGIES IN QUALITY STANDARDS OF HEALTH CARE MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Smiiianov V., Smiiianova O., Tarasenko S.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

According to the analyses of mHealth application worldwide, the WHO claimed that mobile health technologies would develop rapidly by employing new e-Health strategies for certain countries. Nowadays mobile health applications are tested for various purposes: enhancement of access to information, to emergency and general care; managing of care for a patient; improving accuracy of diagnosis and adherence to treatment. The World Health Organization's (WHO) Global Observatory for eHealth determines mobile health (mHealth) as medical practice and public health protection practice that uses mobiles, monitoring devices and other wireless technologies to collect information about health status of a patient. Nowadays the automated control systems for health care are in the initial phase of implementation. According to the WHO, countries in the European Region employ mHealth for chronic diseases, such as: diabetes mellitus, asthma, obesity and ischemic heart disease. Managing of the adherence to treatment is

mostly local or some doctors supervises it in the European Region [2].

Materials and methods. We surveyed patients with arterial hypertension about their health statuses, adherence to recommendations by their general practitioners and awareness concerning disease course and possible risks. 2019 persons responded to the survey in January, 2013. There were men (29.17±2.02%) and women (70.83±2.02%). We conducted a re-interview after the informational technology application one year later (in January, 2014). 2011 patients with arterial hypertension were interviewed: men – 28.89±2.02%; women – 71.11±2.02%. Thus, among 2019 patients, who undertook the survey: 1 respondent died; 1 respondent changed the place of residence; 6 respondents were absent during the pool time. Evaluating reliability of the data was not less than 95%. The survey data were processed.

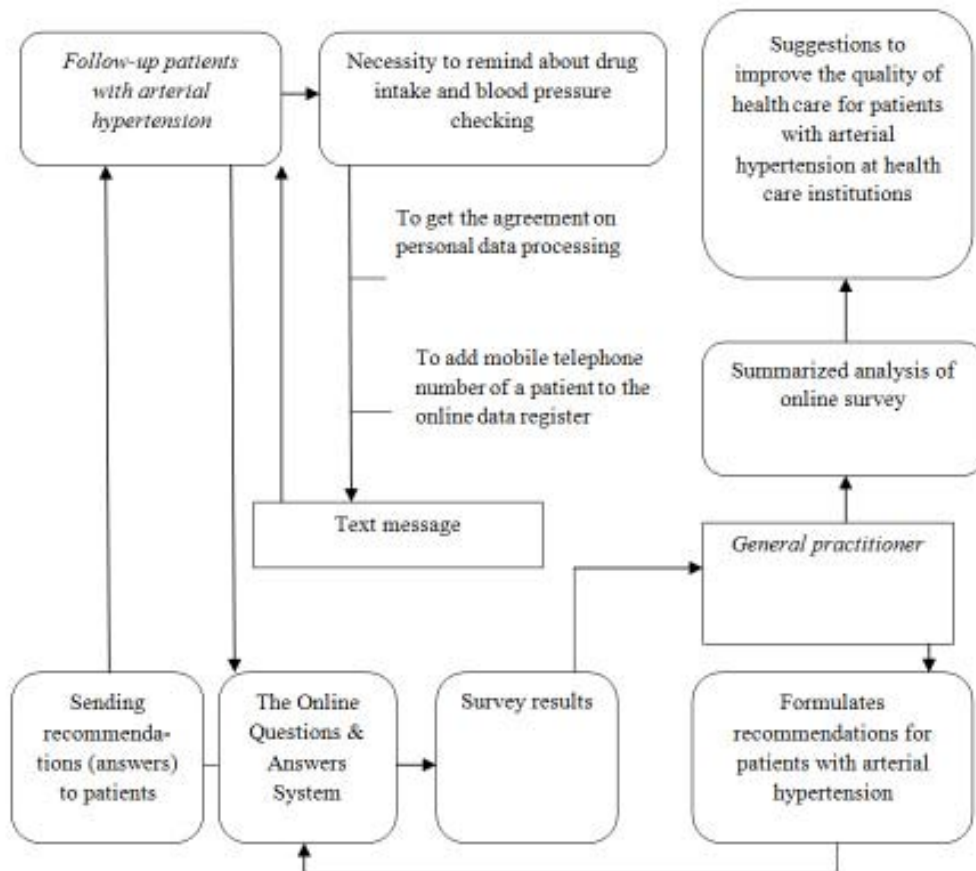


Fig. The information and analytic reminder system for patients with arterial hypertension and the feedback system from general practitioners

Results and their discussion. According to the survey results, we concluded that the main reason, why patients with arterial hypertension did not adhere to the recommendations by their doctors, was their “forgetfulness”. The results showed numbers of: 1) patients, who did not take medicines ($48.34 \pm 2.22\%$); 2) patients, who irregularly check their blood pressure ($37.09 \pm 2.16\%$); 3) patients, who did not check their arterial blood pressure at all in 2013 ($8.27 \pm 1.22\%$). The number of follow-up patients, who visited hospitals for prevention purpose, composed $32 \pm 2.08\%$. At the same time the study found, that $91,28 \pm 1,26\%$ of patients are aware of their diseases courses and possible risks. For example, according to the study, in Russia 59.4% of patients with arterial hypertension took antihypertensive medications, but effective treatment was just 21.5%. According to the conducted surveys, in spite of deep awareness (70%) and continuous treatment (59%) of patients with arterial hypertension, only 30% of them controlled effectively their arterial blood pressure in the USA [5]. The situation was even worse in most other countries illustrating the concept of the Rule of Halves ($1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$): arterial hypertension was diagnosed only in 1/8 of patients and they underwent therapy and reached the target arterial pressure [4].

The comfortable and effective automated reminder system to manage adherence to recommendations by doctors should prevent forgetfulness among patients. Nowadays, there are no effective automated reminder systems for patients that can inform them about therapy in appropriate time and form.

Our aim was to improve the quality of medical care to patients with arterial hypertension with the help of developing and applying the information analytic reminder system for patients to adhere to the recommendations by doctors; and to set the feedback system from general practitioners, as shown in Fig.

We wrote a medical algorithm to develop the information analytic reminder system for patients with arterial hypertension. It provided management of primary care and required: 1) to sign an agreement on processing personal data and set the appropriate time for reminders; 2) to establish the data register about patients with arterial hypertension including their mobile telephone numbers; 3) to write a message with the text: “Dear patient, you should check your arterial blood pressure and take medicines. Kind regards, your practitioner; 4) determine frequency and timing for receiving reminders. We suggested sending reminders three times a week (during the first month); twice a week (during the second month) and once a week (during the third–twelfth month).

The next step was to set the automated reminder system and the feedback system (the coherent system that provided answers to questions). The survey dealt with questions about

health status, conditions of life and nutrition; frequency of blood pressure checking and drug intake; suggestions to improve the quality of health care. Patients could ask questions and consult with his/her general practitioner. The suggested medical algorithm involved the feedback from patients and contained two components (stages of system functioning): text messages – to remind a patient about importance to adhere to the recommendations for therapeutic purpose; and, if patient likes he/she can give answers with their further tracking. The system provided feedbacks with doctors. Summarized information transferred to the general practitioner and the analytical center of health care institution after the statistical processing. It was gathered and analyzed by specialists to make a management decision for a structural subdivision.

The medical algorithm for feedback system involved: 1) a text message informs about possibility to participate in an online survey concerning the health status and adherence to the recommendations by a general practitioner (arterial blood pressure, pulse, risk factors, etc.); 2) the general practitioner analyzes answers and questions received from the patient; 3) the practitioner formulates recommendations; 4) doctors give recommendations to the patients via an online system; 5) a health care institution processes the statistical data presented to the online survey (monitoring); 6) the heads of the institution (subdivision/ward) analyze results of the statistical processing and take managerial decisions.

At first patients with arterial hypertension received regularly reminders (in the form of SMS-message) with the above mentioned text to mobile phones of patients, who participated in the study (2019 patients). We used the mass mailing sender software. Firstly, patient should not have considered a SMS-message as a bulk one, so it was essential to create an alpha name, which the recipient would easily understand, for example “health”. We sent the text messages using a freeware program – ePochta SMS (the official website is <http://www.epochta.ru/products/sms/soft.php>). That efficient and simple software characterized by fast delivery of text messages via the Internet. The software could list many patients of different age categories. We should emphasize the advantages of the ePochta SMS software for people who are not computer professionals (for example, most of the medical personnel): a simple and user-friendly interface; simple ways to download and install; simple configuration (a user should login and enter a password in the ePochta SMS system and immediately after that the user can send text messages to the target group); friendly application management service; a freeware program; one should pay only to a mobile operator for sending text messages.

We applied the mHealth information technologies by sending text messages for the follow-up patients with arterial hypertension registered in Sumy City Clinical Hospital

No. 4 and Sumy City Clinical Hospital No. 5 within a year (January, 2013-January, 2014). The results of repeated interview (one year later) confirmed that the number of patients who regularly checked their pressure increased by 31.00 %. The follow-up patients with arterial hypertension visited more often their general practitioners with for preventive purpose. Thus, the number of patients who visited their doctors two or more times during the monitoring period rose by 18.24%; once a year = by 15.51%; the number of patients who did not visit the hospitals with preventive purpose reduced by 23.84%. The number of patients who reached the target pressure increased by 24.51% and composed 38.55±4.26%.

The results of studies conducted in China, Brasilia and United Kingdom concerning effectiveness of the reminders to visit doctors were mixed [3, 6-8]. The randomized controlled study presented insignificant efficacy of the text-reminder system, which had the low number of visits to doctors in Scotland [8]. However, the research results in San-Paulo (Brasilia) showed that the number of patients, who did not visit doctors, was lower among those patients who received text messages. 7890 text message reminders were sent from four medical institutions [7]. The research, in which we surveyed patients by exchanging regularly the text messages about their arterial blood pressure, body weight and cigarettes according to the Schwartz's theory demonstrated that target pressure was reached in 68 % of patients after 12 months [3].

Conclusion. 1. We developed and applied the information analytic reminder system for patients with arterial hypertension. 2. We developed the feedback system from general practitioners (the reminder system for patients sending the feedbacks). It helped to supervise follow-up patients online. 3. The results confirmed importance and efficacy of mHealth technologies application to manage patients with noninfectious diseases. 4. Suggested system, unlike existing systems, provides for forming the database for summarized analysis of online survey of the patients, who receive medical care at health care institution, to take managerial decisions concerning the improvements of medical services quality.)

REFERENCES

1. Демидов А.В. Информационные технологии для мобильного здравоохранения. Вопросы организации и информатизации здравоохранения 2013; 1:53-60.
2. Мобильное здравоохранение. Новые горизонты здравоохранения через технологии мобильной связи. Доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. Женева: ВОЗ; 2013.
3. Шварц В.А., Гриднев В.И., Кисилев А.Р., Посненкова О.М. Клиническая эффективность технологии динамического амбулаторного наблюдения за больными

артериальной гипертензией с использованием компьютерной системы и мобильной телефонной связи. Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 5(3): 358-362.

4. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. Hypertension 2001; 19(3): 33-40.
5. Elliott W.J. The economic impact of hypertension. 2003; 5: 3-13.
6. Chen ZW et al. Comparison of an SMS text messaging and phone reminder to improve attendance at a health promotion center: a randomized controlled trial. Journal of Zhejiang University SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology) 2008; 9(1):34-38.
7. Da Costa TM et al. The impact of short message service text messages sent as appointment reminders to patients' cell phones at outpatient clinics in Sao Paulo, Brazil. International Journal of Medical Informatics. 2009; 79(1): 65-70.
8. Fairhurst K, Sheikh A. Texting appointment reminders to repeated non-attenders in primary care: randomised controlled study. Quality and Safety in Health Care 2008; 17(5): 373-376.

SUMMARY

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF THE INFORMATIONAL AND COMMUNICATION TECHNOLOGIES IN QUALITY STANDARDS OF HEALTH CARE MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Smiiianov V., Smiiianova O., Tarasenko S.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Mobile health technologies improve the quality of health care service. The information and communication technology is developed and applied to remind patients with arterial hypertension to follow medical recommendations. The feedback system from general practitioners was developed (the reminder system for patients sending the feedbacks). It helped to supervise follow-up patients online. Suggested system provides for forming the database for summarized analysis of online survey of the patients, who receive medical care at health care institution, to take managerial decisions concerning the improvements of medical services quality. Evaluation of efficiency of the applied technology assured that the number of patients, who checked regularly his/her arterial pressure, increased by 31.00%. The number of patients, who visited doctors for preventive purpose two or more times during given year, rose by 18.24%. The number of patients with target pressure grew by 24.51% and composed 38.55±4.26%.

Keywords: quality of health care, mobile health technologies, reminder system, feedback system.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СИСТЕМУ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Смеянов В.А., Смеянова О.И., Тарасенко С.В.

Сумский государственный университет, Сумы, Украина

Технологии мобильного здравоохранения улучшают качество медицинских услуг. Разработана и внедрена информационно-коммуникативная технология для напоминания больным артериальной гипертензией о необходимости выполнения назначений врача. Создана система обратной связи с врачом общей практики-семейной медицины (система напоминания пациентам с поддержкой двухстороннего общения), которая позволяет интерактивно сопровождать больного в процессе диспансерного наблюдения. Предложенная система предусматривает формирование базы данных для обобщенного анализа результатов онлайн-анкетирования больных, получающих медицинскую помощь в учреждении здравоохранения, для принятия руководством в дальнейшем управленческих решений по улучшению качества предоставления медицинских услуг. Анализ эффективности внедренной технологии свидетельствует, что количество пациентов, которые регулярно контролируют свое артериальное давление увеличилось на 31,00%, а пациентов, которые в течение исследуемого года 2 и более раза посетили врача с профилактической целью - на 18,24%. Количество больных, которые имеют целевое давление, увеличилось на 24,51% и составило 38,55±4,26%.

რეზიუმე

ინფორმაციულ-კომუნიკაციური ტექნოლოგიების შემუშავება და დანერგვა არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე ავადმყოფების სამედიცინო დახმარების მართვის სისტემაში

ვ. სმეანოვი, ო. სმეანოვა, ს. ტარასენკო

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სუმი, უკრაინა

ჯანმრთელობის დაცვის მობილური ტექნოლოგიები აუმჯობესებენ სამედიცინო მომსახურების ხარისხს. შემუშავებული და დანერგილია ინფორმაციულ-კომუნიკაციური ტექნოლოგიები არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე ავადმყოფებში ექიმის დანიშნულების შესრულების აუცილებლობის უზრუნველყოფის შესახებ. შექმნილია უკუკავშირის სისტემა ზოგადი პრაქტიკის/საოჯახო მედიცინის ექიმთან (პაციენტებისათვის შესხენების სისტემა ორმხრივი ურთიერთობის მხარდაჭერით), რომელიც იძლევა პაციენტის ინტერაქტიური მეთვალყურეობის შესაძლებლობას დისპანსერული დაკვირვების პროცესში. დანერგილი ტექნოლოგიების ეფექტურობის ანალიზმა გამოავლინა, რომ:

- ავადმყოფების რაოდენობა, რომლებიც რეგულარულად აკონტროლებდნენ საკუთარ არტერიულ წნევას გაიზარდა 31,0%-ით;
- პაციენტების რაოდენობა, რომლებიც წლის განმავლობაში პროფილაქტიკური მიზნით ექიმთან მიღებაზე იყვნენ 2-ჯერ და მეტად, გაიზარდა 18,24%-ით;
- პაციენტების რაოდენობა, რომელთაც აქვთ სამიზნე წნევა, გაიზარდა 24,5%-ით და შეადგინა 38,55±4,26%.

MORTALITY AND ITS PREDICTORS AMONG HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY NAIVE HIV-INFECTED INDIVIDUALS: DATA FROM PROSPECTIVE COHORT STUDY IN UKRAINE

Zhyvytsia D.

State Institute "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine",
Infectious Diseases Department, Ukraine

Mortality among HIV-infected individuals is much higher than in the general population with the risk of death increasing as the CD4 cell count declines. Highly active antiretroviral therapy (HAART) is currently the most effective intervention for reducing mortality among HIV-infected individuals. The impact of HAART in reducing mortality among HIV-infected people has been reported in developed and low-income countries [3,17]. In many developing countries, HAART is initiated when there is evidence of an increased risk of death, usually evidenced by clinical deterioration or low CD4 cell count. Currently, CD4 cell count is the most commonly used marker of immunological deterioration and HIV disease progression [5,11].

Previous studies showed associations of immunosuppression, history of AIDS and tuberculosis with risk of death [2]. Also the factors that have predicted mortality in studies evaluating patients prior to initiation of active antiretroviral therapy (ART) include high HIV RNA, mild to severe anaemia, low body mass index, elevated aspartate aminotransferase, a history of opportunistic infections, and depression [8,16].

Thailand reported anemia and severe immunosuppression at baseline as predictors of early mortality, whereas CD4 increase from a baseline CD4 of 350 cells/mm persistent anemia and virological response at 6 months were identified as predictors of long-term mortality [10]. On the other hand, a longitudinal pre-HAART study in Zimbabwe reported haemoglobin and HIV clinical staging (CDC classification) as strong independent predictors of mortality [7].

To date, there have been limited clinical data regarding survival rates among HIV-infected patients and the impact of HAART on clinical outcomes in Ukraine.

Zaporizhzhya AIDS Center (The Clinic of Infection Diseases Department of Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education) has offered HAART to patients since 2005. Since then, rapid scale-up has occurred and over 1500 patients are receiving HAART at that site. As more patients begin treatment, it is important to identify factors that predict a higher risk of mortality so that they can be more closely monitored.

Our objective was to identify predictors of mortality in HIV-infected patients initiating HAART at the Zaporizhzhya AIDS Center, Ukraine.

Material and methods. We conducted a prospective cohort study of HIV-infected patients who started HAART at Zaporizhzhya AIDS Center from January 2005 to December 2008.

A total of 342 patients over the age of 18 years started ART at Zaporizhzhya AIDS Center during the study period; 272 patients were included in the study. Reasons for exclusion were missing full clinical data (55 patients) and a history of HAART prior to enrolment at Zaporizhzhya AIDS Center with no pre-HAART clinical data available (15 patients). Time of follow-up was 60 months. Mean age at initial presentation was 34 years (range 23 - 54 years). One hundred and thirteen patients (42%) were female. The median (IQR) CD4 cell count was 120 (60-205)/ μ L. One hundred twenty two (45%) patients had an initial CD4 cell count <100/ μ L, 79 (29%) a count of 100-200/ μ L, 71 (26%) a count of >200/ μ L.

The median initial HIV RNA was 5,2 log₁₀ copies/ml (4,6-5,5 log₁₀ copies/ml) or 90 572 copies/ml, although these results were only available for 71 patients (26%).

Injection drug use was the most common route (65%) of HIV transmission. The number of patients co-infected with the hepatitis C virus (HCV) were 199 (73%), with the hepatitis B virus (HBV) were 21 (7,7%) and in 16 (5,9%) patients there were HCV/HBV co-infection. The baseline demographic and clinical characteristics are provided in Table 1.

All patients initiating HAART met WHO criteria for the use of antiretrovirals in resource-limited settings. The HAART regimens prescribed at Zaporizhzhya AIDS Center consisted of three-drug therapy using combinations listed by the WHO as approved first-line regimens [20]. Most patients were prescribed nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Prophylactic regimens against opportunistic infections were provided in accordance with National Ukrainian guidelines [1] during the period of the study.

Table 1. Baseline characteristics of patients with HIV-infection who initiated HAART

No. of patients	272
Mortality rate (N(%))	36 (13)
Mean age (min-max)	34 (23-54)
Gender (N (%))	
Male	159 (58)
Female	113 (42)
Route of HIV transmission (N (%))	
IDU	177 (65)
Heterosexual	95 (35)
HIV RNA (median (IQR)) (log ₁₀ copies/ml)	5,2 (4,6-5,5)
CD4 T-lymphocyte count (cells/μL)	
(median (IQR))	120 (60 - 205)
<100 cells/μL (N(%))	122 (45)
100-200 cells/μL (N(%))	79 (29)
>200 cells/μL (N(%))	71 (26)

Table 2. Cox proportional hazards for baseline predictors of HIV- patients

Variable	Category	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Age	>34	1,24 (0,61-2,51)	1,4 (0,4-4,4)
	<34	1	1
Gender	Male	6,28 (2,22-17,78)	2,94 (0,89-9,6)
	Female	1	1
Route of HIV transmission	IDU	2,90 (1,32-6,36)	1,46 (0,63-3,4)
	non IDU	1	1
WHO Clinical stage 4	Yes	3,45 (1,7-7,0)	2,66 (1,26-5,58)
	No	1	1
Anemia	Yes	2,24 (1,02-4,92)	1,19 (0,52-2,73)
	No	1	1
Leucopenia	Yes	1,24 (0,64-2,39)	1,11 (0,52-1,64)
	No	1	1
anti-HCV	Yes	1,68 (0,79-3,57)	1,32 (0,66-2,75)
	No	1	1
HBsAg	Yes	6,26 (3,01-13,02)	4,35 (2,05-9,2)
	No	1	1
CD4 count	< 100 cells/uL	1,24 (0,64-2,38)	1,17 (0,48-1,94)
	> 100 cells/uL	1	1

HR - Cox proportional hazards ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

Unadjusted - Cox proportional hazards ratio comparing group 1 v. group 2 in a univariate model with only one risk factor included.

Adjusted - Cox proportional hazards ratio estimated in a multivariate model including all risk factors

Data from paper medical records were reviewed using a standardized data collection instrument. Records were reviewed for variables at initial presentation, follow-up and

death (if applicable). We collected data in the following domains: demographics, opportunistic infection history, clinical, and laboratory. For patients who died while tak-

ing ART, date of death and time from diagnosis to death were recorded.

Statistical analysis were performed using STATISTICA 6.0. Median (interquartile range, IQR), and frequencies (%) were used to describe patients' characteristics in each group. The Kaplan-Meier test was used to estimate the probability of death and the median time to death. The hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI) derived from univariate and multivariate Cox proportional hazards models. A P value less than 0,05 was considered statistically significant.

Results and their discussion. The probability of survival after start HAART was estimated by the Kaplan-Meier method. Survival rates at 1, 2, 3, 4 and 5 years were 96%, 94%, 91%, 90%, and 87%. There were 36 deaths among the study participants. Thirty deaths (83,3%) occurred among individuals with AIDS-defined illness. The main cause of death were TB (20 patients (55,7%). Among 36 patients who died, 11 (31%) patients died during the first 48 months of HAART.

In the univariate analysis, mortality was strongly associated with male gender (HR 6,28; 95% CI 2,22-17,78 comparing female gender; $p < 0,01$), IDU route of HIV transmission (HR 2,90; 95% CI 1,32-6,36 comparing non-IDU route of HIV transmission; $p = 0,01$), WHO clinical stage 4 (HR 3,45 95% CI 1,7-7,0 comparing other WHO clinical stage; $p < 0,01$).

Mortality was also strongly associated with anemia (HR 2,24 95% CI 1,02-4,92) comparing patients without anemia; $p = 0,04$) and HBsAg seropositivity (HR 6,26 95% CI 3,01-13,02 comparing HBsAg seronegativity; $p < 0,01$).

In the multivariate analysis independent factors associated with mortality were WHO clinical stage 4 (HR 2,66 95% CI 1,26-5,58 comparing other WHO clinical stage; $p < 0,01$) and HBsAg seropositivity (HR 4,35 95% CI 2,05-9,23 comparing HBsAg seronegativity; $p < 0,01$).

Other factors were not predictive of mortality in multivariate model.

To date, HAART has been widely used for the treatment for HIV-infected patients in the world. A plenty of studies precisely demonstrate the impact of HAART on the survival outcomes among HIV-infected patients with successful immune restoration and reductions in morbidity and mortality [3,14]. However, the data regarding survival rates among HIV-infected patients and the impact of HAART on clinical outcomes in Ukraine are still limited.

The overall survival rates in present study after 5 years HAART was 87%. In other studies in Africa the median survival time after HAART initiation was found to be 24 months and overall survival rates was lower than that in

present study [14,15]. These variations indicate that although HAART increases survival, it is not the only determinant of survival among people living with HIV-infection but could depend on the characteristics of the patients, adherence, and quality of service provision [4].

This study showed males to have higher mortality rate than females. This finding was similar to other studies in Africa which showed mortality rate to be higher in males than in females [14,18]. Late reporting of men to care and treatment clinics and poor adherence to treatment are among the reasons identified by various studies. Studies suggested that female patients tend to know their HIV status and start antiretroviral therapy early with better CD4 cell count compared to males [21].

In our study mortality was strongly associated with IDU route of HIV transmission and this data were similar to other study in various countries, including Brazil and Denmark [12,13]. They have shown that individuals on ART who become infected with HIV by injecting illicit drugs have a higher risk of death than those infected by other transmission routes.

In the present study, patients with anemia and HBsAg seropositivity were at high risk of death. Study on cause specific mortality indicators study from low and middle income countries also indicated that patients with anemia were at high risk of death after ART initiation. HBsAg seropositivity has been identified as an independent predictor of HAART-related hepatotoxicity in HIV-positive patients [19].

Patients starting HAART with advanced disease stage as defined by WHO clinical stage 4 are associated with increased risk of immune reconstruction syndrome and death. In this study we found that patients with advanced disease WHO clinical stage 4 mostly were associated with higher rate of death.

Conclusion. This study demonstrates that simple laboratory and clinical data, available to health care providers prior to HAART initiation, can predict which patients are at increased risk of death when they start therapy. Interventions enabling more patients to be identified before they develop these clinical markers and earlier initiation of HAART will help ensure maximum benefits of therapy.

REFERENCES

1. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків (затверджений наказом МОЗ України №182 від 13.04.2007).
2. Andreychyn M., Zhyvytsia D. Effect of antiretroviral therapy on survival of HIV/TB-infected patients in Ukraine. Our Dermatol Online 2013; 4(2): 149-152.

3. Bartlett J.A., DeMasi R., Quinn J., Moxham C., Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15:1369-1377.

4. Braitstein P., Brinkhof M.W., Dabis F., Schechter M., Boulle A. et al. Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration; ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367:817-824.

5. Brennan A.T., Maskew M., Sanne I., Fox M.P. The interplay between CD4 cell count, viral load suppression and duration of antiretroviral therapy on mortality in a resource-limited setting. *Trop Med Int Health*. 2013; 18(5):619-31.

6. Egger M., May M., Chene G., Phillips A.N., Ledergerber B. et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360:119-129.

7. Erikstrup C., Kallestrup P., Zinyama R., Gomo E., Mudenge B., Gerstoft J. et al. Predictors of mortality in a cohort of HIV-1-infected adults in rural Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44: 478-483.

8. Etard J.F., Ndiaye I., Thierry-Mieg M., Gueye N.F., Gueye P.M. et al. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS*. 2006; 20:1181-1189.

9. Ferradini L., Jeannin A., Pinoges L., Izopet J., Odhiambo D. et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006; 367:1335-1342.

10. Fregonese F., Collins I.J., Jourdain G., Lecoœur S., Cressey T.R., Ngo-Giang-Houng N. et al. Predictors of 5-year mortality in HIV-infected adults starting highly active antiretroviral therapy in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: 91-98.

11. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2008; 22:1897-1908.

12. Larsen M.V., Omland L.H., Gerstoft J., Larsen C.S., Jensen J., Obel N. et al. Impact of injecting drug use on mortality in Danish HIV-infected patients: a nation-wide population-based cohort study. *Addiction* 2010; 105: 529-35.

13. Malta M., Bastos F.I., da Silva C.M.F.P., Pereira G.F.M., Lucena F.F.A., Fonseca M.G.P., et al. et al. Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: a nation-wide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52: 629-35.

14. May M., Boulle A., Phiri S., Messou E., Myer L., Wood R. et al. IeDEA Southern Africa and West Africa. Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes. *Lancet* 2010; 376:449-457.

15. Moh R., Danel C., Messou E., Ouassa T., Gabillard D. et al. Incidence and determinants of mortality and

morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007; 21:2483-2491.

16. Pérez-Hoyos S., del Amo J., Muga R., del Romero J., García de Olalla P. et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS* 2003; 17:353-359.

17. Sterne J.A., Hernán M.A., Ledergerber B., Tilling K., Weber R. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:378-384.

18. Stringer J.S., Zulu I., Levy J., Stringer E.M., Mwango A. et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA* 2006; 296:782-793.

19. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Mehta S.H., Chaisson R.E., Moore R.D. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.

20. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420

21. Zachariah R., Fitzgerald M., Massaquoi M., Pasulani O., Arnould L. et al. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *AIDS* 2006; 20:2355-2360.

SUMMARY

MORTALITY AND ITS PREDICTORS AMONG HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY NAIVE HIV-INFECTED INDIVIDUALS: DATA FROM PROSPECTIVE COHORT STUDY IN UKRAINE

Zhyvytsia D.

State Institute "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Infectious Diseases Department, Ukraine

There is little information from Ukraine about the effect of Highly active antiretroviral therapy (HAART) on survival of HIV-infected patients. Our objective was to identify predictors of mortality in HIV-infected patients initiating HAART at the Zaporizhzhya AIDS Center, Ukraine.

Prospective cohort study of HIV-infected patients from January 2005 to December 2008 in a Zaporizhzhya AIDS Center, and were tracked for 60 months after start HAART. Unvaried and multivariate analysis and constructed Kaplan-Meier curves to assess predictors. To identify predictors of mortality were used to build a regression Cox proportional hazards model. Two hundred and seventy two patients were studied (mean age 34 years, 42% female, median CD4 count 120 cell/ μ L). In 60 months of HAART 36

patients died. The probability of survival was 87%. In the univariate analysis, mortality was strongly associated with male gender (HR 6,28; 95% CI 2,22-17,78), IDU route of HIV transmission (HR 2,90; 95% CI 1,32-6,36), WHO clinical stage 4 (HR 3,45 95% CI 1,7-7,0). Mortality was also strongly associated with anemia (HR 2,24 95% CI 1,02-4,92) and HBsAg seropositivity (HR 6,26 95% CI 3,01-13,02). In the multivariate analysis independent factors associated with mortality were WHO clinical stage 4 (HR 2,66 95% CI 1,26-5,58) and HBsAg seropositivity (HR 4,35 95% CI 2,05-9,23).

Conclusions: HAART significantly increased probability of survival and reduced the risk of death for HIV-infected patients in Ukraine. Simple clinical and laboratory data independently predict mortality and allow for risk stratification in HIV-infected patients in Ukraine.

Keywords: HIV, AIDS, HAART, predictors of mortality.

РЕЗЮМЕ

СМЕРТНОСТЬ И ЕЕ ПРЕДИКТОРЫ НА ФОНЕ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В УКРАИНЕ

Живица Д.Г.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», кафедра инфекционных болезней, Украина

Целью данного исследования явилось определение предикторов смертности у пациентов с ВИЧ, проходивших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) в Запорожском Центре СПИДа (Украина).

В проспективное когортное исследование включены пациенты с ВИЧ-инфекцией, которым проводилась ВААРТ с января 2005 года по декабрь 2008 года в Запорожском Центре СПИДа. Длительность наблюдения составила 60 месяцев после начала ВААРТ. Для выявления предикторов смертности использовали построение регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Исследованы 272 пациента (средний возраст 34 года, женщин - 42%, медиана CD4 120 мкл⁻¹). Спустя 60 месяцев ВААРТ 36 пациентов умерли, вероятность выживания составила 87%. Одномерный анализ выявил, что значимыми предикторами смертности явились мужской пол (HR 6,28; 95% CI 2,22-17,78), парентеральный путь инфицирования ВИЧ (HR 2,90; 95% CI 1,32-6,36), IV клиническая стадия по классификации ВОЗ (HR 3,45 95% CI 1,7-7,0). Смертность ассоциирована

также с наличием анемии (HR 2,24 95% CI 1,02-4,92) и HBsAg серопозитивности (HR 6,26 95% CI 3,01-13,02). В мультивариантном анализе независимыми факторами, ассоциированными со смертностью, были IV клиническая стадия по классификации ВОЗ (HR 2,66 95% CI 1,26-5,58) и HBsAg серопозитивность (HR 4,35 95% CI 2,05-9,23).

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что ВААРТ значительно увеличивает вероятность выживания и снижает риск смерти для ВИЧ-инфицированных пациентов в Украине. Простые клинические и лабораторные данные позволяют прогнозировать исход и стратифицировать риск смерти у больных ВИЧ-инфекцией.

რეზიუმე

აივ/შიდსით ინფიცირებული პაციენტების სიკვდილობა და სიკვდილობასთან ასოცირებული პრედიქტორები მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპიის ფონზე: პროსპექტიული კოორტული კვლევის მონაცემები უკრაინაში

დ. ჟივიცა

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ზაპოროჟიეს დიპლომის-შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია”, ინფექციურ დაავადებათა კათედრა, უკრაინა

სადღეისოდ, შედარებით მცირეა ინფორმაცია მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპიის გაყენების შესახებ აივ-ინფიცირებული პაციენტების გადარჩენაზე უკრაინაში. კვლევის მიზანი იყო აივ-ინფიცირებული პაციენტების სიკვდილობის პრედიქტორების შესწავლა აივ-ინფიცირებულ პაციენტებს შორის, რომლებიც გადიოდნენ მაღალაქტიურ ანტირეტროვირუსულ თერაპიას 2005-5008 წლებში ზაპოროჟიეს შიდსის ცენტრში (უკრაინა).

პროსპექტიული კოორტული კვლევა მოიცავდა აივ-ინფიცირებულ პაციენტებს, რომლებმაც დებულობდნენ მაღალაქტიურ ანტირეტროვირუსულ თერაპიას 2005 წლის იანვარიდან 2008 წლის დეკემბერამდე. დაკვირვების ხანგრძლივობამ შეადგინა 60 თვე მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერაპიის დაწყებიდან.

სიკვდილობის პრედიქტორის გამოსავლენად გამოყენებულ იქნა უნივარიაციული და მულტივარიაციული ანალიზის მეთოდი კაპლან-მაიერის მრუდის გამოყენებით. რისკის შეფასებისათვის გამოყენებული იქნა კოქსის პროპორციული მოდელები.

კვლევაში ჩართული იყო 272 აივ/შიდსით ავად-
მყოფი (საშუალო ასაკი 34 წელი, 42% ქალი,
მედიანა CD4 120 ცელლ/μL). მაღალაქტიური
ანტირეტროვირუსული თერაპიის დაწყებიდან 60
თვის შემდეგ ლეტალური გამოსავალი დაფიქ-
სირდა 36 შემთხვევაში. გადარჩენის მაჩვენებელმა
შეადგინა 87%. უნივარიაციულმა ანალიზმა აჩვენა,
რომ სიკვდილობის მნიშვნელოვანი პრედიქტორი
იყო მამრობითი სქესი (HR 6,28; 95% CI 2,22-
17,78), აივ ინფიცირების პარენტერალური გზა
(HR 2,90; 95% CI 1,32-6,36), ჯანმრთელობის მსოფ-
ლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) კლასიფიკაციით
აივ/შიდსის IV კლინიკური სტდია (HR 3,45 95%
CI 1,7-7,0). სიკვდილობა ასევე ასოცირდებოდა
ანემიასთან (HR 2,24 95% CI 1,02-4,92) და HB-
sAg სეროპოზიტიურობასთან (HR 6,26 95% CI
3,01-13,02). მულტივარიაციული ანალიზის

შედეგებმა გამოავლინა, რომ სიკვდილობასთან
ასოცირდებულ დამოუკიდებელ ფაქტორს წარ-
მოადგენდა (ჯანმო-ს კლასიფიკაციით) აივ/
შიდსის IV კლინიკური სტდია (HR 2,66 95% CI
1,26-5,58) და HBsAg სეროპოზიტიურობა (HR 4,35
95% CI 2,05-9,23).

მაღალაქტიური ანტირეტროვირუსული თერა-
პია მნიშვნელოვნად ზრდის აივ-ინფიცირებული
პაციენტების გადარჩენის ალბათობას და ამ-
ცირებს სიკვდილის რისკს უკრაინაში. მარტივი
კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების
საფუძველზე შესაძლებელია ვიმსჯელოთ აივ-
ინფიცირებული პაციენტების გადარჩენის მაჩვე-
ნებელზე. ავტორებს მიანიათ, რომ ჩატარებული
გამოკვლევების საფუძველზე შესაძლებელია
რისკის სტრატეფიცირება უკრაინაში.

DEVELOPMENT OF A TRAINING PROGRAMME IN DISABILITY ASSESSMENT METHODOLOGY BASED ON INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH (ICF) FOR PSYCHIATRIC DISABILITY CLAIMS IN GEORGIA

¹de Boer Wout E.L., ²Danelia M., ³Zurabashvili D., ²Chigladze L.

¹Academy of Swiss Insurance Medicine, University of Basel, Switzerland; ²Institute for Strategic Research, Tbilisi;
³Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Research Institute of Psychiatry, Georgia

In accordance with a new concept for social integration of people with disabilities, adopted by the Parliament of Georgia, the Government developed an action plan 2010-2012 and ordered the Ministry of Labour, Health and Social Affairs to develop a disability assessment methodology, based on modern approaches [5], that conceptualises disability as arising from the interaction of a person's functional status with the physical, cultural and policy environments, and focussing on an individual's functional abilities. Part of the government's action plan is to turn the assessments for a disability pension from purely medical assessments into functional assessments (that still include the medical assessment).

The Swiss Academy of Insurance Medicine (ASIM) worked together with Georgian partners to prepare this paradigm shift. Part of the activities undertaken is the development of a functional assessment methodology specific for psychiatric disability that we report about here. The project was supported with a grant of the SNF, No IZ74Z0_128384/1.

The aim of the research was to develop a method of applying the principles of functional assessment in psychiatric disability evaluation and to try out a way of implementing this method with the subsequent validization.

Material and methods. We studied the requirements of disability evaluation in Georgia through legal texts and contact with people working in Georgian psychiatric disability evaluation practice through the Georgian project manager. We also studied internationally reported ways of performing disability evaluation in a functional perspective [1,3,4,6].

Based on the literature and the meetings with Georgian psychiatrists we considered the following three principles for functional assessment to be essential:

- 1) orientation of the evaluation to work related disability
- 2) assessing both the individual's opinion on his functional capacities and the medical basis of his claimed disability
- 3) specification of the output of the assessment in terms of functional capacity.

We expected that these three principles could be applied simultaneously and strengthen each other. Comparable approaches exist in the Netherlands and in the UK [1]. We selected an instrument for output specification, the Mini ICF APP [6,8]. We translated the Mini ICF from German to Georgian and back to German again. The back translation was compared to the original version and found to be good. In Italy [2] and in Switzerland [7] comparable

approaches are being tested at the moment. In the Swiss testing [7] the Mini ICF is extended with ICF body functions/ mental functions to make the relation between health condition and functional limitation more transparent (122 (global psychosocial functioning), 1263 (psychic stability), 1266 (confidence), 1300 (energy), 1301 (motivation), 1304 (impulse control), 140 (attention), 144 (memory), 152 (emotional function), 160 (thought), 164 (high level cognitive) and 1800 (experience of self)). We developed recommendations for interviewing, based on the literature [8,9]. These recommendations help psychiatrists to focus on the relation of the health condition with work and to elicit the claimant's opinion about this.

We conducted a training course of one day so as to enable participants to work with these three principles in practice. The presentation slides were translated into Georgian language and handed out before the training session so as to achieve an optimal understanding of the material. We translated the oral presentation and the discussions during the training session.

After this training the psychiatrists of the Psychiatric Clinical Hospital tested the approach, in 5 cases each, in their practice in Georgia. After these 5 cases they convened and discussed minor modifications of interpretation that seemed necessary. After this they each performed 40 assessments with the new methodology and registered data of claimants (anonymously) and outcomes. These outcomes have been analysed and served as input for a stakeholder meeting in Georgia about possibilities of implementing the new approach in a wider field.

We discussed the new method and the preliminary results with the following stakeholders: high level officials of the Health and Social Affairs Committee, Parliament of Georgia, Ministry of Labour, Health and Social Affairs, Agency for the State Regulation of Medical Activities, National Medical Center, health care professionals. Stakeholders agreed to the approach and supported a testing of the face validity of our approach in psychiatric assessment of disability in the whole country.

We organised three trainings in different regions of west Georgia: Imereti, Samegrelo and Ajara. Three psychiatrists were trained at each regional psychiatric facility. The facilities were selected from those that currently provide patient assessment for establishment of disability pension. After the training we asked each physician to assess 20 patients.

Results and their discussion. We gave the first training, a one day course, to three Georgian psychiatrists in Basel and it consisted of several parts. First, we gave an instruction on the theory of functional assessment in evaluation of disability for work. Second, we discussed the medical merits of the functional approach. Participants agreed that it would medically make sense and seemed suitable to be adopted in practice.

After this we did a training on making functional statements, using material from cases that the participants had brought from their own practice. This led to clarification of the exact meaning of the different items of the mini ICF, which strengthens a collective approach. The instrument was found to be good to work with.

Finally we instructed participants on how the disability assessment interviews could be directed towards work and functioning. This was tried out in short exercises between the participants.

On the whole, participants were confident to be able to use this approach in their practice. They carried out first practical assessments in Tbilisi and the case reports and filled out Mini ICF forms were discussed. This led to no need of adapting the Mini ICF- form and there was agreement about the practical application of the definitions. After the training each psychiatrist applied the new procedure in 40 cases. The filled in forms were analysed by ASIM and will be reported about separately.

After this first practical period the psychiatrists and the project team sat together in Tbilisi and discussed experiences and further steps. Doing the assessments with the new procedure was appreciated by all psychiatrists and provoked no problems. Having the report form in mind helps to structure the interview. Being asked to fill out the form in a systematic fashion makes the reports more objective and transparent. Psychiatrists did not feel that they became more or less strict in their judgments.

The second round of trainings was similar to the first round but now real patients were interviewed (informed consent obtained). We collected 160 case data (one physician dropped out due to lack of time).

All psychiatrists agreed that the Mini-ICF for psychiatry is a useful tool facilitating consistency of the evaluation process and suitable for everyday practice.

After the training each participant individually evaluated 20 patients.

Conclusions and recommendations.

The shift to a functional approach in evaluation of disability for work is practicable with the methodology ASIM has developed for this purpose and this fits well with the present legislation. The psychiatrists' decisions correlate very well with functional limitations. The instrument Mini ICF could, after a period of building practice experience, be reduced for the purpose of disability evaluation in Georgia.

In order to make the rating relatable to the medical condition one could add items of mental functioning as described in ICF body functions/ mental functions. Similar approaches could be developed for other fields than psychiatry.

REFERENCES

1. Anner J., Kunz R., de Boer W. Reporting about disability evaluation in Europe. *Disability & Rehabilitation* 2013. early online 1-7.
2. Balestrieri, M., Isola, M., Bonn, R., Tam, T., Vio, A., Linden, M., Maso, E. Validation of the Italian version of Mini-ICF-APP, a short instrument for rating activity and participation restrictions in psychiatric disorders. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2012; 1(1): 1-11.
3. Boer W.E.L. de, Besseling J.J.M, Willems J.H.B.M., Organisation of disability evaluation in 15 countries. *Revue Pratiques et Organisation des Soins* 2007; 38(3), 205-217.
4. Boer W.E.L. de, Wijers J.H.L., Spanjer J., Beijl I. van der, Zuidam W., Venema A. Interview protocols in disability evaluation. *Tijdschrift voor Bedrijfs en Verzekeringseconomie* 2006; 14: 17-23.
5. Escorpizo, R., Kostanjsek, N., Kennedy, C., Nicol, M. M. R., Stucki, G., & Üstün, T. B. Harmonizing WHO's International Classification of Diseases (ICD) and International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): importance and methods to link disease and functioning. *BMC Public Health* 2013; 13(1):1-5.
6. Linden M, Baron S. The "Mini-ICF-Rating for Mental Disorders (Mini-ICF-P)". A short instrument for the assessment of disabilities in mental disorders. *Rehabilitation (Stuttg)* 2005;44(3):144-51.
7. Linden M, Boer W.E.L. de. Bachmenn ea. Disability assessment in social insurance: methods in assessing work capacity. Topic 17 at DGPPN Congress. Berlin: 2013.
8. Molodynski, A., Linden, M., Juckel, G., Yeeles, K., Anderson, C., Vazquez-Montes, M., Burns, T. The reliability, validity, and applicability of an English language version of the Mini-ICF-APP. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2012; 1-8.
9. Spanjer J., Krol B., Brouwer S., Groothaff J. Inter-rater reliability in disability assessment based on a semi-structured interview report. *Disability & Rehabilitation* 2008; 30: 1885-90.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A TRAINING PROGRAMME IN DISABILITY ASSESSMENT METHODOLOGY BASED ON INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH (ICF) FOR PSYCHIATRIC DISABILITY CLAIMS IN GEORGIA

¹de Boer Wout E.L., ²Danelia M., ³Zurabashvili D., ²Chigladze L.

¹Academy of Swiss Insurance Medicine, University of Basel, Switzerland; ²Institute for Strategic Research, Tbilisi; ³Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Research Institute of Psychiatry, Georgia

The new concept for social integration of people with disabilities pointed at the need to develop disability assessment

methodology with the subsequent validization, based on modern approaches that conceptualise disability as arising from the interaction of a person's functional status with the physical, cultural and policy environments, therefore focussing on an individual's functional abilities. The academy of Swiss insurance medicine, ASIM, worked together with Georgian representatives to develop the principles of functional assessment and provide a method of applying these principles. As instrument for output specification the Mini ICF APP was selected, translated and back translated from German to Georgian. A training course of one day was conducted after which psychiatrists tested the approach in 5 cases each and suggested minor modifications of interpretation. After this they each performed 40 assessments with the new methodology. Doing the assessments with the new procedure was appreciated by all participants and provoked no problems. Being asked to fill out the Mini ICF form in a systematic fashion makes the reports more objective and transparent. The shift to a functional approach in evaluation of disability for work is practicable with the methodology ASIM has developed for this purpose and this fits with the present legislation. This approach could be used in other fields than psychiatry as well.

Key words: disability evaluation, ICF, activity limitations, work capacity evaluation.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ТРЕНИНГА НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОЛОГИИ «МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ИНВАЛИДНОСТИ ПО ПСИХИАТРИЧЕСКОМУ ЗАБОЛЕВАНИЮ В ГРУЗИИ

¹де Боер Воут Е.Л., ²Данелиа М.Д., ³Зурабашвили Д.З., ²Чигладзе Л.Л.

¹Академия швейцарской страховой медицины, Университет Базеля, Швейцария; ²Институт стратегических исследований, Тбилиси; ³Центр психического здоровья и профилактики наркомании, НИИ Психиатрии, Грузия

Новая концепция социальной интеграции лиц с ограниченными возможностями ставит перед необходимостью разработки методологии с последующей валидизацией оценки инвалидности на основе современных подходов, которые характеризуют ограничение возможностей как результат взаимодействия функционального состояния человека с физической, культурной и политической средой и поэтому фокусируют внимание на функциональных возможностях индивида. Академия

швейцарской страховой медицины (Swiss Academy of Insurance Medicine - ASIM) совместно с грузинскими представителями разработала принципы функциональной оценки и метод применения этих принципов. Мини МКФ (Международная классификация функционирования) для психиатрии была выбрана как инструмент для разработки спецификации, переведена с немецкого языка на грузинский и обратно. После однодневного тренинга каждый психиатр протестировал метод в 5 случаях, предложив незначительные изменения в интерпретации. Затем

психиатры оценили 40 пациентов по данной методологии. Новая процедура положительно оценена всеми участниками и не вызвала никаких проблем. Заполнение формы Мини МКФ на систематической основе позволит представить более объективные и прозрачные отчеты. Функциональный подход к оценке ограничения возможностей по методологии, разработанной ASIM, практичен и полностью согласуется с действующим законодательством Грузии. Данный метод может быть использован не только в психиатрии, но и в других областях медицины.

რეზიუმე

ცხოველმოქმედების და ჯანმრთელობის ფუნქციური შეზღუდვების საერთაშორისო კლასიფიკაციის¹ საფიქველზე შემუშავებული ტრენინგის პროგრამა ფსიქიკური დაავადებით გამოწვეული ინვალიდობის განსაზღვრისა და კლასიფიკაციისათვის საქართველოში

¹ველ დე ბოერი,²მ. დანელია,³დ. ზურაბაშვილი,²ლ. ჭილაძე

¹შვეიცარიის სადაზღვევო მედიცინის აკადემია, ბაზელის უნივერსიტეტი, შვეიცარია;
²სტრატეგიული კვლევის ინსტიტუტი, თბილისი; ³ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, ფსიქიატრიის ს/კ ინსტიტუტი, საქართველო

შეზღუდული შესაძლებლობების მქონე პირთა სოციალური ინტეგრაციის ახალი კონცეპციის მიხედვით საჭიროა შემუშავდეს და შემდგომში გაიაროს ვალიდობის შემოწმება შესაძლებლობათა შეზღუდვის შეფასების მეთოდოლოგიამ თანამედროვე მიდგომების გათვალისწინებით, რომელიც ფოკუსირდება ინდივიდის ფუნქციურ შესაძლებლობებზე. შვეიცარიის სადაზღვევო მედიცინის აკადემიამ (ASIM) ქართველ პარტნიორებთან ერთად შეიმუშავა ფუნქციური შეფასების პრინციპები და მათი დანერგვის მეთოდოლოგია. ეს მეთოდოლოგია ეფუძნება ფუნქციონირების საერთაშორისო კლასიფიკაციის მოკლე ვერსიას ფსიქიატრიისათვის (Mini ICF APP). საწყის ეტაპზე გერმანული ტექსტი ითარგმნა ქართულად და შემდეგ ისევ გერმანულად. ერთდღიანი

ტრენინგის შემდეგ ფსიქიატრებმა ჩაატარეს ამ მიდგომის ტესტირება 5 შემთხვევაზე და შემოგუთავაზეს ინტერპრეტაციის მცირე მოდიფიკაცია. ამის შემდეგ თითოეულმა მათგანმა ახალი მეთოდით შეაფასა 40 პაციენტი. ახალმა პროცედურამ ყველა მონაწილის მოწონება დაიმსახურა და არ გამოიწვია რაიმე პრობლემა. მინი ICF ფორმის სისტემატურად შევსება პროცესს ობიექტურობასა და გამჭვირვალებას მატებს. ASIM-ის მიერ შემოთავაზებული შესაძლებლობების შეზღუდვის ფუნქციური შეფასების მეთოდზე გადასვლა მოსახერხებელია პრაქტიკული თვალსაზრისით და არ ეწინააღმდეგება საქართველოს მოქმედ კანონმდებლობას. ამ მიდგომის გამოყენება შეიძლება როგორც ფსიქიატრიაში, ასევე მედიცინის სხვა დარგებშიც.

ВЛИЯНИЕ ИППОТЕРАПИИ НА ПЕРВИЧНЫЙ ЗАПОР

Шерозия М.Б., Саганелидзе Х.З., Берадзе Г.Н.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия

Эффективное лечение первичного запора по сей день остается проблематичным. В частности: (1) эффект действия лаксативов однократный, кратковременный и поскольку болезнь обычно протекает хронически, эти препараты приходится принимать долго и регулярно; (2) исходя из идиопатической сущности первичного запора, практически невозможно проведение этиотропного лечения; (3) адекватные методы выявления патогенетических механизмов неорганического запора малодоступны; (4) первичный запор бывает самостоятельно в виде функционального запора, но чаще является составным симптомом синдрома раздраженной кишки или ассоциирован с другими проявлениями функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, что требует проведения комплексной терапии; (5) успешная терапия невозможна без ликвидации сопутствующих неврологических, психологических и психосоциальных нарушений; (6) эффективность психотропных препаратов не доказана контролируемые наблюдения (7) пациенты часто не способны соблюдать необходимые условия – режим питания, употребление грубоволокнистых продуктов, воздержание от конфликтных ситуаций, необходимый объем физической нагрузки, овладение навыками регуляции стула [9,11].

Эксперты считают, что эффективность диеты и физических упражнений не изучена на достаточном материале для достоверной оценки. Несмотря на это, дается рекомендация приступать к фармакотерапии только после того как будут исчерпаны возможности общих мероприятий и диеты. Подбор лечебной тактики требует индивидуального подхода с учетом тяжести и характера запора [7,10]. Все более популярным становится терапия комбинированными препаратами и средствами с полипотенциальным воздействием [1,4].

Иппотерапия (райттерапия) отличается многоцелевой ориентацией. Конь, даже при медленной ходьбе оказывает на всадника механическое воздействие движением вверх-вниз, вперед-назад и вправо-влево. Одновременно, всадник старается для сохранения равновесия координировать и синхронизировать свои движения путем мобилизации мышц, в том числе пресса живота. Не менее важным является эмоционально-психологический фактор отношения всадника к лошади – к живому тренажеру. Считается, что наряду с облегчением нарушений опорно-двигательной системы, умственного отставания, социальной дезадаптации, тревоги и депрессии, иппотерапия оказывает положительное влияние на функционирование сердечно-сосудистой,

дыхательной и пищеварительной систем [3,6]. Сотрудниками Тбилисской медицинской академии документально была показана эффективность такой терапии у пациентов с инфарктом миокарда, в частности, в процессе постинфарктной реабилитации [8]. В литературе фактического материала об иппотерапии больных первичным запором не выявлено. Считаем, что использование райттерапии, как эффективного метода лечения в ведении больных функциональными расстройствами заслуживает внимания. Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным изучение влияния лечения лошаадьми на отдельные проявления первичного запора.

Целью исследования явилось установление воздействия иппотерапии на динамику первичного запора.

Материал и методы. Исследование проведено на 11 пациентах с первичным запором, среди них 9 женщин в возрасте 16-50 лет и 2 мужчин - 45 и 53 года. Функциональную природу болезни устанавливали на основании анамнеза, осмотра больных и результатов эндоскопических исследований.

До начала лечения и по завершении курса лечения врач, по ответам пациента, заполнял опросник самооценки. Пациент предварительно ознакомился с вариантами ответов, получал соответствующую консультацию, после чего выбирал по своему усмотрению наиболее адекватный ответ.

При составлении опросника учитывали, что запор может проявляться: (1) редкой дефекацией (менее 3 раз в сутки); (2) затрудненной дефекацией; (3) выделением жесткого, шарообразного или, бугристого кала; (4) чувством неполного опорожнения [8]. Пациент также должен был указать на наличие и частоту боли в животе, вздутие живота, изжоги, ранней насыщенности, чувства тяжести в эпигастральной области, а также - на состояние аппетита и частоту приема пищи. При повторном опросе данных предыдущего опроса пациентам не напоминали. В первую очередь, им следовало дать общую оценку динамики состояния здоровья, выбрав один из возможных ответов: (а) значительное улучшение; (б) некоторое улучшение; (в) без изменения; (г) ухудшение. О симптомах судили по состоянию за последние 10 дней лечебного курса.

Сравнение проводили между данными опроса до и после курса лечения. Степень достоверности определяли вычислением критерия знаков [5].

По ответам первого опроса была проведена характеристика исследуемого контингента. В 5 случаях был диагностирован функциональный запор, в 6 случаях запор был проявлением синдрома раздраженной кишки. Все пациенты отмечали затруднение дефекации, 9 - в виде частых эпизодов, 2 - редких. 8 пациентов отметили также пролонгирование интервалов между дефекациями, ввиду чего 3 из них регулярно принимали лаксативы, а 2 - периодически. В 8 случаях отмечались жалобы на потуги и выделение жесткого размельченного кала, в 6 - отсутствие чувства полного опорожнения. Все проявления запора отметили пять исследованных, три симптома - двое, два симптома - трое. 5 больных функциональным запором указали на одновременное наличие функционального вздутия. В 6 случаях из 11 отмечались симптомы постпрандиального дистресс-синдрома - все 6 пациентов указывали на чувство тяжести после еды, 2 - одновременно раннюю насыщенность. 5 пациентов указали на редкие эпизоды изжоги, 1 - на частые. У 8 пациентов стабильно был нарушен режим питания - принимали пищу 1-2 раза в сутки. Четверо из них это связывали с отсутствием аппетита.

Трем пациентам с функциональным запором и одному пациенту с синдромом раздраженной кишки в начале был проведен месячный курс фармакотерапии, по завершении которого они приступали к иппотерапии. Остальные 7 больных начинали курс без предварительного курса медикаментозного лечения.

Лечение лошастью проводили на базе ООО "Райдмед". Продолжительность сеанса иппотерапии составляла 30 минут, продолжительность курса - 5 недель. Пациентам без предварительной фармакотерапии проводили 3 сеанса в неделю, с фармакотерапией - 2 сеанса.

Результаты и их обсуждение. Три пациента динамику состояния здоровья в процессе лекарственной терапии оценили как "некоторое улучшение", один пациент с функциональным запором - как "значительное улучшение". Во всех четырех случаях наступило урежение эпизодов затрудненной дефекации, восстановление нормальной консистенции и конфигурации кала, во всех трех случаях исчезло чувство неполного опорожнения, в трех из четырех случаев уменьшились интервалы между дефекациями.

По завершении курса иппотерапии 10 пациентов отметили "значительное улучшение" состояния здоровья, один - «некоторое улучшение». Позитивный результат лечения достоверен ($p < 0,01$). В 7 случаях наступило восстановление свободной дефекации ($p < 0,05$), в 3 - произошло урежение случаев затрудненной дефекации. В 7 случаях из 8 произошло уменьшение до нормы интервалов между дефекациями ($p < 0,05$). После иппотерапии пациенты отмечали нормализацию кала и

восстановление чувства полного опорожнения. В 9 случаях из 10 наблюдалось снижение вздутия живота ($p < 0,05$) - четверо больных указали на урежение таких эпизодов, пятеро - отсутствие подобной жалобы.

6 пациентов с синдромом раздраженной кишки отметили положительную динамику боли в животе ($p < 0,05$) - в двух случаях наступило урежение эпизодов, в четырех - полная ликвидация.

Из 6 пациентов с наличием изжоги к концу иппотерапии 2 отмечали полное исчезновение симптома, один - значительное урежение, а трое - отсутствие эффекта.

В двух случаях пациенты отметили улучшение аппетита, в четырех - усиление.

Полученные данные подтверждают предположение о целесообразности включения иппотерапии в программу лечения функциональных нарушений, в частности, функционального запора, синдрома раздраженной кишки и функционального вздутия. Значительным аргументом широкого применения данного метода лечения является отсутствие побочных эффектов - ни один из опрошенных пациентов не указал на ухудшение ранее имеющихся или появление новых симптомов.

Результаты исследования являются сигнальным подспорьем ориентации усилий на совершенствование методологии лечения лошастью функциональных нарушений кишки. Перспективным представляется, в частности, применение иппотерапии в гериатрической практике, когда лимитирование трудовой и физической активности прямо или путем психосоматических отклонений негативно отражается на функциональном состоянии желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. ბერაძე გ., შეროზია მ. კლინიკური გასტროენტეროლოგია. საფუძვლები, პროპედევტიკა, ფუნქციური დარღვევები, თბ., "უნივერსალი", 2013, 355 გვ.
2. შეროზია მ., საგანგლიძე ხ., ბერაძე გ. რაიტერაპიის როლი ფუნქციური ყაბზობის მკურნალობაში, საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედიც. შეროზია; 2012: 38(3-4): 241-249
3. Балакшин О.В. Лошадь для иппотерапии. Коневодство и конный спорт 2000; 6: 31-36.
4. Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний. РЖГГК 2011; XXI(1): 19-25.
5. Гублер Е.В., Галкин Н. А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: "Наука"; 1969: 39.

6. Колине Э. О верховой езде и ее действии на организм человека. М.: МККИ: 2000: 32.
7. Ливзан М.А. Современные принципы лечения запоров. РЖГТК 2009; 2: 70-74.
8. Цвєрава Д.М. Иппотерапия. Лечебная верховая езда. Киев, ООО “Издательский Дом Украинской Медия Холдинг “: 2012; 152.
9. Camilleri M., Murray JA. Diarrhea and Constipation, in Harrison’s Gastroenterology and Hepatology. MC Graw Hill Medical 2010: 42-57.
10. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional Bowel Disorders. Gastroenterology 2006; 130: 1480-1491.
11. Muller Lissner S., Kamm M., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about cronic constipation. Am. J. Gastroeterology 2005; 100(1): 232-242.

SUMMARY

INFLUENCE OF IPPOTHERAPY ON PRIMARY CONSTIPATION

Sherozia M., Saganelidze Kh., Beradze G.

P. Shotadze Medical Academy, Tbilisi, Georgia

Effective treatment of primary constipation remains one of problematic issues.

The disease may be represented individually in the form of functional constipation, and in most of cases it is observed in the form of irritable bowel syndrome or it is conjugated with other functional disorders of bowels. Treatment with combined preparations and means of pluripotential orientation are more and more acknowledged. Ippotherapy is distinguished with its complex action.

Aim of the research was to determine influence of the given natural method on dynamics of primary constipation. The research had been held among eleven patients, nine of whom were women and two men. In five cases functional constipation was diagnosed, in six cases - irritable bowel syndrome. Seven patients have been treated with ipppotherapy from the very beginning and four of them underwent this treatment after one month of pharmacotherapy. Ippotherapy lasted within five weeks. On a general basis three sessions were held in a week, and after pharmacotherapy – two sessions. Before the beginning of the course of treatment and after its completion patients filled in questionnaires of self-appraisal. Subjective estimation of the dynamics of symptoms was handled in accordance with the method of nonparametric statistics – appraisal criteria had been calculated. All of the examined people have mentioned improvement of health condition after ipppotherapy; nine of them have mentioned significant improvement. According to the accurate statistics result of the impact of ipppotherapy on all four manifestations of constipation – intervals between

defecations have been reduced to the norm, contractions during defecation have reduced, and excrements were of normal consistence and configuration, the sense of fatigue has disappeared. In the case of irritated bowel syndrome according to accurate statistics the episodes with abdominal pains and abdominal swelling have reduced. Ippotherapy was less effective in treatment of postprandial distress syndrome and practically ineffective in case of heartburn. It is important to note that in no cases of ipppotherapy no complication of any syndrome or occurrence of new symptoms was revealed. In the process of treatment no procedural discomfort had been observed. Received data confirm manifested positive influence of ipppotherapy on the course of functional disorders of bowels, which in case of availability should be considered at the determination of the strategy of management of the given disease.

Keywords: ipppotherapy, primary constipation.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ИППОТЕРАПИИ НА ПЕРВИЧНЫЙ ЗАПОР

Шєрозия М.Б., Саганелидзе Х.З., Берадзе Г.Н.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия

Целью исследования явилось установление влияния иппотерапии на динамику первичного запора.

В исследовании принимали участие одиннадцать пациентов, девять из них были женщины и двое мужчин. В пяти случаях был диагностирован функциональный запор, в шести случаях - синдром раздраженной кишки. Семи пациентам иппотерапия проведена с самого начала, четверем - после одномесячного курса фармакотерапии. Курс иппотерапии составил пять недель. В обычном порядке проводилось по три сеанса в неделю, а после фармакотерапии - по два сеанса. Перед началом курса лечения и после его завершения пациенты при участии врача заполняли вопросник самооценки. Субъективная оценка динамики симптомов подлежала обработке методом непараметрической статистики – производился расчет критериев знаков.

Все одиннадцать исследуемых лиц зафиксировали улучшение состояния здоровья в результате иппотерапии, в том числе десять из них – значительное улучшение. Статистически достоверно влияние иппотерапии на все четыре проявления запора – интервалы между дефекациями нормализовались, исчезли или стали реже потуги при дефекации, экскременты стали нормальной консистенции и конфигурации, исчезло чувство неполного опорожнения кишечника.

В случае синдрома раздраженной кишки, также достоверно снизились эпизоды с болью живота и вздутием живота. Менее эффективной иппотерапия оказалась при постпрандиальном дистресс-синдроме и практически неэффективной при изжоге.

Ни в одном из случаев усугубление имеющихся симптомов или появление нового симптома не зафиксировано.

Полученные данные подтверждают выраженное позитивное влияние иппотерапии на течение функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, что следует учитывать при определении стратегии лечения заболевания.

რეზიუმე

იპოთერაპიის გავლენა პირველად ყაბზობაზე

მ. შეროზია, ხ. საგანელიძე, გ. ბერაძე

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

პირველადი ყაბზობის ეფექტური მკურნალობა რჩება პრობლემურ საკითხად. დაავადება შეიძლება წარმოდგენილი იყოს დამოუკიდებელი ფუნქციური ყაბზობის სახით; უფრო ხშირად კი იგი გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის გამოვლინებაა, ან შეუღლებულია კუჭ-ნაწლავის სხვა სახის ფუნქციურ დარღვევებთან. სულ უფრო მეტ აღიარებას ჰპოვებს თერაპია კომბინირებული პრეპარატებით და პოლიპოტენტური ორიენტაციის საშუალებებით. კომპლექსური მოქმედებით გამოირჩევა იპოთერაპია. კვლევის მიზანს შეადგენდა მკურნალობის ამ ბუნებრივი მეთოდის გავლენის შეფასება პირველადი ყაბზობის დინამიკაზე.

გამოკვლევა ჩატარდა II პაციენტზე (9 - ქალი, 2 - მამაკაცი). 5 შემთხვევაში დიაგნოსტირებული იყო ფუნქციური ყაბზობა, 6 შემთხვევაში – გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი. 7 პაციენტს

თავიდანვე დაეწყო იპოთერაპია, ოთხს აღნიშნული მკურნალობა ჩატარდა ფარმაკოთერაპიის ერთოვანი კურსის შემდეგ. იპოთერაპია გრძელდებოდა 5 კვირის განმავლობაში. ჩვეულებრივ - კვირაში 3 სესიის, ფარმაკოთერაპიის შემდეგ კი - კვირაში 2 სესიის. მკურნალობის წინ და კურსის დამთავრების შემდეგ პაციენტები ექიმის მონაწილეობით ავსებდნენ თვითშეფასების კითხვარს. სიმპტომების დინამიკის სუბიექტური შეფასება ექვემდებარებოდა დამუშავებას არაპარამეტრული სტატისტიკის მეთოდით - ხდებოდა ნიშნების კრიტერიუმის გამოთვლა.

თერთმეტივე გამოკვლეულმა დააფიქსირა იპოთერაპიის შედეგად ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუმჯობესება, მათ შორის ათმა - მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. სტატისტიკურად სარწმუნოა იპოთერაპიის გავლენა ყაბზობის ოთხივე გამოვლინებაზე - ნორმამდე შემცირდა ინტერვალები დეფეკაციებს შორის, მოიხსნა ან გაიშვიათდა ჭინთვები დეფეკაციის დროს, განავალი გახდა ნორმალური კონსისტენციის და კონფიგურაციის, მოიხსნა ნაწლავების არასრული დაცლის შეგრძობა.

გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის შემთხვევაში, ასევე, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა მუცლის ტკივილის და მუცლის შებერვის ეპიზოდები.

მნიშვნელოვანია, რომ იპოთერაპიის არც ერთ შემთხვევაში არ დაფიქსირდა რომელიმე სიმპტომის დამძიმება, ან ახალი სიმპტომის გაჩენა. მკურნალობის პროცესში პაციენტები არავითარ პროცესუალურ დისკომფორტს არ აღნიშნავდნენ.

მიღებული მონაცემები ცხადყოფს იპოთერაპიის გამოსატყობელ პოზიტიურ მოქმედებას ნაწლავების ფუნქციური დარღვევების მიმდინარეობაზე, რაც, ხელმისაწვდომობის შემთხვევაში, გათვალისწინებული უნდა იყოს ამ დაავადებების მკურნალობის სტრატეგიის განსაზღვრისას.

BARTONELLA HENSELAE ИНФЕКЦИЯ – БОЛЕЗНЬ КОШАЧЬЕЙ ЦАРАПИНЫ У ДЕТЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Квезерели-Копадзе М.А., ²Квезерели-Копадзе А.Н., ²Мтварелидзе З.Г., ¹Цинцкаладзе Ш.З.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академическая клиника им. Г. Жвания; ²Новая детская клиника, Тбилиси, Грузия

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа по клинико-лабораторным показателям напоминают опухолевые заболевания крови, характеризуются лимфоцитозом в периферической крови, сочетающимся с увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки [1].

Нередкой причиной увеличения лимфатических узлов у детей является гранулема Моллара, фелиноз, доброкачественный вирусный лимфаденит, доброкачественный лимфоретикулез – это синонимы заболевания, которое чаще всего называют «болезнью кошачьей царапины» (БКЦ). В практике она диагностируется относительно редко, несмотря на то, что «виновником» заболевания является домашнее животное – кошка (также пума, енот, редко собака) [6,9]. Так как в современных семьях домашние животные не редки, эта проблема не теряет своей актуальности.

Болезнь кошачьей царапины впервые описана Н. Parinaud в 1889 г.; как самостоятельное заболевание упоминается R. Debre и соавт. в 1930 г. Однако возбудитель болезни рикетсияподобная, граммотрицательная бактерия *Bartonella henselae* выделена из крови домашней кошки лишь в 1992 году (в Сан-Франциско, где полыхала эпидемия СПИДа, царапины домашних кошек вызывали тяжелые осложнения. Зафиксировано 25000 подобных случаев) [1,2].

Заболевание встречается во всех уголках земного шара, независимо от пола, расы и возраста, однако чаще всего у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Частота - 9-10 случаев на 100000 населения в год, 90% их них были поцарапаны и 75% - укушены кошками. 75% случаев приходится на осенне-зимние месяцы (жизненный цикл блох, переносчиков инфекции) [6,9].

БКЦ развивается вследствие прямого контакта с кошками, в состав микрофлоры слизистой рта которых входит *B. henselae*, и блохами. Существуют данные инфицирования людей напрямую, после укуса блохи от домашних кошек. Установлено, что хозяева котят (возраст 6-12 месяцев) болеют в 13 раз чаще, чем владельцы взрослых кошек [1,5]. В США из двухсот исследованных кошек 56% были носителями *B. henselae* и 90% серопозитивны в отношении этой инфекции [8]. Имеются сведения, что переносчиками являются также грызуны и птицы, на которых охотятся кошки,

хотя они не подвержены действию этих бактерий [9]. От человека к человеку болезнь не передается, после перенесения БКЦ вырабатывается стойкий иммунитет. Установлено, что иммунитетом обладают 20% «кошатников» и 4% в популяции людей в целом [5,9].

Заболевание характеризуется широкой вариабельностью проявлений. Основной мишенью БКЦ является лимфатическая система. В 90% случаев встречается типичная форма болезни. Инкубационный период длится 5-50 дней. Типичным проявлением БКЦ являются кожные изменения на месте повреждения, нанесенного животным. Спустя 3-10 дней после повреждения появляется безболезненная красно-коричневая папула, которая превращается в везикулопапулу или пустулу. Она заживает без образования рубца. Из дефекта микробы распространяются по лимфатическим сосудам [1,2]. 1-3 недели спустя, иногда позже, после появления изменений кожи, развивается односторонняя, регионарная лимфаденопатия. Преимущественной локализацией является подмышечная, паховая области, шея, область под нижней челюстью. Чаще увеличивается один узел. Генерализованная лимфаденопатия встречается редко. Лимфатические узлы пальпаторно плотные, поверхность кожи над ними может быть гиперемирована, в 12% случаев возможно их нагноение. Патологической основой изменений в лимфатических узлах является формирование гранулемы. Обратное развитие процесса в лимфатических узлах продолжается от 6 до 24 месяцев [2,8]. Значительным симптомом БКЦ является лихорадка. Иногда «необъяснимая», длительная (недели, месяцы) лихорадка сопровождается потерей веса больного. Имеются данные, что на долю лихорадки неясного генеза, на БКЦ приходится более 5% случаев [2,6].

В типичных случаях БКЦ состояние больных остается удовлетворительным, наблюдаются общее недомогание, миалгия, артралгия, потеря аппетита, редко боли в горле, области живота.

Показателем диссеминации инфекции служит вовлечение в процесс печени и селезенки (иногда при пальпации печень болезненна), что сопровождается гранулематозными процессами.

Тяжелым проявлением генерализованной формы БКЦ является поражение ЦНС в виде энцефалита, энцефаломиелита, менингита, реже радикулита (встреча-

ется у 1-2% больных). Состояние больных быстро прогрессирует, начиная с головных болей до комы. Неврологические осложнения могут сопровождаться нейроретинитом Лебере, характеризующимся быстрой потерей зрения на один глаз [1,9]. Основным атипичным проявлением БКЦ является поражение глаз (считается, что это связано с переносом инфекции руками). На конъюнктиве век возникают красно-желтые узелки размером в 2-3 мм [2,8]. У детей с БКЦ редко может развиваться эндокардит, пневмония, остеомиелит.

В диагностике БКЦ значимую роль играют данные анамнеза (контакт с кошками), следы повреждений (царапины, укусы) от животных и появление папул или пустул на месте царапины в течение 1-3-х недель. Патогномоничными симптомами являются регионарная лимфаденопатия и повышение температуры. [7]. В периферической крови специфических изменений не наблюдается.

В типичных случаях диагноз подтверждается при наличии 3 из 4 критериев (по рекомендации М.А. Jensen et al, 2000) [7]:

1. Анамнез заболевания – контакт с кошкой (и/или блохами), наличие царапин или укусов и развитие изменений в этом месте.
2. Аспирация «стерильного» гноя из лимфоузла (с целью исключения других заболеваний: ВИЧ, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза и др., а также злокачественных опухолей).
3. Положительная ПЦР (полимеразная цепная реакция) или выявление специфических бактериальных телец с фрагментами *Bartonella henselae*.
4. При ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии, в печени и селезенке обнаружение характерных изменений.

Диагностика обычно основана на данных серологических, культуральных, гистологических исследований и ПЦР. Наиболее надежным серологическим тестом является ИФА (ферментный иммуносорбентный метод – чувствительность 88%, специфичность 94%). Однократное выявление антител к *B.henselae* в титре $\geq 1/512$ или четырехкратное нарастание титра в течение двух недель являются диагностическим критерием острой инфекции. Титр $> 1/64$ может быть признаком перенесенной инфекции [5,7]. При БКЦ иногда прибегают к аспирации содержимого лимфоузла (состав клеток: лимфоциты, плазмциты, полинуклеары, макрофаги).

БКЦ в типичных случаях характеризуется самоизлечением, в отсутствие терапии ремиссия наступает спустя 1-3 месяца. Однако, оценивая риск и развитие опасных, иногда жизнеугрожающих осложнений, большинство специалистов придерживаются мнения относительно необходимости проведения антибиотикотерапии. При атипичном течении заболевания необходима длитель-

ная антибиотикотерапия [3,4]. При нагноении лимфоузла может быть проведена аспирация гноя.

Д.Н. Spach и соавт. [2] приводят следующие рекомендации по лечению БКЦ у детей и взрослых: при БКЦ легкой и средней тяжести лечение проводится азитромицином (5-дневный курс в обычных дозах). В случае непереносимости препарата, рекомендуют кларитромицин, ципрофлоксацин, рифампицин (10-14 дней). Пациентам с генерализованной формой БКЦ рекомендован азитромицин или рифампицин в комбинации с гентамицином.

Лечение поражений глаз и ЦНС при БКЦ достаточно сложно. Взрослым целесообразно проводить терапию рифампицином в комбинации с доксациклином, а у детей - рифампицином с триметопримом-сульфаметоксазолом [9].

У пациентов с иммунодефицитными состояниями (СПИД, после химиотерапии, трансплантации костного мозга), при генерализованной форме БКЦ необходимо проведение длительной антибактериальной терапии, так как болезнь может принять агрессивное течение в виде эпителиоидного ангиоматоза [5].

Профилактика БКЦ подразумевает соблюдение осторожности при контакте с кошками, борьбу с блохами, если они появляются у домашних животных. Необходимо хорошо промывать любые повреждения кожи, причиненные животными и запомнить дату, когда это произошло [9]. Бактериemia, вызванная *Bartonella henselae*, сохраняется у котят неделями и месяцами. У взрослых кошек чаще развивается защитный иммунитет. Вакцинация или лечение кошек, так же как и их обследование, считается нерациональным [3].

У нас была возможность наблюдать в амбулаторных условиях больную с БКЦ. Приводим подробную выписку из истории болезни.

Больная Б.М., (ист. № 175), 11 лет, (постоянное место жительства Москва, приехала в Тбилиси погостить во время каникул), поступила на амбулаторную консультацию 09/01/2014 г, с жалобами на слабость, ухудшение аппетита, повышение температуры, появление плотного образования в левой подмышечной области.

При сборе анамнеза установлено, что девочка растет в хороших условиях, редко болеет после 9 лет, когда в связи с декомпенсированным тонзиллитом была проведена тонзилэктомия. В 10-летнем возрасте, после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, увеличились шейные и подчелюстные лимфатические узлы, которые стали уменьшаться лишь спустя 4-6 недель. До последнего времени, пациентка была практически здорова. Две недели назад, у девочки повысилась

температура (до 38°C), почувствовала нарастающую слабость. Несколько раз приняла парацетамол, другое лечение не проводилось. Родственники I степени, как и сама больная не состоят на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний. Домашних животных не держат.

При объективном исследовании, состояние пациентки удовлетворительное, температура тела 37,7°C, пульс – 88 в мин. Сознание ясное. Девочка астенического телосложения, удовлетворительного питания. На время осмотра – кожные покровы чистые, розовые. Обращало внимание увеличение лимфатических узлов в левой подмышечной области (самый большой в диаметре до 3 см). Лимфатические узлы слегка болезненные, мягко-эластической консистенции, спаянные с подкожно-жировой клетчаткой. В шейных группах лимфатические узлы множественные, больше слева. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены, подвижны, безболезненны. Другие группы лимфатических узлов не увеличены. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, задняя стенка глотки рыхлая, гиперемирована.

Со стороны дыхательной системы изменений не наблюдается. Тоны сердца слегка приглушены. Живот мягкий, при пальпации слегка болезненно правое подреберье, печень и селезенка прощупываются у края реберной дуги. Дизурических и диспептических явлений не обнаружено.

Проведены лабораторные и инструментальные исследования.

Биохимические исследования крови (10/01/14) – билирубин, АСТ, АЛТ, АЛР – в пределах нормы, СРБ 19 мг/л.

Общий анализ мочи и кала – без отклонений.

Антитела против цитомегаловирусной, ЭБВ и ВИЧ-инфекции не обнаружены. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки (10/01/14) – патология не выявлена.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости (10/01/14) – значительных изменений не отмечено. Печень, селезенка нормальных размеров и структуры, желчный пузырь “S”-образной формы, стенки утолщены.

УЗИ подмышечной области и шеи (10/01/14) выявило: в подключичной и соседних областях с левой стороны множественные увеличенные лимфатические узлы размером от 11X6X9 мм до 14X7X10 мм. В подмышечной впадине обнаружено образование размером 34X20X25 мм (возможно, лимфоузел с цистозным включением), за ним три узла размером 14X8X7 мм. С правой стороны изменений не зафиксировано. Множественные шейные, подключичные лимфатические узлы незначительно увеличены с обеих сторон. Посевы крови и мочи на стерильность отрицательные.

Учитывая длительную лихорадку, регионарный лимфаденит, явления интоксикации, воспалительные изменения в гемограмме – была назначена антибактериальная терапия (азитромицин – 5-дневный курс), симптоматические средства.

Спустя пять дней общее состояние больной незначительно улучшилось, подъемы температуры стали реже, шейные и подчелюстные лимфатические узлы уменьшились, однако, подмышечные остались без изменений. В анализе периферической крови отмечалось ускорение СОЭ – 25 мм/час. Терапия была продолжена цефуроксимом.

Спустя 15 дней после начала терапии проведена диагностическая стерильная пункция и функциональная биопсия лимфоузла из подмышечной области. В костном мозге патологических изменений не выявлено. При цитологическом исследовании лимфатического узла злокачественных изменений не обнаружено, состав: лимфоциты, плазмоциты, макрофаги.

При дополнительном расспросе больная вспомнила, что примерно за 5-6 недель до визита к нам, гостила у подруги, где её поцарапал и слабо укусил котёнок на внутренней части левого предплечья. Место дефекта обработали перекисью водорода и прижгли йодом. Дефект быстро исчез, но спустя три дня на том же месте появилась сыпь. Она также бесследно исчезла, и девочка забыла об этом.

В связи с полученной информацией больной было рекомендовано провести исследования для выявления антител к *Bartonella henselae*.

Таблица. Общий анализ крови больной Б.М. (09/01/2014)

<p>Гемоглобин – 13,5 г/л Эритроциты – 4,92 X10¹² Лейкоциты - 9,4 X10⁹ Тромбоциты- 207 X10⁹ СОЭ – 18 мм/ч</p>	<p>Нейтрофилы : п-2%, с – 7,5% Э – 8,5% Л - 45,8% М – 5,7% Б – 0,5%</p>
---	---

На фоне антибактериальной терапии состояние пациентки улучшилось, температура нормализовалась, появился аппетит, уменьшились размеры подмышечных лимфатических узлов, показатели периферической крови улучшились. Пациентка уехала домой в Москву.

При телефонном контакте - пациентка чувствует себя хорошо, несмотря на то, что подмышечные лимфатические узлы все еще пальпируются. Проведены рекомендованные нами исследования - выявлено повышение титра IgM к *Bartonella henselae*. IgG в норме.

На основании этих данных установлен диагноз болезни кошачьей царапины, правда с опозданием.

Таким образом, диагноз БЦК ставят редко. Это можно объяснить с одной стороны тем, что большинство больных вообще не обращаются к врачу, и болезнь проходит сама собой, тяжелые случаи редки; с другой стороны нет недорогих и удобных тестов для широкого использования. Поэтому, для установления диагноза БЦК, необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае и проведение специальных исследований для исключения других заболеваний, протекающих с лейкомоидными реакциями лимфоцитарного типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. С.-Петербург: 2009; 828-829.
2. Иванько О.Г., Скрипникова Я.С., Пацера М.В. и соавт. Овсуждение случая болезни кошачьей царапины у ребенка в свете современных представлений о заболевании. Ж Здоровье ребенка 2010; 3(24): (<http://www.ua.com/archive/article/13081>).
3. Batts Sh., Demers D.M. Spectrum and treatment of cat-scratch disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23(12): 1161-1162.
4. Chia J.K., Nakata M.M., Lami J.L. et al. Azithromycin for the treatment of cat - scratch disease. *J. Clin. Infect. Dis.* 1998; 26(1): 193-194.
5. Chomel B.B., Abbott R.C., Kasten R.W. et al. *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33(9): 2445-2450.
6. Hajjaji N., Hocqueloux I., Kerdraon R., Bret I. Bone infection in cat-scratch disease: a review of the literature. *J. Infect.* 2007; 54(5): 417-421.
7. Jensen W.A., Fall M.Z., Rooney J. et al. Rapid identification and differentiation of *Bartonella* species using a single-step PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(5): 1717-1722.
8. Ridder G.J., Boedeker C.C., Technau-Ihling K. et al. Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(6):643-649.

9. Windsor J.J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. *Br. J. Biomed. Sci.* 2001; 58(2): 101-110.

SUMMARY

BARTONELLA HENSELAE INFECTION-CAT-SCRATCH DISEASE IN CHILDREN (CASE REPORT)

¹Kvezereli-Kopadze M., ²Kvezereli-Kopadze A., ²Mtvarlidze Z., ¹Tsintskaladze Sh.

¹Tbilisi State Medical University; G. Zhvania Pediatric Academic Clinic; ²Children's New Clinic, Tbilisi, Georgia

This study was designed to investigate the 11 year old patient with cat scratch disease. The diagnosis of this infection was based on detailed history, physical examination and para-clinical data analyses. In case of cat-scratch disease (because it is rare diagnosis), a different approach is required to every specific occasion. A series of investigations (most informative is intrinsic factor antibody - IFA) should be conducted to determine the cat-scratch disease from the various reasons of the lymphocytic leukaemoid reaction.

Keywords: *Bartonella henselae*, cat-scratch disease, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

BARTONELLA HENSELAE ИНФЕКЦИЯ – БОЛЕЗНЬ КОШАЧЬЕЙ ЦАРАПИНЫ У ДЕТЕЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Квезерели-Копадзе М.А., ²Квезерели-Копадзе А.Н., ²Мтварлидзе З.Г., ¹Цинцкаладзе Ш.З.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академическая клиника им. Г. Жвания; ²Новая детская клиника, Тбилиси, Грузия

В статье приведены результаты собственных наблюдений над 11-летней больной, у которой на основании обобщения анамнестических, клинических и параклинических данных был установлен диагноз болезни кошачьей царапины. Она протекает по типу лейкомоидных реакций лимфоцитарного типа и по клинико-лабораторным показателям напоминает опухолевое заболевание крови. В практике болезнь кошачьей царапины встречается редко, поэтому для установления диагноза, необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае и проведение специальных (наиболее надежным тестом является ИФА - выявление антител к *Bartonella henselae*) исследований.

რეზიუმე

Bartonella henselae ინფექცია - კატის ნაკაწრის დაავადება (კლინიკური შემთხვევა)

¹მ. კვეზერელი-კობაძე, ²ა. კვეზერელი-კობაძე,

²ზ. მთვარელიძე, ¹შ. წინწკალაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გ. ჟვანიას სახ. პედიატრიის აკად. კლინიკა; ²ბავშვთა ახალი კლინიკა, თბილისი, საქართველო

სტატიაში მოყვანილია საკუთარი დაკვირვების შედეგები 11 წლის გოგონაზე, რომელსაც

ანამნეზური, კლინიკური და პარაკლინიკური მონაცემების შეჯერების საფუძველზე დაუდგინდა კატის ნაკაწრის დაავადების დიაგნოზი. ის მიმდინარეობს ლიმფოციტური ტიპის ლეიკემოიდური რეაქციის ტიპით და კლინიკურ-ლაბორატორიული მანევრებლებით ემსგავსება სისხლის სიმსივნურ დაავადებას. პრაქტიკაში კატის ნაკაწრის დაავადება იშვიათია; ამიტომ დიაგნოზის დასადგენად მიზანშეწონილია დიფერენციული მიდგომა თითოეულ კონკრეტულ შემთხვევაში და სპეციალური კვლევის ჩატარება; ყველაზე სანდოდ ითვლება IFA - ანტიბიოტოების გამოვლინება *Bartonella henselae*-ს წინააღმდეგ.

ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕКРАЩЕНИЯ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ ЖЕНЩИНАМИ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Синенко Е.А., Голованова И.А.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра социальной медицины, организации и экономики здравоохранения с биостатистикой и медицинским правоведением, Полтава, Украина

Грудное вскармливание является идеальным питанием грудных детей для их полноценного роста, развития и имеет уникальное биологическое, а также положительное эмоциональное влияние на здоровье матери и ребенка. Глубокая физиологическая и психологическая связь матери и ребенка, заложенная еще во внутри-утробном периоде, продолжается и после рождения именно при помощи грудного вскармливания [7,8].

Одним из необходимых условий становления успешной лактации после родов является обучение (информационная подготовка) беременных кормлению грудью и формирование у них доминанты лактации; психологическая поддержка со стороны ближайшего окружения, внедрение принципов успешного грудного вскармливания (ГВ) в учреждениях охраны здоровья матери и ребенка на всех уровнях (женская консультация, родильный дом, детская консультация), их соблюдение матерями после выписки из родильного стационара, материальное положение женщины - все это играет значимую роль в обеспечении длительного и успешного ГВ и здоровья ребенка [3,5].

Установлено, что наиболее продолжительное время грудного вскармливания (до 2 лет) было у женщин 25-30 лет, а наименьшее (до 6 месяцев) – у женщин до 20 лет, что можно объяснить наличием опыта и

психологической зрелостью женщин старшего возраста [1,2,9,13].

Целью исследования явилось методом регрессионного анализа определить факторы, влияющие на риск прекращения грудного вскармливания.

Материал и методы. С целью определения факторов, влияющих на продолжительность грудного вскармливания, путем анкетирования проведено когортное исследование кормящих женщин, дети которых достигли двухлетнего возраста. Научная работа выполнена на выборочной статистической совокупности из 488 пар мать-ребенок сельского населения Полтавской области. Среди социальных факторов выделяли следующие: уровень образования, профессия, семейное положение. Среди медико-биологических факторов: возраст, способ родоразрешения и каким по счету в семье рождается ребенок. На вопрос: «Из каких источников Вы получали информацию о грудном вскармливании», предлагались следующие варианты ответов: в семье; в родильном доме; в женской консультации; от друзей, знакомых; от общественных организаций; из источников массовой информации, интернета; знаний нет. На вопрос: «Кто оказывал поддержку в становлении грудного вскармливания», варианты ответов были: мать; муж; другие родственники; собственное желание; медицинский сотрудник. В анкете мы разделили вопрос

о родственниках: мать – это самый родной человек, с собственным опытом и полнотой доверия дочери; муж – близкий и тот, с которым женщина разделила родительские чувства; остальные родственники – те, которые по определению находятся на каком-то расстоянии – территориальном и психологическом, но несмотря на это, женщина указывала на них в анкете. Большое значение имеет собственное желание женщины как основной фактор доминанты лактации. В современном здравоохранении медицинский работник занимает ведущее место в постановке вскармливания [4,6]. Поскольку у современных женщин существует вероятность раннего прекращения ГВ, прогнозирование риска наступления этого события рассчитывали посредством регрессии Кокса [10,11]. Объектом наблюдения была пара мать-дитя, для которой прогнозировали риск наступления события.

Вычисление проводили с использованием программ «Statistics for Windows. Version 5.0», «SPSS for Windows. Release 11.0» и «Microsoft Excel 2007».

Результаты и их обсуждение. Определение прогнозируемого риска наступления события – прекращение ГВ до 6-ти месяцев, оценивали посредством регрессии Кокса, как влияние независимых переменных (предикторов) на этот риск [12,13]. Риск рассматривали как

функцию, зависящую от времени. Риск наступления события для объекта рассчитывался по формуле:

$$h_1(t) = h_0(t) \times \exp(\beta_1 X_{11} + \beta_2 X_{12} + \dots + \beta_p X_{1p}),$$

где: $h_0(t)$ – базовый риск, одинаковый для всех объектов; β_1, \dots, β_p – коэффициенты; X_1, \dots, X_p – независимые переменные, предикторы.

Базовый риск $h_0(t)$ – риск наступления события для объекта из референтной группы (при этом все независимые переменные X_1, \dots, X_p равны нулю).

Анализ результатов показывает, что 331 наблюдение является цензурированными - это женщины, которые после наступления 6-месячного возраста ребенка не прекратили ГВ (таблица 1).

В таблице 2 показано построение модели методом отношения правдоподобия. На первом шаге в модель включена переменная - какой ребенок по счету в семье, на втором – источник знаний женщины о ГВ - семья, на третьем - включается источник знаний женщины от женской консультации, и на последнем, четвертом шаге, переменная - кто поддержал женщину в становлении лактации - муж.

Таблица 1. Результаты наблюдений

Сводка обработки наблюдений		n	Процент, (%)
Наблюдения, доступные в анализе	Событие*	139	28,5
	Цензурированные	331	67,8
	Итого:	470	96,3
Опущенные наблюдения	Наблюдения с пропущенными значениями	18	3,7
	Наблюдения с отрицательным временем	0	0,0
	Наблюдения, цензурированные до наступления первого события в группе	0	0,0
	Итого:	18	3,7
Всего:		488	100,0

* - зависимая переменная: продолжительность вскармливания

Таблица 2. Объединенные тесты коэффициентов модели^e

Шаг	-2 Log Правдоподобия	Общий (балл)			Отличие от предыдущего шага			Отличие от предыдущего блока		
		χ^2	ст.св	Знач.	χ^2	ст.св	Знач.	χ^2	ст.св	Знач.
1 ^a	1661,221	15,780	3	0,001	11,956	3	0,008	11,956	3	0,008
2 ^b	1651,941	25,860	4	0,000	9,280	1	0,002	21,236	4	0,000
3 ^c	1646,994	31,002	5	0,000	4,946	1	0,026	26,182	5	0,000
4 ^d	1642,727	35,127	6	0,000	4,268	1	0,039	30,450	6	0,000

- a. Переменная(ые), включенная(ые) на шаге номер 1: Какой ребенок по счету в семье
 b. Переменная(ые), включенная(ые) на шаге номер 2: Источник информации – семья
 c. Переменная(ые), включенная(ые) на шаге номер 3: Источник информации – роддом
 d. Переменная(ые), включенная(ые) на шаге номер 4: Налажено ГВ с помощью матери
 e. Начало Блока Номер 1. Метод = Включение (Отношение правдоподобия)

Таблица 3. Переменные в уравнении

	Какой ребенок по счету в семье			14,575	3	0,002	
Шаг 1	первый ребенок	-1,045	1,006	1,080	1	0,299	0,352
	второй ребенок	-1,324	1,012	1,711	1	0,191	0,266
	третий ребенок	-0,150	1,038	0,021	1	0,885	0,861
Шаг 2	Какой ребенок по счету в семье			14,565	3	0,002	
	первый ребенок	-1,205	1,008	1,431	1	0,232	0,300
	второй ребенок	-1,498	1,015	2,181	1	0,140	0,223
	третий ребенок	-0,339	1,041	0,106	1	0,744	0,712
Шаг 3	Источник информации - семья	0,557	0,177	9,864	1	0,002	1,746
	Какой ребенок по счету в семье			13,459	3	0,004	
	первый ребенок	-0,951	1,013	0,881	1	0,348	0,386
	второй ребенок	-1,243	1,020	1,485	1	0,223	0,288
	третий ребенок	-0,107	1,045	0,011	1	0,918	0,898
	Источник информации - роддом	0,454	0,183	6,131	1	0,013	1,575
Шаг 4	Источник информации - роддом	-0,393	0,176	4,979	1	0,026	0,675
	Какой ребенок по счету в семье			15,317	3	0,002	
	первый ребенок	-0,987	1,013	0,948	1	0,330	0,373
	второй ребенок	-1,276	1,020	1,566	1	0,211	0,279
	третий ребенок	-0,044	1,045	0,002	1	0,966	0,957
	Помощь матери при становлении ГВ	0,455	0,213	4,558	1	0,033	1,576
	Источник информации - семья	0,339	0,191	3,153	1	0,076	1,404
Источник информации - роддом	-0,445	0,177	6,334	1	0,012	0,641	

Выявлены значительные взаимосвязи для случаев прекращения ГВ, о чем свидетельствуют спрогнозированные изменения риска при изменении значения независимо от переменной на единицу (таблица 3).

Значение $\exp(\beta)$ для переменной (источник информации – семья) 1,746. Это означает, что риск прекращения ГВ до 6-ти и в 6 месяцев больше у тех, кто получал информацию от своей семьи в 1,746 раза. Значение $\exp(\beta)$ для переменной (источник информации – родильный дом) равно 0,675. Это обозначает, что риск прекращения ГВ снижается на 32,5% с каждым месяцем у тех, кто получал информацию в родильном доме. На четвертом

шаге включается переменная (поддержка ГВ от матери) $\exp(\beta)$ 1,576, в регрессионном анализе, кто указал на поддержку матери, в ГВ соответствовало значение 1, то есть риск оттока с такой поддержкой в 1,576 раза выше, чем у тех, кто не указал на этот фактор.

При изучении переменных, не включенных в уравнение, выяснили, что возраст, образование, семейное положение, способ родоразрешения не влияют на риск прекращения ГВ. Тогда как поддержка мужа, матери, медицинского работника, информация, полученная от семьи, родильного дома является значимой для продолжения ГВ или его прекращения (таблица 4).

Таблица 4. Переменные, не включенные в уравнение^{a,b,c,d}

	Исключенные переменные	МЛ	ст.св.	Знач.
Шаг 1	Наладить ГВ с помощью мужа	4,763	1	0,029
	Наладить ГВ с помощью матери	7,070	1	0,008
	Наладить ГВ с помощью медработников	7,613	1	0,006
	Источник информации семья	10,120	1	0,001
	Источник информации родильный дом	8,603	1	0,003
Шаг 2	Наладить ГВ с помощью медработников	4,855	1	0,028
	Источник информации родильный дом	5,031	1	0,025
Шаг 3	Ваш возраст (1) до 20 лет	3,932	1	0,047
	Наладить ГВ 2 помощь мамы	4,618	1	0,032
Шаг 4	Ваш возраст (1) до 20 лет	4,192	1	0,041

a. Остаточный $\chi^2 = 39,429$ с 21 ст.св. Знач. = 0,009

b. Остаточный $\chi^2 = 29,509$ с 20 ст.св. Знач. = 0,078

c. Остаточный $\chi^2 = 23,537$ с 19 ст.св. Знач. = 0,215

d. Остаточный $\chi^2 = 19,016$ с 18 ст.св. Знач. = 0,391

Таблица 5. Модель при исключении члена

Исключенный член		Потери χ^2	ст.св.	Знач.
Шаг 1	Какой ребенок по счету в семье	11,956	3	0,008
Шаг 2	Какой ребенок по счету в семье	12,017	3	0,007
	Источник информации семья	9,280	1	0,002
Шаг 3	Какой ребенок по счету в семье	11,292	3	0,010
	Источник информации семья	5,880	1	0,015
	Источник информации родильный дом	4,946	1	0,026
Шаг 4	Какой ребенок по счету в семье	12,648	3	0,005
	Помощь матери при становлении ГВ	4,268	1	0,039
	Источник информации семья	3,078	1	0,079
	Источник информации родильный дом	6,271	1	0,012

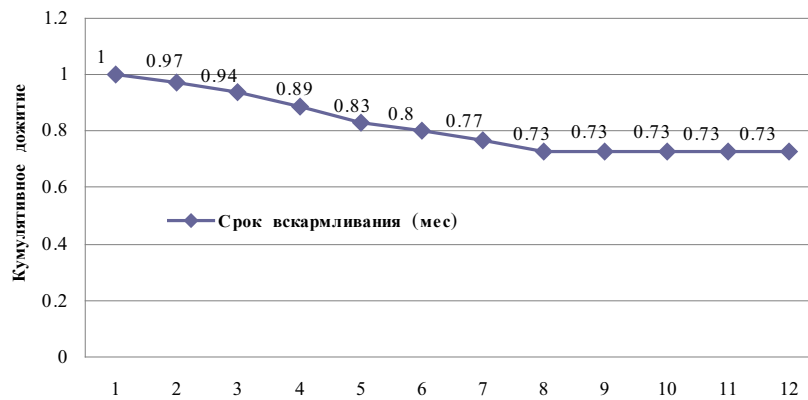


Рис. 1. Функция дожития (выживаемость) для средних значений ковариант

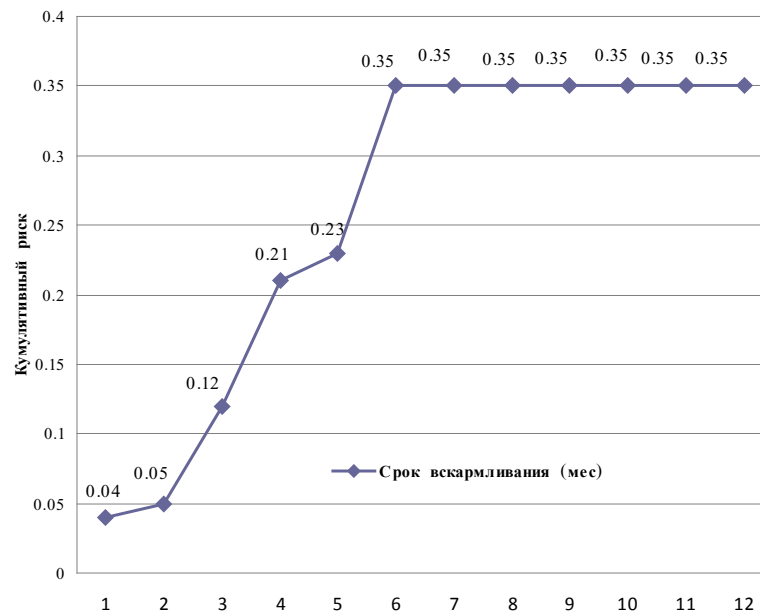


Рис. 2. Функция риска для средних значений ковариант

Оценки соответствующих коэффициентов, а также графики, приведенные в статье, прорисованы для средних значений независимых переменных. Кривая выживаемости (рис. 1) показывает время прекращения ГВ, спрогнозированное моделью для «усредненной пары мать-дитя». Каждая точка и отрезок на кривой выживаемости

показывает вероятность того, что «усредненная пара» продолжит ГВ, «пережив» рассматриваемый отрезок времени. По истечении 6 месяцев кривая выживаемости становится менее сглаженной. Речь идет о небольшом количестве женщин, которые, опираясь на вышеперечисленные параметры, продолжают кормить

грудью. Наибольшие потери происходят к 6-ти месяцам. От 6 до 12 месяцев вероятность продолжения ГВ остается на одном уровне, что свидетельствует о том, что матери, не прекратившие кормить ребенка после 6 месяцев, продолжают ГВ до 12 месяцев.

По истечении 6 месяцев кормления грудью кривая риска (рис. 2), как и кривая выживаемости становится более крутой по той же причине. Кумулятивный (накопленный) риск к 6 месяцам ГВ неуклонно растет и после указанного срока остается на одном уровне.

Заключение. Таким образом, при изучении факторов риска прекращения ГВ выявлено, что риск его прекращения до 6 месяцев и в 6 месяцев увеличивается в 1,576 раза при преимущественной помощи матери в становлении ГВ, и в 1,746 раза при получении информации от семьи. Это можно объяснить тем, что старшее поколение (мать-бабушка), имея опыт рождения дочери-матери в родильном доме советских времен, когда современные принципы ГВ не только не рекомендовались, но и были запрещены. Например, обязательное ночное кормление, запрет на использование сосок, пустышек, совместное пребывание матери и ребенка сразу же после рождения, питьевой режим, когда до 6 месяцев ребенок не употребляет воды [6]. Кроме того, как показали наши предыдущие исследования, в сельской местности, где распространенным остается применение коровьего или козьего молока вместо материнского, женщины использовали молоко животного происхождения для кормления своего младенца после 6-ти месяцев. На это указали 76,3% женщин, которые в свое время вскармливали своих старших детей именно таким образом [6]. В тоже время риск прекращения ГВ снижается на 32,5% с каждым месяцем у тех, кто получал информацию в родильном доме, где женщина с помощью медицинского работника как будто погружается в совершенно неведомый для ее родственников мир материнства и сама становится источником информации о ГВ. Все эти предикторы имели значение, когда в каждый шаг была включена переменная, учитывающая какого ребенка по счету вскармливает женщина, что подтверждает проведенные нами ранее исследования, в которых доказано, что наибольшая продолжительность ГВ практикуется у женщин, которые имели второго ребенка [6]. Для достижения положительных результатов в увеличении сроков ГВ считаем необходимым пополнить знания врачей и медсестер первичного звена о факторах риска прекращения грудного вскармливания для правильной ориентации проведения санитарно-просветительской работы.

Авторы выражают признательность за техническую помощь всем медсестрам общей практики семейной

медицины, акушеркам центров первичной медико-санитарной помощи Полтавской области в проведении анкетирования женщин, кормящих грудью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Семенова Н.Н. Детское питание: настоящее и будущее. Российский педиатрический журнал: научно-практический журнал 2011; 3: 4-10.
2. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ДиасофтЮП; 2005.
3. Голованова И.А., Синенко Е.А. Интринсивная мотивация к грудному вскармливанию, как основной путь жизнеобеспечения человеческого организма. Развитие видов и процессов их жизнеобеспечения через призму естественной эволюции и целесообразности: научно-практический журнал 2014; Лондон Март 21-Март 26; 43-47.
4. Голованова И.А. Особливості організації груп підтримки грудного вигодовування та їх правове забезпечення. Вісник проблем біології та медицини 2012; 2(2): 232-235.
5. Голованова И.А., Синенко О.А. Роль сімейної медицини в становленні грудного вигодовування. Wiadomości Lekarskie 2014; LXVII(2): 294-297.
6. Голованова И.А., Синенко О.А., Лисак В.П. Пашков В.М. Правові та медико-соціальні аспекти грудного вигодовування. Охорона здоров'я в Україні: організація та законодавче забезпечення. К.:Моріон; 2014; 138-168.
7. Киселева Е.С., Мохова Ю.Л. Грудное молоко и его компоненты: влияние на иммунитет ребенка. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010; 6: 62-69.
8. Няньковський, С.Л. Івахненко О.С., Добрянський Д.О., Шадрин О.І., Марушко Ю.В. Особливості вигодовування дітей першого року життя в Україні та його вплив на частоту реакцій харчової гіперчутливості, захворюваність у дітей перших 2 років життя Здоров'я ребенка 2010; 3: 14-18.
9. Шеенко И.А., Кошечеева Н.А., Королева И.П. Доминанта лактации у современных женщин. Медицинская сестра 2010; 8: 14-16.
10. Knoke D.H. Course on Event History Analysis, spring 2004, University of Minnesota. <http://www.soc.umn.edu/~knoke/>
11. Martinussen T. Introduction to statistics for time to event data, Royal Veterinary and Agricultural University <http://www.matfys.kvl.dk~torbenm/DINA/survival>
12. Martinussen T., Scheike Th. Dynamic regression models for survival data. Springer: 2006; 27-29.
13. Scheike Th. Advanced survival analysis for biostatistical/statistical Ph.D.-students. Faculty of Medicine, University of Copenhagen; course Statistical analysis of survival data 2006 at the Department of Biostatistics. University of Copenhagen. <http://staff.pubhealth>.

SUMMARY

RISK FACTORS WEANING CHILDREN RURAL WOMEN POLTAVA REGION

Sinenko E., Golovanova I.

VGUZU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Department of Social Medicine and Health Economics organization with biostatistics and medical jurisprudence, Poltava, Ukraine

The purpose of research - set by regression analysis of factors influencing the risk of cessation of breastfeeding.

It is necessary to inform and educate pregnant women in order to prepare them for feeding your baby breast milk. It is important that they understand the importance of this action.

We conducted the survey longitudinal study in lactating women. Their children reached the age of two. Scientific work examined 487 pairs of mothers with a child in the villages of Poltava region. Using regression estimates determined the predicted risk of stopping breastfeeds children up to 6 months.

The study showed that the risk of stop feeding the woman increases in 1,576 times, if the information she received from the mother, and in 1,746 times when receiving information from other family members. When the woman received information from physicians, the risk was reduced by 32.5% each month. Women continued to feed their babies breast milk, it is necessary that the doctors and nurses taught them this. So the doctors themselves should have a good knowledge about the risk factors of breast-feeding and rules of sanitary-educational work.

Keywords: breastfeeding, the risk factors of breast-feeding.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕКРАЩЕНИЯ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ ЖЕНЩИНАМИ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Синенко Е.А., Голованова И.А.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра социальной медицины, организации и экономики здравоохранения с биostatистикой и медицинским правоведением, Полтава, Украина

Целью исследования явилось методом регрессионного анализа определить факторы, влияющие на риск прекращения грудного вскармливания.

Одним из необходимых условий становления успешной лактации после родов является обучение (информационная подготовка) беременных правилам кормления грудью и формирование у них доминанты лактации.

С целью определения факторов риска прекращения грудного вскармливания (ГВ) путем анкетирования проведено лонгитудное исследование кормящих женщин, дети которых достигли двухлетнего возраста. Исследование выполнено на выборочной статистической совокупности из 487 пар мать-ребенок сельского населения Полтавской области. Риск прекращения ГВ до 6 месяцев оценивали посредством регрессии Кокса. Установлено, что риск прекращения ГВ в большинстве случаев увеличивается по причине советов матери в становлении ГВ в 1,576 раза и в 1,746 раза при получении информации от семьи. Риск прекращения ГВ снижается на 32,5% с каждым месяцем у матерей, которые получали информацию в родильном доме. Для достижения положительных результатов в увеличении сроков ГВ считаем необходимым пополнить знания врачей и медсестер первичного звена о факторах риска прекращения грудного вскармливания для правильной ориентации проведения санитарно-просветительной работы.

რეზიუმე

ბავშვების ძუძუთი კვების შეწყვეტის რისკ-ფაქტორები პოლტავის ოლქის სოფლის რაიონებში

ე. სინენკო, ი. გოლოვანოვა

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, სოციალური მედიცინის, ჯანდაცვის ორგანიზაციისა და ეკონომიკის კათედრა ბიოსტატისტიკით და სამედიცინო სამართალმცოდნეობით, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ძუძუთი კვების შეწყვეტის რისკზე მოქმედი ფაქტორების დადგენა რეგრესიული ანალიზის მეთოდით.

მშობიარობის შემდგომ ლაქტაციის წარმატებულად ჩამოყალიბების ერთ-ერთ აუცილებელ პირობას წარმოადგენს ორსულების ინფორმაციული მომზადება ძუძუთი კვებასთან მიმართებით და მათში ლაქტაციის დომინანტის ფორმირება.

ძუძუთი კვების შეწყვეტის რისკის ფაქტორების განსაზღვრისათვის ანკეტირების გზით ჩატარდა ლონგიტუდური კვლევა ქალებისა, რომელნიც ძუძუთი კვებადნენ 2 წლის ასაკს მიღწეულ ბავშვებს. სამეცნიერო კვლევა შესრულებულია დედა-ბავშვის 487 წყვილის შერჩევით სტატისტიკურ მასალაზე პოლტავის ოლქის სოფლის

რაიონების მოსახლეობიდან. 6 თვემდე ძუძუთი კვების შეწყვეტის რისკი განისაზღვრებოდა კოკსის რეგრესიის მეთოდის საშუალებით.

დადგენილია, რომ ძუძუთი კვების შეწყვეტის რისკი დედის რჩევების მიხედვით იზრდება 1,576-ჯერ, ხოლო 1,746-ჯერ – ინფორმაციის უპირატესად ოჯახიდან მიღების შემთხვევაში. ძუძუთი კვების შეწყვეტის რისკი მცირდება თვეში 32,5%-ით იმ

შემთხვევებში, როდესაც ინფორმაციის წყაროს წარმოადგენს სამშობიარო სახლი. ძუძუთი კვების გაგრძელების თვალსაზრისით დადებითი შედეგების მიღწევისათვის ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიათ ჯანდაცვის პირველადი რგოლის ექიმებისა და ექთნების ცოდნის გამდიდრება ძუძუთი კვების შეწყვეტის რისკის ფაქტორების შესახებ და სანიტარულ-საგანმანათლებლო სამუშაოს სწორად ორიენტირება.

HELICOBACTER AND HEPATOBILIARY DISEASES: CONCEPTUAL VIEW AND REVIEW OF THE LITERATURE

¹Kandelaki S., ²Kordzaia D.

¹Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; ²Al. Natishvili Institute of Morphology,
Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

H. pylori became the object of intensive research over the past two decades. *Helicobacter* species (spp) infect not only mammals but almost all vertebrates. Colonization of *Helicobacter* spp mainly occurs in the different region of gastrointestinal tract, biliary tract and rarely in liver tissue [60]. It is confirmed that several *Helicobacters* are linked with the different clinical and experimental gastrointestinal disorders including gastritis, peptic ulcer, gastric carcinoma, typhlitis, colitis, etc. [9,34,39,69].

In 1992 *Helicobacter pylori* was recognized as one of the major triggers for peptic ulcer disease and class I carcinogen for gastric cancer by the WHO International Agency of Research Cancer. As a result, the surgical approach for the treatment of uncomplicated cases was replaced by the method of *Helicobacter* eradication treatment, which reduced incidence of the peptic ulcer disease and increased ultimate recovery rate. Furthermore, the cost-effectiveness of etiotropic anti-helicobacter therapy has been clearly evidenced.

Georgian scientists, including the author of the presented work (D.Kordzaia) continuously participate in *Helicobacter pylori* research studies, as the country is endemic for gastroduodenal peptic ulcer disease and gastric cancer. Moreover, implementation of the standards of *Helicobacter pylori* eradication in Georgia was shown to be highly effective and successful. According to the official data (De-

partment of Statistics of Georgia, NCDC) in 1999–2008 the number of gastroduodenal surgical interventions was decreased by 33% and surgical treatment cases of ulcer perforation by 15% respectively. This happened at the background of increased number of diagnosed cases by 27% (due to novel approaches and technologies) of these pathologies during the same period of time [2,65,66].

Recent studies have shown that *Helicobacter pylori* as well as other *Helicobacter* spp are involved in the development of pathologies of the liver and biliary tract. As an example, it was confirmed that *H. pylori* can damage human gallbladder epithelial cells *in vitro*, and therefore may be the key factor in the development of calculous cholecystitis [42,53].

Furthermore, the potential role of other *Helicobacter* spp such as: *H. bilis*, *H.hepaticus*, *H. rodentium*, *H. cholecystus*, *H. pullorum* and “*H. rappini*”, was also demonstrated in the development of hepatobiliary pathologies in different animal models - including cancer models [27,28,71,72].

Research conducted by J.G. Fox group demonstrated that spontaneously infected A/JCr strain mice (oral administration of *H. hepaticus*) developed active symptoms of chronic hepatitis. However, when mice were treated with the injection of *Helicobacter* culture and liver suspension mixture, hepatocellular tumours would develop at the background of chronic hepatitis [27].

Other researchers have failed to confirm the development of liver tumor upon *H. hepaticus* infection [28], but have suggested that *H. hepaticus* first colonize in intestine and then progress to liver via biliary duct, causing inflammatory changes in portal areas [3,30]. It has to be noted, that the cultivation of *H. hepaticus*, *H. bilis*, etc. from patients have failed so far, however several PCR-based studies demonstrated the existence of different helicobacter spp in biliary pathologies. The above mentioned studies were conducted in endemic countries for biliary pathologies such as Japan, China, Taiwan, Chile etc. [26,30,45,48,57].

PCR analyses detected intestinal helicobacter DNA in bile and frozen gallbladder tissue samples of patients with chronic cholecystitis from Chile (*H. billis*, *H. rappini*, *H. pullorum*). However, the cultivation of bacteria from patients could not be achieved [26]. A similar study was conducted in Ukraine: samples were taken from the neck area of gallbladder in 22 patients with chronic cholecystitis. Helicobacter DNA was identified in 16 cases (73%) [1]. In the paraffin-embedded formalin-fixed liver samples, taken from the patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, 83% was positive for Helicobacter spp DNA. Moreover, in 33% of cases specific DNA of *H. pylori* was found [47]. In another study Helicobacter spp DNA was detected in 9 out of 31 samples (29%) [11].

Recently, different methods made the visualization of helicobacteria in liver tissue possible, however the "load" of bacteria in tissue was small [4]. The rare exception is the study, according to which the *H. pylori*-like bacterium was detected in the tissue of removed gallbladder using not only PCR but immunohistochemical investigation as well [35].

Cultivation of helicobacter from animal samples is also very difficult. For instance, *H. hepaticus* was isolated only in 11.5% of mice liver. However PCR demonstrated their presence in 66.6 % of animals [27].

Although the number of studies demonstrated the association between the presence of helicobacter DNA and hepatocellular carcinoma [4,46,52], it should be noted that some of these patients had HBV or HCV infection [13,24,32,33,52]. The comparison of data of patients with different stage of HCV infection demonstrated that expression of helicobacter DNA increases in parallel with the severity of liver damage [54].

The hypothesis that helicobacter contributes to tumor development is supported by animal studies. In *H. hepaticus* infected A/JCr mice expression of two oncomarkers (H19 fetal liver mRNA, intestinal trefoil factor 3) were detected. Furthermore, these oncomarkers were intensively active in mice with hepatocellular dysplasia [13]. It was also shown that *H. hepaticus* can produce a cytolethal distending toxin (Cdt) [76], which influences the cell cycle and causes tumor development.

Considering the fact that cultivation of bacteria from human liver is difficult, it is hard to suppose which type of helicobacter can be found by PCR method in different liver diseases. In most cases the 16S rRNA sequence is identified, which is specific to gastric *H. pylori* [4,19,68,52]. Nevertheless, it is not excluded that 16S rRNA sequence may be also expressed in different helicobacters with bile resistance and liver colonizing ability.

On this basis, researchers are challenged with the following objectives: to confirm not only the presence of helicobacteria in different human liver diseases, but also to identify the certain lines (individual strains) of species. This will create the basis for the definition of certain Helicobacter's role in the pathogenesis of specific diseases.

However, to determine the role of helicobacteria in the pathogenesis of biliary tract diseases (unlike gastrointestinal tract), an identification of control group could be a problem. To confirm, that hepatobiliary diseases are associated with helicobacters, only the presence of helicobacteria' DNA in the samples taken from diseased human liver and gallbladder is not enough evidence. Since it remains unknown how often the same DNA remains in tissues and liquor in normal conditions (in healthy individuals). This is due to the fact, that practically it is impossible to collect liver-, gallbladder- and bile samples from healthy individuals. As for the collection of the material from hepatobiliary disease free human cadavers - it is technically very difficult [33]. The situation is further complicated by the fact that, samples must be taken immediately after death, because gastrointestinal bacterial flora, including helicobacteris, undergoes rapid migration (translocation) [16,36,37,41,58]. In addition, it must be clarified, whether the presence of helicobacter's DNA in liver is a sign of microbial colonization or only indicates the helicobacters' (and/or its DNA's) entero-hepatic circulation [50].

It is established that children do not have helicobacteria at birth. Infection occurs at different stages of neonatal period [6,55,59]. This postulate usually refers to the gastrointestinal infection. As for human bile, under normal conditions it remains sterile in later periods as well. Bacteria can penetrate to bile ducts from intestinal tract by ascending or hematogenic pathways [63], mainly via the portal flow [38].

Liver and bile ducts have the antibacterial defense mechanisms, such as: anatomic barrier (sphincter of Oddi, tight junctions between hepatocytes), mechanical cleaning ability (washing out of ducts with the secrete of peribiliary mucosal glands), chemical factors (alkaline environment, bile acids), immune protection (Kupffer cells, immunoglobulins). Sphincter of Oddi, which is located at the crossroad of bile duct and digestive tract, is a mechanical barrier - preventing the reflux of duodenal content and the spread of bacteria in bile duct. Tight junctions between the

hepatocytes block the penetration of circulating bacteria and toxic metabolites into the liver and bile ducts cells. Continuous mucous and immunoglobulin A secretion together with bile flow prevent bacterial colonization [63].

In spite of above mentioned, it is clear that helicobacters as well as other strains of intestinal flora can get to the liver and bile duct from gastro-intestinal tract, by means of already mentioned two ways: 1. by translocation (via portal blood circulation) and 2. via papilla of Vater (ascending way).

1. Bacterial Translocation.

In various pathology conditions, the resettlement of intestinal gram-negative bacteria in the portal blood flow and then via systemic circulation in internal organs is termed as "bacterial translocation" [5,20,21,22]. It is established that the development of bacterial translocation depends on following essential pathogenic factors: abundant growth of intestinal microflora, damage of intestinal mucosa, immune system failure and endotoxemia [7,8,18,40].

Majority of authors consider that obstruction of bile flow in the intestinal lumen causes the excessive growth of intestinal microflora. This hypothesis is supported by different clinical and experimental studies, where the ability of bile acid in growth inhibition of intestinal bacteria were shown [25,73]. However, other "in vitro" experiments revealed that bile acids and their salts mostly inhibit the growth of anaerobic gram-negative microbes [10,56].

Bacterial translocation is described in mechanical jaundice as well in various intestinal pathologies (e.g., congenital intestinal obstruction) [22], thermal injury [21,51], hemorrhagic shock [5], etc. In addition the duration of pathological condition also has to be taken into the consideration.

Mice with 7 days of experimental cholestasis revealed the significant overgrowth of gram-negative fecal bacteria with sub-epithelial edema of the ileum and bacterial translocation in mesenteric lymph nodes, whereas spleen and liver remain to be sterile [21]. In case of 3-weeks cholestasis in rats, translocation of *E. Coli* was found not only in mesenteric lymph nodes, but also within the internal organs (liver, lungs and spleen) [18].

We have previously demonstrated that cholestasis causes damage of the small intestinal (particularly terminal ileum) mucosa with sub-mucosal swelling and dilatation of lymphatic villi, thus creating the excellent condition for bacterial translocation [38].

However, in the above-mentioned cases the biliary pathology itself results in bacterial (and apparently, helicobacter) translocation but not vice versa. Our aim is to research the controversial opportunity: do the particular intestinal helicobacters play role in the development of hepatobiliary diseases?

2. Ascending way (from papilla of Vater).

Major duodenal papilla (papilla of Vater) which is the endpoint of common bile duct is located in the posterior medial wall of the descending duodenum. Length of the papilla reaches 3 mm and width 4mm. Wall of the common bile duct (except its sphincter part) consists of fibrotic and elastic fibers and of single muscular fibers. Its inner surface is lined with a single-layer columnar epithelium. Histologically papilla of Vater and sphincter part is different from the other parts of the common bile duct and featured by folding of mucous layer and abundant muscle fibers. These fibers form two independent sphincters for bile and pancreas ducts and distally one common terminal sphincter of Oddi. Movement of bile and pancreatic juice to duodenum as well as the accumulation of bile in the gallbladder are controlled by these sphincters. They prevent the reflux of duodenal content into the pancreatic and bile ducts, reflux of bile in the pancreatic duct and on the contrary - pancreatic juice reflux in the common bile duct [31,74,75].

In the area of Oddi sphincter a well marked longitudinal folds are located. These perform the role of valve, which support the prevention of intestinal content movement toward the bile and pancreatic ducts [12].

Bile passage within the ducts is performed by the pressure gradient. The maximal secretory pressure of the human liver is 30 mmHg. In normal conditions, pressure in the biliary system never reaches such a benchmark, as the bile passage to duodenum or bile accumulation in gallbladder is easily achieved with lesser pressure conditions. Pressure in extrahepatic bile ducts fluctuates between 5-15 mmHg. If the gallbladder is empty, the pressure is less compared to the bile ducts, and therefore it is filled with bile. When gallbladder is full, pressure increases in bile ducts, resulting the opening of sphincter and papilla of Vater. The similar process occurs when gallbladder starts contracting and forces bile into the common bile duct. During the bile passage from the duct to the duodenum, the sphincter is rhythmically opened and closed every 3-7 seconds [31]. Motoric function of biliary tract is regulated by hormonal and nervous systems. Enterohormone cholecystokinin causes the contraction of gallbladder and the relaxation of the Sphincter of Oddi [70].

Gallbladder and bile ducts are richly supplied with nervous fibers, some of which are represented as baroreceptors and another as pain receptors. The receptors, located in the muscular layers of the gallbladder and bile ducts, regulate myotonus [49].

Innervation of gallbladder is performed by the fibers of the celiac plexus, which is formed by the right Vagus n. (parasympathetic) and greater and lesser splanchnic nerves (sympathetic), as well as by right Phrenic n. In addition within the walls of bile ducts and blood vessels the nerve

fibers form the adventitial, muscular and sub-mucosal plexi. Activation of parasympathetic innervation induces contractions of gallbladder wall muscles and opening of sphincter, thus supporting the bile passage into the duodenum. Sympathetic innervation has the opposite effect [49].

Apparently, taking into account all the above-mentioned, it is less possible, that helicobacters could be presented in the liver and bile ducts of the healthy individual (where there is no damaged gastrointestinal epithelium or the dysfunction of the sphincter of common bile duct). Additionally, it should be noted that in condition of such damaged/dysfunction not only helicobacters could reach liver and bile tract but also other gastrointestinal microbes. This complicates identification of the specific role of helicobacters in the development of hepatobiliary pathology. Therefore, in every research concerning the role of helicobacters in the development of human hepatobiliary pathologies, the main problem is to select the control group. In particular, data cannot be considered reliable if control group is formed from humans with no evidence of hepatobiliary disease, but with clinically unmanifested damage of intestinal epithelium or sphincter of Oddii.

Thus, there is a need for further clinical and experimental studies to determine the participation of different helicobacters in the initiation/pathogenesis of the hepatobiliary system. It is important to develop reliable experimental model, where only helicobacters cause the pathology of liver and bile tract and where the formation of “adequate control group” should be possible (hepatobiliary organs are sterile).

For the identification of helicobacter strains in humans (where the problem of “adequate control group” selection will always remain), it is greatly important to conduct the complex study of multiple data of histological (immunohistochemical, fluorescence, etc.), cultural and molecular investigations of helicobacter species with subsequent phylogenetic analyses in different hepatobiliary diseases.

REFERENCES

1. Apostolov E, Abu Al-Soud W, Nilsson I, et al. Helicobacter pylori and other Helicobacter species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1
2. Asalia Olivares, Merab Buadze, Tina Kutubidze, Manana Lobjanidze, Levani Labauri, Ramaz Kutubidze, Darejan Chikviladze, Manana Zhvania, Omar Kharzeishvili, Nodar Lomidze, Guillermo I. Perez-Perez. Prevalence of Helicobacter pylori in Georgian Patients with Dyspepsia. *Gastroenterology and Hepatology. Helicobacter*.2006; 11(2): 81-85.
3. Avenaud P, Le Bail K, Mayo K, et al. Natural history of Helicobacter hepaticus infection in conventional A/J mice, with special reference to liver involvement. *Infect Immun* 2003; 71:3667-73.
4. Avenaud P, Marais A, Monteiro L, et al. Detection of Helicobacter species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1431-39.
5. Baker JW, Deitch A, Ma L, Berg R: Hemorrhagic shock promotes the systemic translocation of bacteria from the gut. *J. Trauma* 1988; 28: 896-906.
6. Baldassarre ME, Monno R. et al. The source of Helicobacter pylori infection in the neonatal period. *Journal of perinatal medicine* 2009; 7(3): 288-292.
7. Berg RD. Bacterial translocation in the immunocompromised host. *Microecol Ther* 1989; 18:43-49.
8. Berg RD, Wominack E, Deitch EA: Immunosuppression and intestinal bacterial overgrowth promote bacterial translocation. *Arch Surg* 1988; 123:1359-1364.
9. Bersad K., Berstad A. Division of Gastroenterology Medical Dept. Helicobacter pylori Infection in Peptic Ulcer Disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:561-567.
10. Binder HJ, Filburn B, Floch M: Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:119-125.
11. Boomkens SY, de Rave S, Pot RG, et al. The role of Helicobacter spp in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *FEMS*2005;44:221-25.
12. Bosch A, Peña LR. The Sphincter of Oddii. *Digestive Diseases and Sciences* 2007; 52 (5): 1211-1218.
13. Boutin SR, Rogers AB, Shen Z, et al. Hepatic temporal gene expression profiling in Helicobacter hepaticus-infected A/JCr mice. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 678-93.
14. Burn CG. Experimental studies of postmortem bacterial invasion in animals. *infect Dis* 1933; 54:388-394.
15. Burn CG. Postmortem bacteriology. *J Infect Dis* 1934; 54:395-403.
16. Carpenter HM, Wilkins RM. Autopsy Bacteriology: Review of 2,033 Cases. *Arch Pathol* 1964; 77:73-81.
17. Castera L, Pedeboscq A, Rocha M, et al. Relationship between the presence of Helicobacter species in the liver and the severity of HCV-related liver disease: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7278-84.
18. Clements WDB, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ: Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut* 1996; 39:587-593.
19. De Magalhaes Queiroz DM, Santos A. Isolation of a Helicobacter strain from the human liver. *Gastroenterology* 2001; 121: 1023-24.
20. Deitch EA, Berg RD, Specian R: Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987; 122:185-190.
21. Deitch EA. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surg* 1990; 107:411-416.
22. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989; 124:699-701.
23. Fallone CA, Tran S, Semret M, Discepola F, Behr M, Barkun AN. Helicobacter DNA in bile: correlation with hepatobiliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 453-58.

24. Fan X-G, Peng X-N, Huang Y, Yakoob J, Wang Z-M, Chen Y-P. Helicobacter species ribosomal DNA recovered from the liver tissue of Chinese patients with primary Hepatocellular carcinoma. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1555-57.
25. Floch MH, Gershenoren W, Elliot S, Spiro HM: Bile acid inhibition of the intestinal microflora: A function for simple bile acids? *Gastroenterology* 1971; 61: 228-233.
26. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, et al. Hepatic Helicobacter species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; 14:755-63.
27. Fox JG, Li X, Yan L, et al. Chronic proliferative hepatitis in A/JCR mice associated with persistent H. hepaticus infection: a model of Helicobacter induced carcinogenesis. *Infect. Immun.* 1996;64:1548-58.
28. Fox JG, Yan LL, Dewhirst FE, et al. Helicobacter bilis sp. nov., a novel Helicobacter species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol* 1995; 33:445-54.
29. Fox JG, Yan L, Shames B, Campbell J, Murphy JC, LI X. Persistent hepatitis and enterocolitis in germfree mice infected with Helicobacter hepaticus. *Infect Immun* 1996;64:3673-81.
30. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y, et al. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1927-31.
31. Funch-Jensen P. Sphincter of Oddii motility. *Acta Chirurgica Scandinavica. Supplementum* 1990, 553:1-35.
32. Huang Y, Fan XG, Wang ZM, Zhou JH, Tian XF, Li N. Identification of Helicobacter species in human liver samples of patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1273-77.
33. Ito K, Nakamura M, Toda G, Negishi M, Torri A, Ohno T. Potential role of Helicobacter pylori in hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Med* 2004;13:221-27.
34. Julie Parsonnet, Gary D. Friedman, Daniel P. Vanderveen, Yuan Chang, Joseph H. Vogelmann, D.E.E., Norman Orentreigh, Richard K. Sibley, Helicobacter Pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *The new England Journal of Medicine* 1991; 325: 16.
35. Kawaguchi M, Saito T, Ohno H, et al. Bacteria closely resembling Helicobacter pylori detected immunohistologically and genetically in resected gallbladder mucosa. *J Gastroenterol* 1996; 31: 294-98.
36. Kellerman GD, Waterman NG, Scharefenberger LF Demonstration in vitro of postmortem bacterial transmigration. *Am J Clin Patol.* 1976; 66:911-915.
37. Koneman EW, Davis MA Postmortem bacteriology. 3. Clinical significance of microorganisms recovered at autopsy. *Am J Clin Pathol* 1974; 61:28-40.
38. Kordzaya D.J., Goderdzishvili V.T. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. *European Journal of Surgery* 200; 166(5): 367-374.
39. Kuipers E.J. Helicobacter pylori and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(suppl.1) 71-88.
40. Ma L, Apecian RD, Berg RD, Deitch EA: Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. *J Parenteral Nutr* 1989; 13:572-578.
41. Marcus M. Heimesaat, Silvia Boelke, Andre Fischer, Lea-Maxie Haag, Christoph L Oddienkemper, Anja A. Kuhl, Ulf B. Gobel, Stefan Bererswill. Comprehensive postmortem analyses of intestinal microbiota changes and bacterial translocation in human flora associated mice. *Plos one* 7(7): 40758.
42. Marshall B. Helicobacter pylori; 20 years on. *Clin Med* 2002;2:147-152.
43. Morris JA, Harrison LM, Biswas J, Telford DR. Transient bacteraemia: a possible cause of sudden life threatening events. *Med Hypotheses* 2007; 69:1032-1039.
44. Morris JA, Harrison LM, Partridge SM. postmortem bacter evaluation. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1-9.
45. Myung SJ, Kim MH, Shin KN, et al. Detection of Helicobacter pylori DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1405-12.
46. Nilsson HO, Mulchandani R, Tranberg KG, Stenram U, Waldstrom T. Helicobacter species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2000; 120: 323-24.
47. Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadstrom T. Identification of Helicobacter and other Helicobacter species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1072-76.
48. Norio Matsukura, Shigeki Yokomuro, Sirikan Yamada, Takashi Tajiri, Trichak Sundo, Tohru Hadama, Shigeru Kamiya, Zenya Naito and James G. Fox. Association between Helicobacter bilis in Bile and Biliary Tract Malignancies: H. bilis in Bile from Japanese and Thai Patients with Benign and Malignant Diseases in the Biliary Tract. *Jpn. J. Cancer Res.* 2002; 93: 842-847.
49. Onesmo B. Balemba, Matthew J. Salter, Gary M. Mawe. Innervation of the extrahepatic biliary tract. *The Hepatic Nervous System* 2004; 280 (1): 836-847.
50. Pellicano Rinaldo et al. Helicobacter species and liver diseases: association or causation? *The Lancet infectious diseases* 2008; 8(4): 254-260.
51. Peng Y, Xiao GX, Ma L: Intestinal lymphatic circulation is one of the important portals for microbial translocation after thermal injury. *Chung Hua Cheng Hsing Shao Shang Wai KO Tsa CHih* 1996; 12:83-85.
52. Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, et al. Helicobacter infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? *Med Hypotheses* 2000; 54: 275 77.
53. Reyat JM, Pelicic V, Papini e, et al. Towards deciphering the Helicobacter pylori cytotoxin. *Mol Microbiol* 1999; 34:197-204.
54. Rocha M, Avenaoud P, Menard A, et al. Association of Helicobacter species with hepatitis C cirrhosis with or with-

- out hepatocellular carcinoma. *Gut* 2005; 54:396-401.
55. Sebastian Suerbaum, Pierre Michetti. *Helicobacter Pylori Infection*. *N Engl J Med*. 2002; 347(15).
56. Shimada K, Sutter V, Finegold SM: Effect of bile and desoxycholate on gramnegative anaerobic bacteria. *Appl Microbiol* 1970; 20:737-743.
57. Silva CP, Pereira-Lima FC, Oliveira AG, et al. Association of the presence of *Helicobacter* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5615-18.
58. Silver H, Sonnenwirth AC. A practical and efficacious method for obtaining significant postmortem blood cultures. *Am J Clin Pathol*. 1969; 52: 433-437.
59. Solnick JV, Kikuko Chang, et al. Natural acquisition of *Helicobacter pylori* infection in newborn rhesus macaques. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41(12): 5511-5516.
60. Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:59-97.
61. Stanley J, Linton D, Burnens AP, et al. *Helicobacter pullorum* sp nov genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology* 1994; 140: 3441-49.
62. Suerbaum S, Josenhans S, Sterzenbach T, et al. The complete genome sequence of the carcinogenic bacterium *Helicobacter hepaticus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7901-06.
63. Sung J.Y., Costerton J.W., Shaffer E.A. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Digestive Diseases and Sciences*. 1992; 37 (5): 689-696.
64. Tanaka A, Prindville TP, Gish R, et al. Are infections agents involved in primary biliary cirrhosis? A PCR approach. *J Hepatol* 1999; 31: 664-71.
65. Tarkhashvili N, Beriashvili R, Chakvetadze N, Moistrapishvili M, Chokheli M, Sikharulidze M, Malania L, Abazashvili N, Jhorjholiani E, Chubinidze M, Ninashvili N, Zardiashvili T, Gabunia U, Kordzaia D, Imnadze P, Sobel J, Guarner J. *Helicobacter pylori* Infection in Patients Undergoing Upper Endoscopy, Republic of Georgia. *Emerging Infectious diseases* 2009; 15(3):504-505.
66. Tarkhnishvili N, Chakvetadze N, Mebonia N, Chubinidze M, Bakanidze L, Shengelidze V, Mirtskhulava M, Chachava T, Katsitadze G, Gabunia U, Kordzaia D, Imnadze P, Guarner J, Sobel J. Traditional risk factors for *Helicobacter pylori* infection not found among patients undergoing diagnostic upper endoscopy – Republic of Georgia, 2007-2008. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(9):e697-702.
67. Taylor NS, Fox JG, Yan L. In-vitro hepatotoxic factor in *Helicobacter hepaticus*, *H. pylori* and other *Helicobacter* species. *J Med Microbiol* 1995;42:48-52.
68. Verhoef C, Pot RG, de Man RA, et al. Detection of identical *Helicobacter* DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 1171-74.
69. Walter L. Peterson, M.D. *Helicobacter Pylori* and Peptic Ulcer Disease. *New England Journal of Medicine* 1991; 324 (15).
70. Wank SA. GProtein-Coupled Receptors in Gastrointestinal Physiology. I. CCK receptors: an exemplary family. *Am. J. Physiol*. 1998; 274 (Gastrointest. Liver Physiol. 37): 607-613.
71. Ward JM, Anver MR, Haines DC, Benveniste RE. Chronic active hepatitis in mice caused by *Helicobacter hepaticus*. *Am J Pathol* 1994; 145: 959-68.
72. Ward JM, Fox JG, Anver MR, Haines DC, George CV, Collins MJ Jr, Gorelick PL, Nagashima K, Gonda MA, Gilden RV, et al. Chronic active hepatitis and associated liver tumours in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86(16):1222-7.
73. Williams RC, Showalter R, Kern F: In vivo effect of bile salts and cholestyramine on intestinal anaerobic bacteria. *Gastroenterology* 1975; 69:483-488.
74. Woods C.M., Mawe G.M., Toouli J. and Saccona G.T.P. The sphincter of Oddii: understanding its control and function. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17 (Suppl. 1),31-40.
75. Wyatt AP. The relationship of the sphincter of Oddii to the stomach, duodenum and gall-bladder. *The Journal of Physiology* 1967; 11(193): 225-243.
76. Young VB, Knox KA, Schauer DM. Cytolethal distending toxin sequence and activity in the enterohepatic pathogen *Helicobacter hepaticus*. *Infect Immun* 2000; 68: 184-91.

SUMMARY

HELICOBACTER AND HEPATOBILIARY DISEASES: CONCEPTUAL VIEW AND REVIEW OF THE LITERATURE

¹Kandelaki S., ²Kordzaia D.

¹ Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; ²Al. Natishvili Institute of Morphology, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Authors conducted the analysis of multiple data concerning the possible role of *Helicobacters* in pathogenesis of different hepato-biliary disorders in clinical as well as in experimental settings.

Two pathways of *Helicobacters* penetration into hepato-biliary system – “translocation” and “ascending way” - are discussed. Selection of “control group” in both – clinical and experimental studies – is identified as one of crucial problems.

It is concluded, that there is a need for further clinical and experimental studies to determine the participation of different *Helicobacters* in the initiation/pathogenesis of the hepatobiliary system.

It is important to develop reliable experimental model, where only *Helicobacters* cause the pathology of liver

and bile tract and where the selection of “adequate control group” is possible.

For the identification of helicobacter strains in humans (where the problem of “adequate control group” selection will always remain), it is greatly important to conduct the complex study of multiple data of histological (immunohistochemical, fluorescence, etc.), cultural and molecular investigations of helicobacter species with subsequent phylogenetic analyses in different hepatobiliary diseases.

Keywords: Helicobacter spp, biliary tract, pathology, translocation.

РЕЗЮМЕ

ГЕЛИКОБАКТЕРИИ И ГЕПАТОБИЛИАРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: КОНЦЕПТУАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Канделаки С.К., ²Кордзана Д.Дж.

¹Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили; ²Институт морфологии им. А. Натишвили, Грузия

Авторами проанализированы данные многочисленных исследований о возможной роли геликобактерий в патогенезе различных гепатобилиарных заболеваний как в клинических, так и в экспериментальных условиях. Обсуждены пути проникновения геликобактерии в гепатобилиарную систему – “транслокация” и “входящий путь”.

Показано, что формирование контрольной группы как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях является одной из важнейших проблем.

Сделан вывод о необходимости проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований с целью выявления участия различных геликобактерий в патогенезе заболевания гепатобилиарной системы. В частности, в эксперименте необходимо формировать адекватную модель, где только геликобактерии являются причиной заболеваний печени и/или желчных путей. В клинических исследованиях, в которых всегда присутствует проблема “адекватной контрольной группы”, при различных патологиях гепатобилиарной системы, важно провести гисто-

логическую, в том числе иммуногистохимическую, флуоресцентную и молекулярную идентификацию различных видов геликобактерий с их последующим филогенетическим анализом.

რეზიუმე

ჰელიკობაქტერიები და ჰეპატობილიური პათოლოგიები: ლიტერატურის მიმოხილვა და კონცეპციური ხედვა

¹ს. კანდელაკი, ²დ. კორძანია

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²აღ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ავტორების მიერ გაანალიზებულია კვლევის შედეგები სხვადასხვა ჰეპატობილიური პათოლოგიების განვითარებაში ჰელიკობაქტერიების შესაძლო როლის შესახებ, როგორც კლინიკაში, ასევე ექსპერიმენტში; განხილულია ჰელიკობაქტერიების ჰეპატობილიურ სისტემაში მოხვედრის ორი შესაძლებლობა - „ტრანსლოკაცია“ და „აღმავალი გზა“.

ნაჩვენებია, რომ საკონტროლო ჯგუფის შექმნის სირთულე წარმოადგენს ერთ-ერთ მთავარ პრობლემას დაავადებათა ინიციატია/პათოგენეზში ჰელიკობაქტერიების როლის დასადგენად დაგეგმილ კვლევებში.

გამოტანილია დასკვნა შემდგომი კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევების ჩატარების აუცილებლობის შესახებ ჰეპატობილიური სისტემის დაავადებათა პათოგენეზში ჰელიკობაქტერიების სხვადასხვა სახეობების მონაწილეობის დასადასტურებლად. კერძოდ, ექსპერიმენტში, მნიშვნელოვანია ისეთი მოდელის შემუშავება, სადაც მხოლოდ ჰელიკობაქტერიები შეიძლება იყოს ღვიძლის და/ან ნაღვლის გზების პათოლოგიის გამომწვევი. კლინიკაში კი, ვინაიდან მუდმივად არსებობს „ადეკვატური საკონტროლო ჯგუფის“ პრობლემა, მნიშვნელოვანია, ჰეპატობილიური სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიების დროს ჰელიკობაქტერიების ცალკეული სახეობების პისტოლოგიური (მათ შორის, იმუნოჰისტოქიმიური, ფლუორესცენციული და სხვ.) და მოლეკულური იდენტიფიკაცია მიკრობთა შემდგომი ფილოგენეტიკური ანალიზით.

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ЯДЕРНОГО ФАКТОРА κB В МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОМЕЛАТОНИНЕМИИ

Френкель Ю.Д., Черно В.С.

Николаевский национальный университет им. В.А. Сухомлинского, Украина

В ранее опубликованных нами работах показано, что воспроизведение гипомелатонинемии путем круглосуточного освещения крыс дозой 1500 люкс сопровождается прогрессирующим увеличением продукции активных форм кислорода (АФК) НАДФН-оксидазными комплексами микросом и нейтрофилов, начиная с 30 суток эксперимента, и митохондриальной электронно-транспортной цепью (ЭТЦ) на 55 сутки, активацией пероксидного окисления липидов (ПОЛ) также на 55 сутки, прогрессирующим снижением активности антиоксидантных (АО) ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, начиная с 10 суток опыта, глутатионпероксидазы - на 55 сутки [4].

Антиоксидантное и стресс-протекторное действие мелатонина хорошо изучено [1,2]. В работах последних лет эти эффекты объясняют способностью мелатонина ингибировать активацию транскрипционного ядерного фактора κB (NF- κB), связанную с его транслокацией в ядро для включения транскрипции соответствующих генов [6]. NF- κB экспрессируется практически во всех клетках организма, в т.ч. нейронах и глиоцитах головного мозга и участвует во многих физиологических и патологических процессах, регулируя транскрипцию более 150 генов [12].

Известно, что активация NF- κB сопровождается усилением выработки активных форм кислорода, в частности, супероксидного анион-радикала (O_2^-), зависящего от активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [7].

Эффекты мелатонина, в т.ч. связанные с угнетением активности NF- κB и iNOS, достаточно полно изучены, однако NF- κB -зависимые механизмы нарушения метаболических процессов при гипомелатонинемии по сей день остаются не выявленными.

Целью исследования явилось изучение влияния активации NF- κB на состояние свободнорадикальных и биоэнергетических процессов в головном мозге белых крыс при экспериментальном воспроизведении хронической гипомелатонинемии.

Материал и методы. Исследования проведены на 20 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г в трёх сериях опытов: в первой серии необходимые показатели изучали у интактных животных (кон-

трольная серия), во второй – после воспроизведения хронической гипомелатонинемии, в третьей – в ходе моделирования гипомелатонинемии животным вводили ингибитор II активации NF- κB – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенилпропил)бензол-1,2-диамин) производства “Santa Cruz Biotechnology” (Германия). Указанное вещество нарушает ядерную транслокацию NF- κB , ингибирует генную транскрипцию, не оказывая влияния на процесс деградации белков семейства I κB [10].

Хроническую гипомелатонинемию моделировали путем круглосуточного освещения животных в дозе 1500 люкс в течение 55 суток [4]. JSH-23 вводили крысам ежедневно в течение последних 7 дней освещения крыс внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг массы животного [10].

В процессе проведения исследования руководствовались принципами “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в эксперименте и других научных целях” (Страсбург, 20.09.1985) и закона Украины № 3447-IV от 21.02.2006 г. «О защите животных от жестокого обращения». Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Объектом исследования были большие полушария головного мозга.

Образование O_2^- оценивали спектрофотометрически посредством теста с нитросиним тетразолием в гомогенате ткани головного мозга с индукторами в виде никотинамидадениндинуклеотида восстановленного (НАДН), никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН) и пирогенала для оценки продукции O_2^- соответственно митохондриальной и микросомальной ЭТЦ, а также НАДФН-оксидазным комплексом нейтрофилов [5].

Уровень пероксидного окисления липидов (ПОЛ) определяли по образованию в реакции тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с ТБК-активными продуктами окрашенного триметинового комплекса до и после 1,5-часовой инкубации [3]; активность АО системы – по приросту концентрации ТБК-активных продуктов за время 1,5-часовой инкубации в железоаскорбатном буферном растворе, а также по активности АО ферментов – СОД и каталазы [3].

Концентрацию аденозинтри-, ди- и монофосфата (АТФ, АДФ и АМФ) определяли с использованием набора

фирмы «Boehringer mannheim GmbH» (Мангейм, ФРГ); значение энергетического потенциала (ЭП) вычисляли по формуле:

$$\text{ЭП} = (\text{АТФ} + 0,5 \text{ АДФ}) / (\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}).$$

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для проверки распределения на нормальность рассчитывали критерий Шапиро-Вилка. В случае соответствия данных нормальному распределению, для сравнения использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Однако, когда ряды данных не подлежали нормальному распределению, статистическую обработку осуществляли с использованием непараметрического метода – теста Манна-Уитни. Статистические расчеты проводили с использованием программы “StatisticSoft 6.0”.

Результаты и их обсуждение. Введение JSH-23 на фоне круглосуточного освещения животных в течение 55-ти суток ограничивает продукцию $\cdot\text{O}_2$ в ткани головного мозга крыс (таблица 1) митохондриальной ЭТЦ – на 40,2% ($p < 0,001$), НАДФН-оксидазным комплексом лейкоцитов – на 16,7% ($p < 0,05$) по сравнению с данными второй серии, не вызывает достоверных изменений выработки $\cdot\text{O}_2$ микросомальной ЭТЦ.

Полученные в результате исследования данные указывают, что продукция $\cdot\text{O}_2$ митохондриальной ЭТЦ и НАДФН-оксидазой нейтрофилов в ткани головного мозга крыс при хронической экспериментальной гипомелатонинемии связана с активностью NF-κB.

Известно, что ядерная транслокация NF-κB является значимым звеном инициации оксидативного стресса посредством активации генов, кодирующих ферменты

и принимающих участие в продукции АФК. Так, увеличение активности НАДФН-оксидазных реакций по всей видимости связано с NF-κB-зависимой продукцией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-1 и -6) [9]. Выработка $\cdot\text{O}_2$ НАДФН-оксидазами в настоящее время рассматривается как сигнал к увеличению продукции АФК митохондриями, которые, в свою очередь, стимулируют ЭТЦ лейкоцитов и поддерживают механизм активации NF-κB [9].

Применение JSH-23, согласно условиям эксперимента, снижает концентрацию ТБК-реактантов до инкубации – на 22,7% ($p < 0,001$), после инкубации – на 23,1% ($p < 0,001$) по сравнению с данными второй серии. Прирост концентрации ТБК-реактантов за время инкубации в прооксидантном буферном растворе также уменьшается на 24,4%, ($p < 0,001$) по сравнению с данными второй серии, что указывает на повышение АО потенциала.

Определенный вклад в это вносят АО ферменты (СОД и каталаза), которые выявляют увеличение активности – соответственно на 58,3% ($p < 0,01$) и на 44,2% ($p < 0,001$) по сравнению с данными второй серии. Следует заметить, что СОД и каталаза являются мишенями действия NO, уровень которого возрастает вследствие NF-κB-зависимой активации iNOS [13].

Введение JSH-23 существенно влияет на содержание и соотношение адениннуклеотидов в ткани головного мозга при хронической экспериментальной гипомелатонинемии (таблица 2): повышает концентрацию АТФ и АДФ – соответственно на 58,0% ($p < 0,001$) и 71,4% ($p < 0,01$) по сравнению с данными второй серии.

Таблица 1. Влияние ингибитора NF-κB JSH-23 на показатели свободнорадикального окисления и АО системы в ткани больших полушарий головного мозга при хронической экспериментальной гипомелатонинемии ($M \pm m$, $n=20$)

Показатели	Серии опытов		
	Интактные животные	Гипомелатонинемия	
		Контроль	+ JSH-23
Продукция $\cdot\text{O}_2$, нмоль/г микросомальной ЭТЦ	11,75±0,80	18,02±0,88*	17,02±1,38*
Продукция $\cdot\text{O}_2$, нмоль/г митохондриальной ЭТЦ	9,17±1,21	18,62±0,98*	11,14±0,78**
Продукция $\cdot\text{O}_2$, нмоль/г НАДФН-оксидазой нейтрофилов	1,17±0,08	1,74±0,08*	1,45±0,07/**
Концентрация ТБК-реактантов, мкмоль/кг до инкубации после инкубации прирост	30,9±6,1	61,8±0,6*	-47,8±2,1 */**
	43,2±4,82	86,0±0,4*	66,1±1,8 */**
	12,3±1,4	24,2±0,1*	18,3±0,5 */**
СОД, ед. акт.	0,52±0,04	0,24±0,02*	0,38±0,02 */**
Каталаза, мккатал/кг	5,22±0,19	3,28±0,17*	4,73±0,16**

примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с данными первой (интактной) группы;

** – $p < 0,05$ при сравнении с данными второй серии

Таблица 2. Влияние ингибитора NF-κB JSH-23 на содержание и соотношение адениннуклеотидов в ткани больших полушарий головного мозга при хронической экспериментальной гипомелатонинемии (M±m, n=20)

Показатели	Серии опытов		
	Интактные животные	Гипомелатонинемия	
		Контроль	+ JSH-23
АТФ, мкмоль/г	2,71±0,07	1,69±0,06*	2,67±0,06**
АДФ, мкмоль/г	0,45±0,03	0,28±0,03*	0,48±0,03**
АМФ, мкмоль/г	0,19±0,01	1,38±0,15*	0,20±0,01 **
Сумма адениннуклеотидов, мкмоль/г	3,35±0,21	3,35±0,36	3,35±0,21
ЭП	0,874±0,015	0,546±0,013*	0,868±0,013 **

примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с данными первой (интактной) группы;

** – $p < 0,05$ при сравнении с данными второй серии

Содержание АМФ существенно уменьшается (на 85,5%, $p < 0,001$) по сравнению с результатом второй серии. ЭП – повышается до $0,868 \pm 0,013$, т.е. на 59,0% ($p < 0,001$) по сравнению с данными второй серии.

В исследованиях последних лет показано, что NF-κB и IκB-α локализируются в митохондриях и могут негативно регулировать экспрессию митохондриальной мРНК, кодирующей белки-компоненты дыхательной цепи (цитохром С, цитохромоксидазу) [8], уменьшать активность митохондриального ферментного комплекса III, что сопровождается снижением уровня АТФ и соотношения АТФ/АДФ [11].

С другой стороны, нарушению энергетического обмена в головном мозге может способствовать выявленное нами увеличение продукции АФК митохондриями.

Выводы.

1. Продукция O_2^- митохондриальной ЭТЦ и НАДФН-оксидазой нейтрофилов, интенсификация ПОЛ, снижение антиоксидантного и энергетического потенциала в ткани головного мозга крыс при моделировании хронической гипомелатонинемии связаны с активностью NF-κB.
2. Применение в условиях воспроизведения хронической гипомелатонинемии ингибитора II активации NF-κB – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенилпропил)бензол-1,2-диамин) сопровождается существенным снижением выработки O_2^- , образованием вторичных продуктов ПОЛ, а также повышением активности АО ферментов (СОД и каталазы), АО потенциала и содержания АТФ и ЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме и применение в клинике. М.: 2007; 40.
2. Беспятовых А.Ю. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства. Успехи современной биологии 2010; 130 (5): 487-496.

3. Беркало Л.В. Методы клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава: 2003; 320.

4. Френкель Ю.Д., Цебржинский О.И. Прооксидантно-антиоксидантная система головного мозга крыс при гипо- и гипермелатонинемиях. Высокие технологии. фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, фармакологии и медицине 2011; 1:203-208.

5. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом. Актуальні проблеми сучасної медицини 2002; 2(1): 96-97.

6. Beni S.M. Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kappaB and AP-1. FASEB J. 2004; 18 (1): 149-151.

7. Brady T.C. Extracellular superoxide dismutase is upregulated with inducible nitric oxide synthase after NF-kappa B activation. Am. J. Physiol. 1997; 273 (5): 1002-1006.

8. Cogswell P.C. NF-kappa B and I kappa B alpha are found in the mitochondria. Evidence for regulation of mitochondrial gene expression by NF-kappa B. J. Biol. Chem. 2003; 278(5): 2963-2968.

9. Elks C.M. Chronic NF-κB blockade reduces cytosolic and mitochondrial oxidative stress and attenuates renal injury and hypertension in SHR. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2009; 1(296): 298-305.

10. Kumar A. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuroinflammation and antioxidant defence. Diabetes Obes. Metab. 2011; 13(8): 750-758.

11. Mariappan N. NF-κB-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes. Cardiovasc. Res. 2010; 1(85): 473-483.

12. Mattson M.P., Meffert M.K. Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. Cell Death Differ. 2006; 13(5): 852-860.

13. Wooten M.W. The atypical protein kinase C-interacting protein p62 is a scaffold for NF-kappaB activation by nerve growth factor. J. Biol. Chem. 2001; 276: 7709-7712.

SUMMARY

ROLE OF TRANSCRIPTION NUCLEAR FACTOR κ B IN MECHANISMS IMPAIRING OXIDATIVE METABOLISM IN RATS BRAIN UNDER CHRONIC HYPOMELATONINEMIA

Frenkel Yu., Chernov V.

V.A. Sukhomlinsky Nikolayev National University, Ukraine

The experiment carried out on 20 Wistar male rats weighing 180-220 g was designed to study the effect of NF- κ B activation on the free radical oxidation and bioenergy processes in the brain under modeled chronic hypomelatoninemia (animals were exposed to steady illumination at a dose of 1500 lux for 55 days). It has been shown the intraperitoneal administration (daily for the last 7 days of steady illumination) of nuclear factor κ B (NF- κ B) activation inhibitor II - JSH-23 (4-methyl-N-(3-phenylpropyl) benzene-1,2-diamine) in a dose of 1 mg/kg of animal's body wt is accompanied with a significant reduction in \cdot O² production by mitochondria and NADPH oxidase of leukocytes, by the formation of secondary LPO products, increased activity of superoxide dismutase and catalase, AO potential, ATP content and energy quotient. It might be concluded the disturbances resulting in the above mentioned processes in the brain under steady hypomelatoninemia are of NF- κ B-dependent nature.

Keywords: hypomelatoninemia, brain nuclear factor κ B, oxidative stress, energy metabolism.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ЯДЕРНОГО ФАКТОРА κ B В МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОМЕЛАТОНИНЕМИИ

Френкель Ю.Д., Черно В.С.

Николаевский национальный университет им. В.А. Сухомлинского, Украина

В эксперименте на 20 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г исследовано влияние активации NF- κ B на состояние свободнорадикальных и биоэнергетических процессов в головном мозге при экспериментальном воспроизведении хронической

гипомелатонинемии (круглосуточное освещение животных дозой 1500 люкс в течение 55 суток). Показано, что внутрибрюшинное введение, в условиях ежедневного в течение последних 7 дней постоянного освещения, ингибитора II активации ядерного фактора κ B (NF- κ B) – JSH-23 [4-метил-N-(3-фенилпропил) бензол-1,2-диамина] в дозе 1 мг/кг массы животного сопровождается существенным снижением выработки \cdot O² митохондриями и НАДФН-оксидазой лейкоцитов, образованием вторичных продуктов ПОЛ, повышением активности супероксиддисмутазы и каталазы, АО потенциала, содержания АТФ и энергетического потенциала. Авторами сделан вывод о NF- κ B-зависимом характере нарушений указанных процессов в головном мозге при хронической гипомелатонинемии.

რეზიუმე

ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორის (NF- κ B) როლი ვირთავებს თავის ტვინის უანგვითი მეტაბოლიზმის მექანიზმის დარღვევაში ქრონიკული ჰიპომელატონინემიის დროს

ი. ფრენკელი, ვ. ჩერნო

ნიკოლაევსკის ვ. სუხომლინსკის სახ. ნაციონალური უნივერსიტეტი, უკრაინა

ექსპერიმენტში ვისტარის ხაზის 20 მამრ ვირთავებზე, მასით 180-220 გ, შესწავლილია NF- κ B აქტივაციის როლი თავისუფალი რადიკალებისა და ბირთვული ფაქტორის პროდუქტების მდგომარეობაზე თავის ტვინის ჰემოსფეროების ქსოვილში მოდელირებული ქრონიკული ჰიპომელატონინემიის პირობებში (24-საათიანი სინათლის რეჟიმში, ექსპოზიცია დოზით 1500 ლუქსი, 55 დღის განმავლობაში). ნაჩვენებია, რომ ინტრაპერიტონეულად (ყოველდღე, მუდმივი განათების 7 ბოლო დღის მანძილზე) ბირთვული ფაქტორის κ B (NF- κ B) ინჰიბიტორ II JSH-23-ს (4-მეთილ-N-(3-ფენილპროპილ) ბენზოლ-1,2-დიამინი) შეყვანა დოზით 1 მგ/კგ მასაზე, იწვევს \cdot O² პროდუქციის მნიშვნელოვან დაქვეითებას მიტოქონდრიებისა და ლეიკოციტების NADPH ოქსიდაზას მიერ, ამცირებს ზეუანგვითი უანგვის მეორადი სუბსტრატების წარმოქმნას, აძლიერებს სუპეროქსიდისმუტაზას და კატალაზას აქტივობას, АО პოტენციალს, ატფ-ის შემცველობასა და ენერგეტიკულ პოტენციალს.

ავტორების მიერ დადგენილია თავის ტვინში აღნიშნული დარღვევების NF- κ B-დამოკიდებულება ქრონიკული ჰიპომელატონინემიის დროს.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕСИКАЦИИ БРЮШИНЫ ПРИ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Слонецкий Б.И., Довженко А.Д., Вербицкий И.В., Максименко М.В., Коцюбенко В.О.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Глубокое переосмысление возможности более широкого внедрения новых технологий в медицинскую отрасль заслуживает все большего внимания не только при лечении абсолютно фатальных и необратимых заболеваний, но и при осуществлении каждодневной медицинской практики. И это не удивительно, ведь каждый пациент по настоящему оценивает свои реальные возможности лишь при возникновении патологического процесса, когда появляется желание не попасть в закономерные или случайные проценты, как осложнений, так и летальности.

Внедрение малоинвазивных, в том числе лапароскопических, технологий в современную плановую и ургентную абдоминальную хирургию в основном сопряжено с работой в условиях карбоксиперитонеума. Безусловно, приобретенный опыт хирургов и преимущества таких операций при положительном результате все больше суживает показания к операциям через лапаротомию [7,9].

Однако, всегда остается дискуссионной проблема резервов больного и степени их увеличения при использовании новых технологий в борьбе за человеческую жизнь [8,10].

Цель исследования - изучение особенностей влияния длительного напряженного карбоксиперитонеума на состояние и параметры висцеральной брюшины в зависимости от условий моделирования интраабдоминальной компрессии в эксперименте.

Материал и методы. Исследования проведены на 30 белых крысах линии Вистар, которые содержались в виварии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины в соответствии с общепринятыми нормами. Работу с лабораторными животными проводили под наркозом. Животных из опыта выводили путем углубления наркоза, согласно этическим стандартам и действующим рекомендациям. В соответствии с целью исследования подопытных животных массой тела 300-350 грамм разделили на 3 группы. У подопытных животных I группы висцеральную брюшину исследовали при режиме карбоксиперитонеума длительностью 2 часа при давлении 9-10 мм рт. ст. с фракционной его заменой через 20 минут в течение 10 секунд. Во II группе исследования проводили после моделирования 12-часовой острой спаечной кишечной непроходимости (ОСКН). Подопытным животным III группы в брюшную полость однократ-

но вводили 4-компонентную смесь (карбоксиперитонеум, гель карбоксиметилцеллюлозы, новокаин, антибиотик). Забор образцов висцеральной брюшины производили спустя 24 часа после операции.

Моделирование острой спаечной кишечной непроходимости, осложнившейся разлитым перитонитом, осуществляли следующим образом: у подопытного животного моделировали спаечную болезнь брюшной полости путем пункционного введения раствора «Полисорб», а спустя 7 суток выполняли минилапаротомию в проекции терминального отдела подвздошной кишки и накладывали лигатурную петлю с оментопротекцией на тонкую кишку отступя 3-4 см от илео-цикального перехода. Лигатуру выводили подкожно на боковую стенку живота и спустя еще 7 суток моделировали острую непроходимость.

Для оценки особенностей реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы забирали материал из брыжейки тонкой кишки с последующей обработкой охлажденным раствором NaCl 0,9%, гомогенизацией в 0,05% трис-HCl – буфере (pH=7,8) и центрифугированием по методу Н.Д. Ещенко [4]. В полученном супернатанте исследовали диеновые конъюгаты (ДК), оксидиеновые конъюгаты (ОДК) [2], уровень Шиффовых оснований (ШО) [6], супероксиддисмутазу (СОД) [3], каталазу [5]. Морфометрические исследования проводили с использованием рекомендаций Автандилова Г.Г. [1]. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия достоверности Стьюдента и степени достоверности (p) на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2008.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на длительный исторический опыт по проблеме изучения особенностей диагностики и лечения спаечной болезни брюшной полости, по сей день остается еще много дискуссионных составляющих. Безусловно, что внедрение современных малоинвазивных технологий, в частности, лапароскопических операций, существенно уменьшило объем травмы на брюшную полость и ее стенку, однако продолжительность вмешательства требует не только адекватного анестезиологического обеспечения, но и стимулирует научных работников и практиков к исследованию вопроса предупреждения и снижения возможных негативных последствий напряженного карбоксиперитонеума.

Анализ результатов экспериментальных исследований по количественной морфологии висцеральной брюшины установил, что использование предложенной методики напряженного карбоксиперитонеума у подопытных животных I группы даже спустя 24 часа сопровождается уменьшением толщины брюшины до $25,43 \pm 1,49$ мкм, имеет место и уменьшение плотности расположения мезотелиоцитов до $6,01 \pm 0,34$ мкм (таблица 1), т.е. в условиях проведения длительного напряженного карбоксиперитонеума имеют место остаточные признаки десикации (просушки) висцеральной брюшины даже спустя сутки после использования.

Моделирование острой 12-часовой кишечной непроходимости в условиях спаечного процесса в брюшной полости характеризуется утолщением висцеральной брюшины до $47,69 \pm 2,84$ мкм, уменьшением плотности мезотелиоцитов до $7,86 \pm 0,31$ мкм при увеличении диаметра их ядер до $9,65 \pm 0,58$ мкм. Наиболее худшие результаты получены у подопытных животных II группы. Установлено, что ослабленная фоновым воспалительным процессом брюшина, в отличие от I группы, существенно теряет свои защитные свойства и характеризуется выраженным уменьшением толщины брюшины до $43,24 \pm 2,46$ мкм, плотность мезотелиоцитов и диаметр их ядер уменьшаются до $8,08 \pm 0,42$ мкм. Использование у животных III группы 4-компонентной

смеси выявило существенное уменьшение и ослабление агрессивных газового-компрессионных интраабдоминальных рефлексов, в целом как болевого, так и инвазивного характера.

Результаты проведенного исследования особенностей изменения параметров висцеральной брюшины послужили обоснованием к изучению динамики накопления токсических продуктов ПОЛ в зависимости от состояния организма и условий моделирования интраабдоминальной компрессии.

Анализ результатов в I группе животных показал, что имеет место увеличение концентрации разнофазных токсических продуктов липопероксидации подтверждаемое увеличением ДК - до $0,72 \pm 0,04$ у.е./мг липидов, ОДК - до $0,58 \pm 0,06$ у.е./мг липидов и ШО - до $1,37 \pm 0,11$ у.е./мг липидов (таблица 2).

В условиях 12-часовой ОСКН имеет место агрессивное по характеру увеличение концентрации токсических продуктов в висцеральной брюшине. Сравнительный анализ особенностей защитных перитонеальных механизмов между I и II группами выявил значительное ослабление компенсационных процессов в условиях перитонита, на что указывало увеличение концентрации ДК до $1,08 \pm 0,06$ у.е./мг липидов, ОДК - до $0,84 \pm 0,05$ у.е./мг липидов и ШО - до $2,06 \pm 0,14$ у.е./мг липидов.

Таблица 1. Показатели количественной морфологии висцеральной брюшины при моделировании интраабдоминальной компрессии карбоксиперитонеумом

Морфологические признаки	Контроль	12-часовая ОСКН	Группы животных		
			I	II	III
толщина брюшины (мкм)	$28,42 \pm 1,19$	$47,69 \pm 2,84$ p***	$25,43 \pm 1,49$ p*	$43,24 \pm 2,46$ p** p1*	$46,45 \pm 3,18$ p** p2*
плотность мезотелиоцитов (кл/мм)	$14,18 \pm 0,56$	$7,86 \pm 0,31$ p***	$13,06 \pm 1,11$ p*	$6,38 \pm 0,26$ p*** p1*	$7,06 \pm 0,39$ p*** p2*
средний диаметр ядер мезотелиоцитов (мкм)	$6,73 \pm 0,32$	$9,65 \pm 0,58$ p***	$6,01 \pm 0,34$ p*	$8,08 \pm 0,42$ p** p1*	$8,97 \pm 0,62$ p**

примечание: 1 - коэффициент достоверности $p^* < 0,05$; $p^{**} < 0,01$; $p^{***} < 0,01$. 2 - p - достоверность различия по отношению к контролю; p1 - достоверность различий во II и III группах по отношению к 12-часовой ОСКН; p2 - достоверность различий в III группе по отношению ко II группе

Таблица 2. Показатели активности липопероксидации висцеральной брюшины при использовании напряженного длительного карбоксиперитонеума

Показатели	Контроль	12 часовая ОСКН	Группы животных		
			I	II	III
ДК (у.е./мг липидов)	$0,61 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,06$ p***	$0,72 \pm 0,04$ p*	$1,08 \pm 0,06$ p*** p1*	$0,96 \pm 0,05$ p** p2*
ОДК (у.е./мг липидов)	$0,52 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,04$ p***	$0,58 \pm 0,06$ p*	$0,84 \pm 0,05$ p** p1*	$0,76 \pm 0,07$ p**
ШО (у.е./мг липидов)	$1,27 \pm 0,07$	$1,86 \pm 0,13$ p***	$1,37 \pm 0,11$	$2,06 \pm 0,14$ p** p1*	$1,92 \pm 0,15$ p** p2*

примечание: 1 - коэффициент достоверности $p^* < 0,05$; $p^{**} < 0,01$; $p^{***} < 0,01$. 2 - p - достоверность различий по отношению к контролю; p1 - достоверность различий во II и III группах по отношению к 12-часовой ОСКН; p2 - достоверность различий в III группе по отношению к II группе

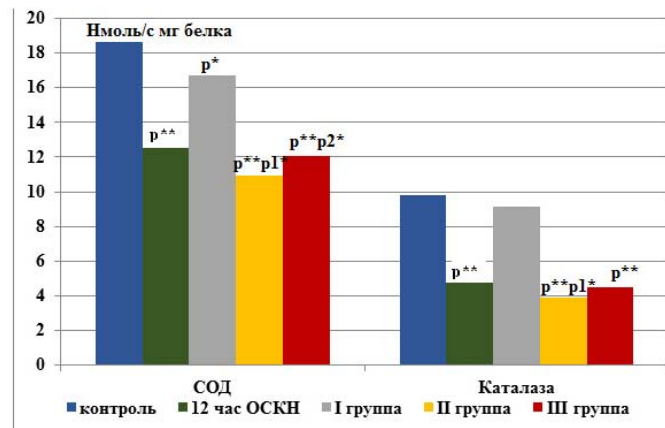


Рис. Показатели антиоксидантной ферментной системы в ткани висцеральной брюшины при моделировании интраабдоминальной компрессии карбоксиперитонеумом
примечание: 1 - коэффициент достоверности $p^* < 0,05$; $p^{**} < 0,01$; $p^{***} < 0,01$. 2. p - достоверность различий по отношению к контролю; $p1$ - достоверность различий во II и III группах по отношению к 12-часовой ОСКН; $p2$ - достоверность различий в III группе по отношению к II группе

Результаты исследования в III группе свидетельствуют, что 4-компонентная смесь обладает рядом защитных свойств, даже в условиях острого воспалительного процесса: в частности, в отличие от II группы, наблюдается значительное ослабление динамики реакций липидной перекисидации на всех фазах ПОЛ.

Для более полного представления о функциональном состоянии висцеральной брюшины исследованы некоторые показатели антиоксидантной системы. Результаты у животных I группы свидетельствуют о том, что интраабдоминальное использование длительного карбоксиперитонеума сопровождается пролонгированным эффектом даже спустя 24 часа, отмечается антиоксидантная ферментопатия: уменьшается концентрации СОД до $16,72 \pm 1,35$ нмоль/с мг белка и каталазы до $9,36 \pm 0,28$ нмоль/с мг белка (рис.). Кроме того, у животных II группы в условиях острого энтерогенного перитонита степень выраженности сдвигов со стороны супероксиддисмутазы и каталазы была более существенной, что нашло свое подтверждение в уменьшении концентрации СОД до $10,24 \pm 0,76$ нмоль/с мг белка и каталазы до $3,92 \pm 0,21$ нмоль/с мг белка, т.е. имеется усиление потребности в антиоксидантных защитных факторах.

В III группе, в сравнении со II, отмечалась более выраженная стабилизация некоторых ферментов антиоксидантной системы – концентрация СОД составила $12,08 \pm 1,16$ нмоль/с мг белка, а каталазы $4,48 \pm 0,36$ нмоль/с мг белка.

Таким образом, при использовании длительного напряженного карбоксиперитонеума у животных первой группы спустя 24 часа сохраняются признаки десикации (усыхания) висцеральной брюшины, имеет место повышение концентрации токсических продуктов

липоперекисидации и снижение СОД и каталазы в тканевых образцах. Моделирование острой кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса у животных второй группы, в отличие от первой, провоцировало существенное ослабление защитных свойств брюшины на воздействие карбоксиперитонеума. Интраабдоминальное использование 4-компонентной дисперсной смеси уменьшает агрессивность газовой компрессии интраабдоминальных рефлексов при использовании напряженного карбоксиперитонеума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990: 384.
2. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопрора нольных экстрактах крови. Вопросы мед. химии 1989; 1: 127-131.
3. Верболович В.П., Подгорная Л.М. Определение активности глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы на биохимическом анализаторе. Лаб. дело. 1987; 7-20.
4. Ещенко Е.Д. Выделение и очистка субклеточных и клеточных структур. Методы биохимических исследований. Д.: Изд-во Ленингр. ун-та 1982; 29-53.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения каталазы. Лаб. Дело 1988; 1: 16-19.
6. Мойн В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Лаб. дело 1986; 12: 724-727.
7. Li MZ, Lian L, Xiao LB, Wu WH, He YL, Song XM. Laparoscopic versus open adhesiolysis in patients with adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. Am J Surg. 2012; 5: 779-786.
8. O'Connor DB, Winter DC. The role of laparoscopy in the

management of acute small-bowel obstruction: a review of over 2,000 cases. *Surg Endosc.* 2012; 1: 12-17.

9. Schraufnagel D, Rajaei S, Millham FH. How many sunsets? Timing of surgery in adhesive small bowel obstruction: a study of the Nationwide Inpatient Sample. *J*

Trauma Acute Care Surg. 2013; 181-187.

10. Ten Broek RP, Kok-Krant N, Bakum EA, Bleichrodt RP, van Goor H. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 1: 12-25.

SUMMARY

PREVENTION OF PERITONEAL DESICCATION IN ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

Slonetsky B., Dovzhenko O., Verbitskiy I.,
Maksimenko M., Kocubenko V.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The research study was carried out on 30 white Wistar rats, which were divided into three groups. In the first group the effect of carboxyperitoneum on visceral peritoneum during a two hour period at a pressure of 9-10 mm Hg and after 20 minutes its further fractional replacement during 10 seconds was examined. In the second group, the study was carried out after modeling 12-hours acute adhesive intestinal obstruction. To the third group at the beginning was given a single injection of four component mixture (carboxyperitoneum gel carboxymethylcellulose novocaine and antibiotic) into the abdominal cavity. In the first group under the condition of tension carboxyperitoneum after a day of use there were signs of desiccations of visceral peritoneum. The

increase of lipid peroxidation products and decrease of antioxidant enzymes were also observed. In the second group of animals these processes were exacerbated by acute adhesive intestinal obstruction.

In the third group intraabdominal use of four component disperse mixture reduced the negative organic and functional changes in visceral peritoneum and improved its protective properties.

Keywords: carboxyperitoneum, visceral peritoneum, acute adhesive intestinal obstruction, four component mixture: carboxyperitoneum gel, carboxymethylcellulose, novocaine, antibiotic).

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА ДЕСИКАЦИИ БРЮШИНЫ ПРИ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Слонецкий Б.И., Довженко А.Д., Вербицкий И.В., Максименко М.В., Коцюбенко В.О.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Исследования выполнены на 30 белых крысах линии Вистар, которых разделили на три группы. В I группе исследовали влияние карбоксиперитонеума на висцеральную брюшину в течение 2 часов при давлении 9-10 мм рт. ст. с фракционной его заменой спустя 20 минут на протяжении 10 секунд. Во II группе исследования проводили после моделирования 12-часовой острой спаечной кишечной непроходимости. В III группе, в отличие от II, в брюшную полость однократно вводили 4-компонентную смесь (карбоксиперитонеум, гель карбоксиметилцелюлозы, новокаин, антибиотик).

У подопытных животных I группы в условиях проведения длительного напряженного карбоксиперитонеума отмечались признаки десикации висцеральной брюшины даже спустя сутки после его использования.

Наблюдалось также повышение концентрации продуктов липопероксидации и снижение активности ферментов антиоксидантной системы. Эти процессы существенно усугублялись у животных II группы на фоне острой спаечной кишечной непроходимости. Интраабдоминальное использование 4-компонентной дисперсной смеси в III группе способствовало уменьшению степени негативных органических и функциональных изменений висцеральной брюшины, улучшая ее защитно-адгезивные свойства.

Таким образом, использование длительного напряженного карбоксиперитонеума при выполнении малоинвазивного вмешательства требует внедрения новых способов оптимизации протекторных свойств висцеральной брюшины для предупреждения регионарных и системных осложнений.

რეზიუმე

პერიტონეუმის დესიკაცია და პრევენცია ნაწლავთა მწვავე შეხორცებითი გაუვალობის დროს

ბ. სლონეცკი, ა. დოვჟენკო, ი. ვერბიცკი, მ. მაკსიმენკო, ვ. კოცუბენკო

პ.ლ. შუპიკის სახ. ნაციონალური დიპლომშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევა ჩატარდა 30 თეთრი ვისტარის ჯიშის ვირთაგვაზე, რომლებიც დაიყო სამ ჯგუფად: პირველ ჯგუფში შესწავლილ იქნა კარბოქსიპერიტონეუმის მოქმედების ეფექტი ვისცერულ პერიტონეუმზე, 2-საათიანი ხანგრძლივობით წნევით 9-10 mm.Hg ფრაქციულად, შენაცვლებით 20 წუთის შემდეგ 10 წამით, მეორე ჯგუფში იგივე კვლევა ჩატარდა 12-საათიანი ექსპერიმენტული მწვავე გაუვალობის დროს. მესამე ჯგუფში ერთჯერადად მუცლის ღრუში შეყვანილი იყო 4-კომპონენტიანი ხსნარი (კარბო-

ქსიპერიტონეუმი, კარბოქსიცელულოზას გელი, ნოვოკაინი, ანტიბიოტიკი). პირველ ჯგუფში ხანგრძლივი დაჭიმული კარბოქსიპერიტონეუმის გამოყენების პირობებში ადგილი ჰქონდა ვისცერული პერიტონეუმის დესიკაციას, 24 საათის შემდეგაც. გამოვლინდა ლიპოპეროქსიდაციის პროდუქტების მატება და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის კლება; ეს პროცესი მკვეთრად იყო გამოხატული მეორე ჯგუფის ცხოველებში, ნაწლავთა მწვავე შეხორცებითი გაუვალობის ფონზე. მესამე ჯგუფის ცხოველებში ინტრააბდომინალურად 4-კომპონენტიანი ხსნარის გამოყენების შენდეგ შემცირდა პერიტონეუმში ფუნქციური და ორგანული დაზიანების ნიშნები, გააქტიურდა ანტიოქსიდაციური სისტემები.

ამრიგად, კარბოქსიპერიტონეუმის ხანგრძლივი ზემოქმედება ნაკლებინვაზიური ტექნოლოგიების პირობებში საჭიროებს ვისცერალური პერიტონეუმის დაცვის ახალი მეთოდების გამოყენებას მისი რეგიონალური და სისტემური გართულებების ადაპტაციურ-კომპენსატორული პრევენციის მიზნით.

TOTAL POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN DIFFERENT SPECIES OF APPLES GROWN IN GEORGIA

Gogia N., Gongadze M., Bukia Z., Esaiashvili M., Chkhikvishvili I.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia

There has been a growing appreciation and understanding of the link between fruit and vegetable consumption and improved health. Research has shown that biologically active components in plant-based foods, particularly phytochemicals, have important potential to modulate many processes in the development of diseases, including cancer, cardiovascular disease, diabetes, pulmonary disorders, Alzheimer's disease, and other degenerative disease states. Apples including juices and extracts have been included in health-related studies around the world due to their rich content of varied phytochemicals. The potential of phytochemicals to reduce disease risk and improve health has caught the attention of scientists, practitioners, and the lay public. Increasingly, research has moved toward studying compounds in individual foods to gain a greater understanding of their specific role(s) and the mechanisms involved in the prevention and reduction of disease in humans. A great deal of work has focused on dietary polyphenols, particularly the most abundant subclasses, including flavonoids

(60% of all polyphenols) and phenolic acids (30% of total polyphenols) [8]. Flavonoids are further divided into different classes based on molecular structure, several of which are present in significant quantities in apple polyphenols (AP), including flavanols, flavonols, and anthocyanidins as well as dihydrochalcones and hydroxycinnamic acids [1,22]. In general, AP is among the top 3 or 4 dietary sources of total phenolics consumed in America and worldwide [3,5,6]. Oxidative stress, known to play a role in the pathogenesis of most diseases, has been the focus of many new studies to determine the effectiveness of AP in an antioxidant capacity. Other disease-related processes that are reportedly influenced by AP include cell proliferation and tumor production, inflammatory responses, apoptosis, cell differentiation [12], platelet aggregation, lipid metabolism, cell adhesion molecule expression, and endothelial function, among others [4]. Polyphenolic compounds account for the color, flavor, taste, and metabolic activity of plant-based foods as well as the putative health

benefits to humans. The concentration of polyphenols is influenced by the plant variety as well as environmental factors, including geographic region, growing season, and storage [11]. The purpose of the present study is to provide an updated understanding and analysis of various apple sorts growing in Georgia by the compounds with a particular focus on their potential role(s) in disease risk and general human health.

Material and methods. *Plant materials.* The Various sorts (Kekhura, Banany, Golden, Starty, Chempion, Aidaridy, Brotsky, Achabety, Sinapy, Jonagold and Antonovka,) of apples were collected from different geographic region of Georgia and purchased from local Market (Tbilisi). The fresh apples were frozen at -20°C and stored until analysis.

Drugs and chemicals. 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) was purchased from Sigma-Aldrich USA. Folin-Ciocalteu reagent was obtained from Merck, Germany. All other chemicals used in the study were of analytical grade.

Extraction of the plant material. The frozen apples were peeled and cored. 5 g of apple peel and apple flesh were taken separately and were cut into several pieces and homogenized for 30 s in the 35ml DD water. For extraction these suspensions were left at room temperature for seven days in the dark.

Determination of total phenolic content. The total phenolic content of the apples peel and flesh extracts were determined by using Folin-Ciocalteu reagent following a slightly modified method of Folin-Denis [2]. Gallic acid was used as a reference standard for plotting calibration curve. A volume of 0.5 mL of the apple extracts or juices was mixed with 0,5 mL of the Folin-Ciocalteu reagent (diluted 1:10 with de-ionized water) and were neutralized with 1 mL of sodium carbonate solution (20%, w/v) and was added 8mL DD water. The reaction mixture was incubated at room temperature for 30 min with intermittent shaking for color development. The absorbance of the resulting blue color was measured at 725 nm using double beam UV-VIS spectrophotometer (UV Analyst-CT 8200). The total phenolic contents were determined from the linear equation of a standard curve prepared with gallic acid. The content of total phenolic compounds expressed as mg/g gallic acid equivalent (GAE) of dry extract.

Determination of antioxidant activity by DPPH- scavenging assay. The free radical scavenging activity of the apples peel and flesh extracts, also of the standard solution (ascorbic acid) were investigated using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging method as reported in the literature [2]. The assay mixture contained 2 mL of 1.0 mmol/L DPPH radical solution prepared in methanol and 1 mL of standard (in concentration 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$) or extract solutions. The solution was rapidly mixed and incubated in dark at room temperature for 20 min. The

decrease in absorbance of each solution was measured at 515 nm using UV/Vis spectrophotometer. Ascorbic acid, a well known antioxidant was used as positive control while DPPH radical solution with 1 mL ethanol was taken as blank. The percentage of radical scavenging (%) was calculated by the following formula:

$$\% \text{Free radical scavenging activity} = 100 \times \frac{[\text{Absorbance of control} - \text{Absorbance of sample}]}{\text{Absorbance of control}}$$

The results are expressed as mean \pm SEM. Student's t-test was used to analyze level of statistical significance between groups. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and their discussion. *Total phenolic content.* Total phenolic content of some apple varieties from Georgian provinces were measured by slightly modified method of Folin-Denis using Folin-Ciocalteu reagent. These data are described in the Table. The total phenolic content of peel and pulp extracts of all investigated kinds of apples are significantly different from each other ($p < 0.001$). As results of our investigations shows, the total phenol content significantly exceeds in the extracts of the Kekhuras peel and pulp ($p < 0.01$), than in other sorts of apples respectively. As is seen from our data phenols are not concentrated equally in peel and pulp of any sort of apples, phenolic contents are different except Kekhura, in some cases peel contains more polyphenols, in others the pulp. The content of total phenols in the Banany (5546.67 ± 8.82) and Antonivka (5483.33 ± 16.67) peel extracts very close to each other, however, there is a significant difference between them ($p = 0.0283$), just in the peel extract of Starty and Champion no significant differences ($p = 0.2302$). By content of total phenols no significant differences are in pulp extracts of Golden and Starty, also Chempion and Sinapy $p = 0.4818$ and $p = 0.3739$ respectively.

Antioxidant activity. In the present experiment, water extracts of 11 sorts of apples peel and pulp were evaluated for their free radical scavenging activity using the DPPH radical assay. Reduction of DPPH radicals can be observed by the decrease in absorbance at 515nm. Different apple peel and pulp extracts reduced DPPH radicals significantly. Values of percent free radical scavenging activity are shown in Fig. 1. As it shows figure, the peel extracts are characterized by higher antioxidative activity than pulp extracts. Higher scavenging activity characterize Kekhura, then Golden, Achabety and Antonovka peel extracts. The relative characteristics of inhibition of free radicals more than 35% for the peel extracts of these sorts - when these features for Sinapy, Chempion and Banany peel extracts are from 25% -up to 27% and for all others these characteristics are much lower 10-20%. As for the extract of the pulp ability to neutralize free radicals compared to the peel much lower in all varieties of apples and do not corresponds to them. For Kekhura and Golden pulp extracts these indices are highest and range from 22%-up to 28%, then followed Bananay and Antonovka $18.23 \pm 0.17\%$ and $16.02 \pm 0.29\%$ respectively and in all others lower then 10%.

Table. Total phenolic content ($\mu\text{g}/10\text{g}$) of 11 apple sorts peel and pulp extracts measured by using Folin-Ciocalteu reagent

Sample	Peel Mean \pm SEM	Flesh Mean \pm SEM
Brotsky	4165.67 \pm 11.05	3625.00 \pm 2.89
Aidaridy	3470.00 \pm 15.28	2935.67 \pm 2.96
Starty	4266.67 \pm 16.67	2740.00 \pm 5.77
Jonagold	3700.00 \pm 28.87	1366.67 \pm 4.41
Banany	5546.67 \pm 8.82	3976.67 \pm 14.53
Chempion	4233.33 \pm 16.67	1976.67 \pm 12.02
Sinapy	4361.67 \pm 7.26	1990.00 \pm 5.77
Antonovka	5483.33 \pm 16.67	3476.67 \pm 14.53
Achabety	4770.00 \pm 5.77	2361.67 \pm 7.26
Golden	2970.00 \pm 15.28	2745.00 \pm 2.89
Kekhura	6244.00 \pm 7.02	4131.67 \pm 15.90

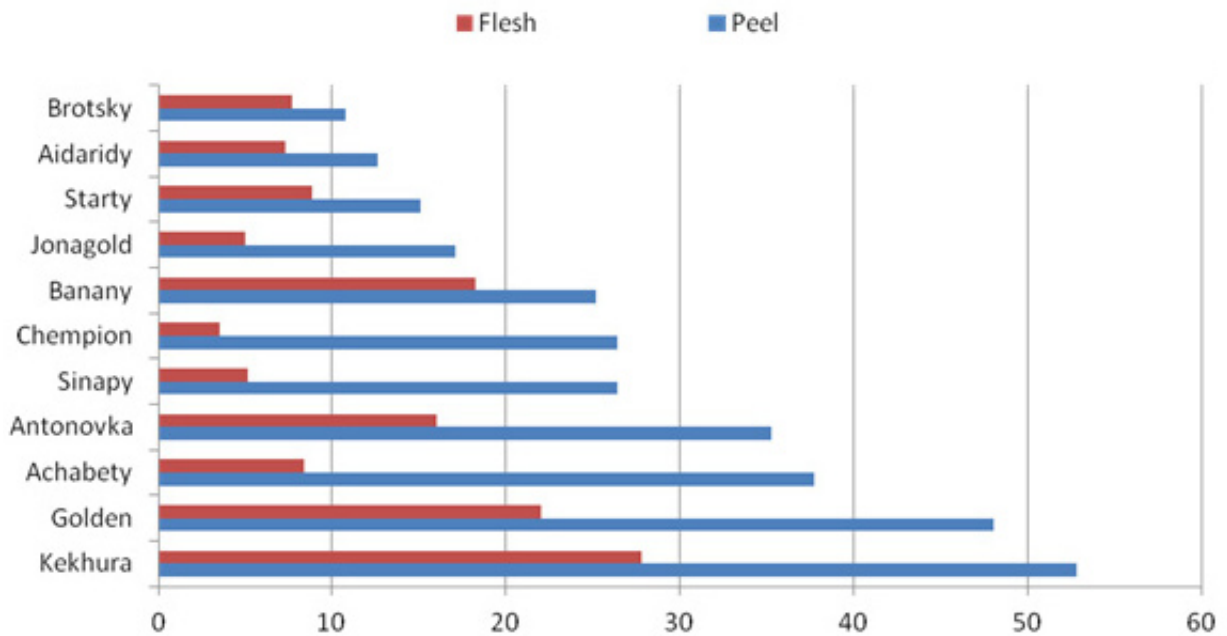


Fig. 1. The free radical scavenging activity in percentage of the apples peel and pulp extracts were investigated using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl

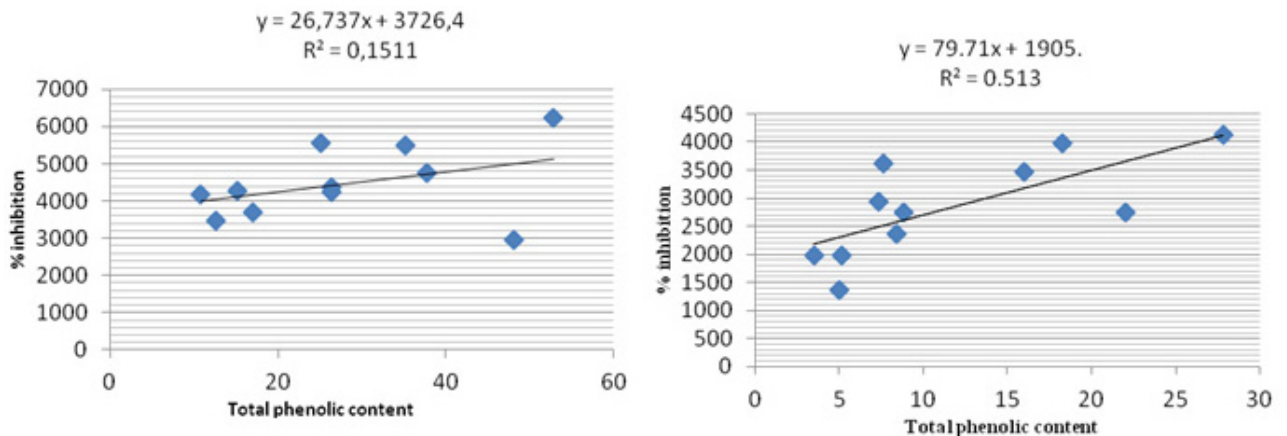


Fig. 2. Relationship between inhibition % of DPPH radical and total phenolic content ($\mu\text{g}/10\text{g}$) of 11 apple sorts' peel (left) and pulp (right) extracts

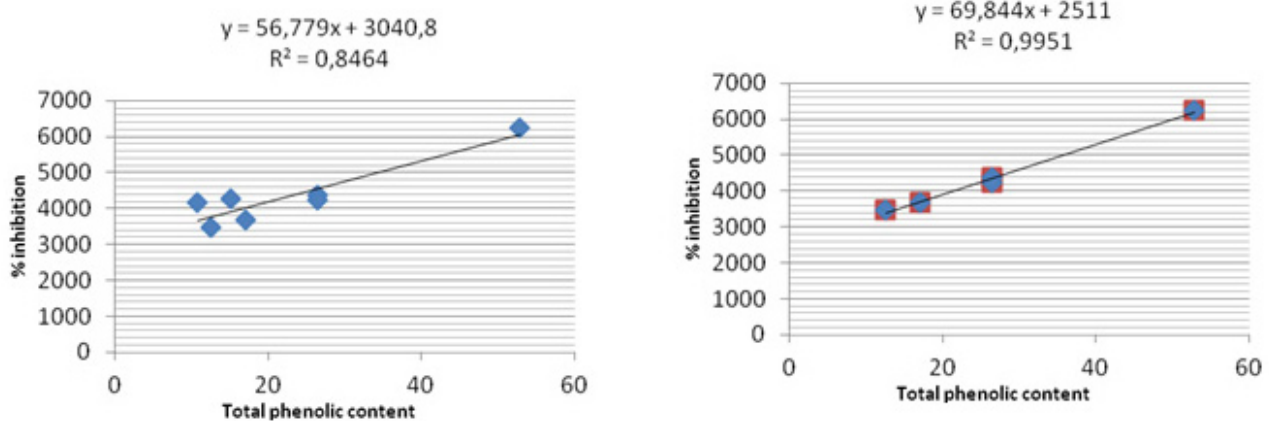


Fig. 3. Relationship between inhibition % of DPPH radical and total phenolic content ($\mu\text{g}/10\text{g}$) of peel extracts of some apples first excluded Golden, Banany, Achabety and Antonovka (left) and then Starly and Brotsky (right) too

Antioxidants are compounds that can prevent biological and chemical substances from radical-induced oxidation damage. Because radical oxidation of substrates occurs through a chain reaction involving three stages (i.e., initiation, propagation, and termination), antioxidants show their effects through various mechanisms [10]. Phenolic compounds are reported to possess both potent antidiabetic and free radical scavenging activity [9]. Therefore, in this study, we used method to evaluate the effect of extracts on initiation (DPPH radical inhibition) stage. The correlation between Scavenging effect % and total phenolic contents for 11 apples sorts peel and pulp extracts are show in Fig. 2. There is no correlation between % free radical scavenging activity and total phenolic content in peel extracts. After analysis of datas, we could find a nearly correlation ($R^2=0.846$) and good correlation ($R^2=0.995$) between Scavenging effect % and total phenolic contents for peel extracts of some apples first excluded Golden, Banany, Achabety and Antonovka and then Starly and Brotsky too (Fig. 3). Except the golden apple varieties, skin extracts of all the above mentioned apples are rich in phenolic compounds, but are characterized by low scavenging activity that may be caused by the following reasons: during extractions of apple skin and flesh, probably more pass those phenolic compounds that are easily oxidized and therefore lose their ability to neutralize radicals. With respect to golden peel extract here is contrary, has a high antioxidant activity and low phenols concentration, probably due to content of the other compounds with high antioxidant activity, such as Vitamin C and many other similar substances. [13]. In the pulp extract very low correlation between total phenolic content and antioxidant activity, is due to specificity of content different kinds of apple pulp. Low correlation between the total phenols and antioxidant activity in extracts of apple skin and pulp, can also be caused by the extraction method, since we performed the extraction with water, and not, for example,

methanol, which gives a much higher correlation as is known from the literature [14].

Summarizing our data, we can conclude that, in accordance with the benefit to human health, the most prominent varieties of apples Kekhura. It is rich with phenolic compounds, and also characterized by high scavenging activity. Also has good features Antonovka and Achabety. It should be noted that apple peel more helpful than the flesh, and therefore during consumption peeling of apples is unacceptable in terms of its usefulness.

REFERENCES

1. ი. ჩხიკვიშვილი ფლავონოიდები: ბიოქიმია, ქვეება და ჯანმრთელობა. თბ.: 2010.
2. Чхиквишвили И.Д., Гогия Н.Н., Корсантия Б.М. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности пищевых продуктов, богатых полифенолами Экспер. и клиническая медицина 2006; 7: 62.
3. Chun OK, Kim D-O, Smith N, Schroeder D, Han J, Lee C. Daily consumption of phenolics and total antioxidant capacity from fruits and vegetables in the American diet. J Sci Food Agric. 2005;85:1715–24.
4. D'Archivio M., Filesi C., Vari R. et al. Bioavailability of the Polyphenols: Status and Controversies Int. J. Mol. Sci. 2010; 11: 1321-1342.
5. Kocic B., Kitic D., Brankovic S. Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk: evidence from human population studies. J BUON. 2013; 18(1):34-43.
6. Lin J., Rexrode K.M. et al. J. Dietary Intakes of Flavonols and Flavones and Coronary Heart Disease in US Women. Epidemiol. 2007; 165(11): 1305-1313.
7. Linseisen J, Rohrmann S, Miller A, et al. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: Updated information from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2007;121:1103–14.

8. Ramos S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem.* 2007; 18: 427–42.
9. Samane S., Noël J., Charrouf Z., Amarouch H., Haddad P.S. Insulin-sensitizing and anti-proliferative effects of *Argania spinosa* seed extracts. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3: 317–327.
10. Somogy A., Rosta K., Pusztai P., Tulassay Z., Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiological Measurement* 2007; 28: 41–55.
11. Tsao R, Yang R, Xie S, Sockovie E, Khanizadeh S. Which polyphenolic compounds contribute to the total antioxidant activities of apple? *J Agric Food Chem.* 2005;53:4989–95.
12. Veeriah S, Hofmann T, Gleit M, Dietrich H, Will F, Schreier P, Knaup B, Pool-Zobel BL. Apple polyphenols and products formed in the gut differently inhibit survival of human cell lines derived from colon adenoma (LT97) and carcinoma (HT29). *J Agric Food Chem.* 2007;55:2892–900.
13. Wolfe K., Wu X., Liu R.H. Antioxidant activity of apple peels. *J Agric Food Chem.* 2003; 51(3):609-14.
14. Wojdyło A., Oszmiański J., Laskowski P. Polyphenolic compounds and antioxidant activity of new and old apple varieties. *J Agric Food Chem.* 2008; 56(15):6520-30.

SUMMARY

TOTAL POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN DIFFERENT SPECIES OF APPLES GROWN IN GEORGIA

Gogia N., Gongadze M., Bukia Z., Esaiaшvili M., Chkhikvishvili I.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia

Many studies have shown that biologically active components in plant-based foods, particularly phytochemicals, have important potential to modulate many processes in the development of diseases, including cancer, cardiovascular disease, diabetes, pulmonary disorders, Alzheimer's disease, and other degenerative diseases.

The aim of our study was to provide an updated understanding and analysis of various apple sorts growing in Georgia by the compounds with a particular focus on their potential role(s) in disease risk and general human health.

The Various sorts (Kekhura, Banany, Golden, Starty, Chempion, Aidaridy, Brotsky, Achabety, Sinapy, Jonagold and Antonovka,) of apples were investigated. The total phenolic content and antioxidant activity were

studied in peel and flesh extracts and were measured by slightly modified method of Folin-Denis using Folin-Ciocalteu reagent and - 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging method in those varieties of apples. Summarizing our data, we can conclude that, in accordance with the benefit to human health, the most prominent varieties of apples - Kekhura. It is rich with phenolic compounds, and also characterized by high scavenging activity. Also has good features Antonovka and Achabety.

It should be noted that apple peel more helpful than the flesh, and therefore during consumption peeling of apples is unacceptable in terms of its usefulness.

Keywords: apple, polyphenols, antioxidant activity, DPPH.

РЕЗЮМЕ

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ И СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ В РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЯБЛОК, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ

Гогия Н.Н., Гонгадзе М.Т., Букия З.М., Есаиашвили М.В., Чхиквишвили И.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, институт медицинской биотехнологии, Грузия

Целью исследования явилось изучить содержание полифенолов и антиоксидантную активность различных сортов яблок, произрастающих в Грузии.

Исследованы различные сорта яблок, в том числе Кехура, Банан, Голден, Старт, Чемпион, Аидарид, Броцкий, Ачабети, Синап, Джонаголд и Антоновка. Общее содержание фенолов и антиоксидантная активность изучались в экстрактах кожуры и мякоти яблок. Экстракты изучались модифицированным методом Фолина-Дениса с применением реагента Фолина-Чокальте и - 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила методом радикального поглощения.

Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют заключить, что сорт яблок Кехура наиболее полезен для здоровья человека, так как богат фенольными соединениями и обладает высокой антиоксидантной активностью. Среди других видов яблок полезными для здоровья человека являются Антоновка и Ачабети.

Необходимо отметить, что кожура яблок более полезна, чем мякоть, следовательно, авторы статьи рекомендуют употреблять яблоки неочищенными.

რეზიუმე

ანტიოქსიდაციური აქტივობა და პოლიფენოლების შემცველობა საქართველოში მოზარდი ვაშლის სხვადასხვა სახეობაში

ნ. გოგია, მ. გონგაძე, ზ. ბუკია, მ. ესაიაშვილი, ი. ჩხიკვიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

თანამედროვე მიდგომით, საკვები მცენარეების ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთებს შესწევთ პათოლოგიური პროცესების მოდულაციის უნარი რიგი დაავადების დროს (ონკოლოგიური, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, დიაბეტი, ფილტვის დაავადებები, ალცჰეიმერი და სხვა დეგენერაციული პროცესები). კვლევის მიზანი იყო განახლებული მონაცემების წარმოდგენა საქართველოში მზარდ ვაშლის სხვადასხვა ჯიშზე ისეთი ნაერთების ანალიზის საფუძველზე, რომლებიც ავლენენ მათ როლს დაავადების განვითარების

სას და მნიშვნელოვანია ადამიანის ჯანმრთელობისათვის.

გამოკვლევულ იქნა ვაშლის 11 სახეობა: კეხურა, ანტონოვკა, ბანანი, გოლდენი, ბროცკი, სინაფი, აჩაბეთი, ჩემპიონი, აიდარიდი, ჯონაგოლდი და სტარტი. საერთო პოლიფენოლების რაოდენობა და ანტიოქსიდანტური აქტივობა შესწავლილია ვაშლის კანისა და რბილობის ექსტრაქტებში ფოლინ-დენისის მოდიფიცირებული მეთოდით, ფოლინ-ჩოკალტეს რეაქტივის გამოყენებით და DPPH რადიკალის განეიტრალების მეთოდით.

დადგენილია, რომ ვაშლის შესწავლილი სახეობებიდან ადამიანის ჯანმრთელობისათვის სხვა ჯიშებზე მეტად სასარგებლოა კეხურა, ვინაიდან მდიდარია პოლიფენოლური ნაერთებით და ასახეობებს მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობა; ასევე, კარგი მახვენებლები აქვს ანტონოვკას და აჩაბეთის ჯიშის ვაშლებს. აღსანიშნავია, რომ ვაშლის კანი მეტ სასარგებლო ნაერთს შეიცავს. აქედან გამომდინარე, სტატიის ავტორები რეკომენდაციას უწევენ ვაშლის მიღებას კანის გაუცვლელად.

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОГЕСТЕРОНА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КЛЕТОК JURKAT

Гохелашвили А.М., Гогешашвили Н.В., Датунашвили И.Т., Бежиташвили Н.Д.,
Джаши Л.М., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Среди многочисленных патогенетических факторов, участвующих в развитии преэклампсии (гипоксия, иммунологические, гормональные неврологические, генетические факторы), значимая роль принадлежит иммунной системе, которая препятствует образованию фетоплацентарных антигенов и развитию ответной иммунологической реакции в материнском организме по отношению к плоду. Иммунные клетки регулируют инвазию спиральных артерий, апоптоз и пролиферацию цитотрофобластов [4], участвуя, тем самым, в развитии фетоплацентарного комплекса.

Во время беременности значимая роль в регуляции активности иммунной системы принадлежит стероидным гормонам. Среди них особое место принадлежит

прогестерону. Прогестерон участвует в подготовке матки к принятию оплодотворенной яйцеклетки, индуцирует дифференциацию и пролиферацию эндометрия, регулирует активность лимфоцитов. В поздние сроки физиологической беременности количество прогестерона в крови беременных в 6-10 раз превышает его содержание в крови небеременных женщин [12]. Считается, что недостаточность гормон-продуцирующей функции плаценты при преэклампсии, проявляющаяся в снижении уровня прогестерона в крови беременных, является одной из причин нарушения иммунного баланса и осложнения беременности [5].

Лейкемия-трансформированные человеческие Т-лимфоциты (клетки Jurkat) широко применяются

в научных исследованиях для изучения условий активации Т-клеток, что обычно определяется уровнем секреции ИЛ-2, участвующего в инициации пролиферации Т-лимфоцитов. Митоген-стимулированные клетки Jurkat способны производить в 100-300 раз большее количество ИЛ-2, чем человеческие лимфоциты. Поскольку выработанный клетками Jurkat ИЛ-2 сохраняет способность *in vitro* иницировать пролиферацию человеческих лимфоцитов, культура клеток Jurkat используется в исследованиях антигенной и эффекторной специфичности пролиферации человеческих Т-лимфоцитов. Клетки Jurkat используются для моделирования ответных реакций лимфоцитов как в условиях воспаления, так и в норме [6].

Целью исследования явилось определение влияния прогестерона на активность Т-лимфоцитов в модельной системе клеток Jurkat.

Материал и методы. Исследования проведены на культуре лейкомиа-трансформированных Т-клеток, т.н. Jurkat клетках (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Германия). Клетки размножали в биоактивной влажной среде, содержащей RPMI 1640 (GIBSO), инактивированную эмбриональную телячью сыворотку (Sigma), L-глутамин (4 мМ), пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100 ед/мл) при температуре 37°C и 5% CO₂. Эксперименты проводили при концентрации клеток Jurkat 0,3-0,6x10⁶ в 1 мл среды.

С целью активации клетки Jurkat (4x10⁵ клеток/мл) стимулировали посредством 50 мкг/мл фитогемагглютина А (РНА) при 37°C в течение 5 минут. Затем РНА удаляли центрифугированием, клетки отмывали 3 раза, добавлением RPMI-1640, ресуспендировали, переносили в ячейки (25000 клеток/ячейка) и культивировали в течение 24 часов отдельно или совместно с интактными клетками (прогестерон в дозе 0,07 мкг и 0,7 мкг и без него).

С целью установления влияния прогестерона на

$$\% \text{ апоптозные клетки} = \frac{(A550(\text{РНА стимулированные} + \text{интактные}) - A550(\text{РНА стимулированные}))}{A550(\text{интактные})} \times 100\% \quad (1)$$

В супернатанте клеток методом ELISA определяли содержание ИЛ-2 и ИЛ-10.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного пакета SPSS 11.0. Для анализа разницы значений в контроле и эксперименте использовали t-критерий Стьюдента; статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

интенсивность пролиферации Т-лимфоцитов в условиях организма, где одновременно присутствуют как интактные, так и активированные Т-лимфоциты в модельной системе клеток Jurkat определяли интенсивность апоптоза в смеси интактных и РНА-стимулированных клеток. Jurkat [Jurkat(40%)+ Jurkat(РНА)(60%)] в присутствии прогестерона в дозе 0,07 мкг и 0,7 мкг и без него. Для этого проводили инкубацию интактных, РНА-стимулированных и совместно инкубированных интактных и предварительно РНА-стимулированных клеток Jurkat в стандартных условиях в течение 24 часов. Жизнеспособность интактных и РНА-стимулированных клеток Jurkat, инкубированных по отдельности и совместно (в течение 24 часов) с помощью МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид) теста (Berridge MV, Herst PM and Tan AS. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnology Annual Review*, 11: 127-152 (2005), который дает информацию об активности митохондриальных дегидрогеназ и, соответственно, жизнеспособности клеток.

В основе МТТ теста лежит расщепление 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромида (МТТ) в имеющий голубую окраску формазан посредством митохондриальных дегидрогеназ. Исследуемые клетки после 24 часовой инкубации 2 раза промывались инкубационной средой с HEPES-буфером (НВМ: 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 5 мМ NaHCO₃, 1.1 мМ MgCl₂, 1.2 CaCl₂, 5.5 мМ глюкоза, и 20 мМ HEPES, pH 7.4) и инкубировались в течение 45 минут при температуре 37°C в НВМ содержащем МТТ (0.5 мкг/мл). После этого НВМ отделялось и продукт голубого формазана растворяли в 300 мкл 100% диметилсульфоксида (DMSO). Интенсивность поглощения для каждой серии клеток измерялась при длине волны 550 нм (A550).

Интенсивность апоптоза в клетках определялась посредством формулы [7]:

Результаты и их обсуждение. На диаграмме представлены данные интенсивности апоптоза инкубированных в различных условиях клеток Jurkat, рассчитанной по формуле 1. Как следует из диаграммы низкие дозы прогестерона (0,07 мкг) значительно не влияют на интенсивность апоптоза (процентное содержание клеток в состоянии апоптоза (%)) в совместно инкубированных интактных и РНА-стимулированных клетках Jurkat, однако высокая доза прогестерона (0,7 мкг) способствует значительному снижению интенсивности апоптоза (до 66%).

Таблица. Влияние прогестерона на интенсивность экспрессии IL-2 и IL-10 инкубированными в различных условиях клетками Jurkat

Клетки Jurkat	IL-2 пг/мл	IL-10 пг/мл	IL-2/IL-10
Jurkat	10,1±4,0	20,5±5,2	0,49
Jurkat+РНА	30,9±5,6*	12,0±3,0*	2,56
Jurkat+прогестерон (0,07 мл)	12,6±3,3	18,0±4,0	0,7
Jurkat+ прогестерон (0,7 мл)	6,0±2,3*	15,0±6,01	0,40
Jurkat+РНА+прогестерон (0,07 мл)	25,3±4,2*	12,6±3,4*	2,00
Jurkat+РНА+ прогестерон (0,7 мл)	17,8±5,1* **	11,6±4,8* **	1,53
Jurkat(40%)+Jurkat(РНА)(60%)	30,5±5,9*	18,8±3,1	1,62
Jurkat(40%)+Jurkat(РНА)(60%) +прогестерон (0,7 мл)	15,3±4,1* **	13,9±3,6*	1,1

* - статистически достоверные изменения по сравнению с интактными клетками Jurkat ($p < 0,01$);

** - статистически достоверные изменения по сравнению с РНА-стимулированными клетками Jurkat ($p < 0,01$)

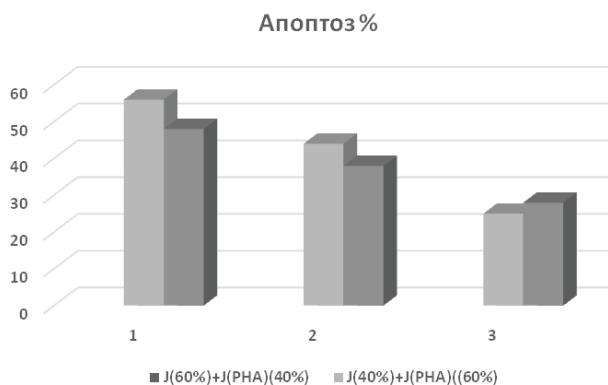


Диаграмма. Интенсивность апоптоза (%) совместно инкубированных интактных и РНА-стимулированных клеток Jurkat без (1) и в присутствии прогестерона в дозе 0,07 мкг (2) и 0,7 мкг (3)

В таблице представлены данные о влиянии прогестерона на интенсивность экспрессии IL-2 и IL-10 инкубированными в различных условиях клетками Jurkat. Как следует из таблицы, в РНА-стимулированных клетках значительно усиливается интенсивность экспрессии IL-2, интенсивность экспрессии IL-10 уменьшается. Прогестерон дозозависимо оказывает влияние на показатели иммунного баланса Th1/Th2 клеток (интенсивность экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов - IL-2 и IL-10). В интактных и РНА-стимулированных клетках Jurkat низкая доза прогестерона - 0,07 мкг не оказывает влияния, а его 10-кратная доза способствует статистически достоверному уменьшению интенсивности экспрессии IL-2 и интенсификации экспрессии IL-10. В случае совместной инкубации интактных и РНА-стимулированных клеток Jurkat прогестерон также способствует подавлению экспрессии IL-2 и интенсификации экспрессии IL-10.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об иммуномодуляторной активности прогестерона на Т-клетки: прогестерон не влияет на экспрессию цитокинов в интактных клетках Jurkat (Th1/Th2 баланс не меняется), однако подавляет цитотоксическую активность РНА-активированных клеток (соотношение IL-2/IL-10 уменьшается от 2,56 до 1,53).

Прогестерон регулирует дифференциацию Т-лимфоцитов посредством специфических рецепторов, расположенных на их поверхности. Исследователями показано, что прогестерон стимулирует дифференциацию Т-лимфоцитов в Th-2 клетки. В присутствии прогестерона баланс Th1/Th2 активированных Т-лимфоцитов изменяется в пользу CD4⁺ Th2 клеток, что обеспечивает интенсификацию экспрессии Th2 и подавление экспрессии Th1 цитокинов [1-3,8,10]. Активация мембранных рецепторов прогестерона на поверхности Т-лимфоцитов обеспечивает изменение профиля Th1/Th2 цитокинов в пользу Th2 цитокинов, способствуя нормальному течению беременности и опосредствуя протекторную активность прогестерона при абортах [9,11]. Таким образом, следует заключить, что ингибирующая активность высоких доз прогестерона на пролиферацию Т-лимфоцитов и секрецию Th1 цитокинов обеспечивает регуляцию баланса Th1/Th2 Т-лимфоцитов в организме беременных; недостаток этого гормона во время преэклампсии способствует нарушению указанного баланса в сторону цитотоксичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dosiou C, A E Hamilton, Y Pang, M T Overgaard, S Tulac, J Dong, P Thomas and L C Giudice. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by Progesterone. Journal of Endocrinology 2008; 196: 67-77.

2. Fan YP, Tang JJ, Lu H, Zhang YC, Ruan JL, Teng XM, Han YB. Progesterone induction keeps a balanced mitochondrial activity and a low ROS productivity in human sperm. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2013; 19(10):880-5.
3. Gamberucci A, Giunti R, Benedetti A. Progesterone inhibits capacitative Ca²⁺ entry in Jurkat T lymphocytes by a membrane delimited mechanism, independently of plasma membrane depolarization. *Cell Calcium*. 2004; 36(2):175-80.
4. Genbacev O, DiFederico E, McMaster M, Fisher SJ. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum Reprod*. 1999; 14 Suppl 2: 59-66.
5. Iqbal M, Audette MC, Petropoulos S, Gibb W, Matthews SG. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta* 2012; 33(3):137-42.
6. Mourdjeva M, Popova Z, Kyurkchiev D, Kontinopoulou K, Altankova I, Kehayov I, Kyurkchiev S. Progesterone-modulated phosphatidylserine externalization in apoptosis and activation of Jurkat cells. *Am J Reprod Immunol*. 2006; 56(4):249-574.
7. Martinez-Lorenzo M.J, Alava M.A., Anel A., Pineiro A., Naval J. Release of preformed Fas ligand in soluble form is the major factor for activation-induced death of Jurkat T cells *Immunology* 1996; 89: 511-517.
8. Piccinni MP Role of T-cell cytokines in decidua and in cumulus oophorus during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2007; 64(3):144-8.
9. Jenkins JK, Suwannaroj S, Elbourne KB, Ndebele K, McMurray RW. 17-beta-estradiol alters Jurkat lymphocyte cell cycling and induces apoptosis through suppression of Bcl-2 and cyclin A. *Int Immunopharmacol*. 2001; 1(11):1897-911.
10. Kon A, Yuan B, Hanazawa T, Kikuchi H, Sato M, Furutani R, Takagi N, Toyoda H. Contribution of membrane progesterone receptor α to the induction of progesterone-mediated apoptosis associated with mitochondrial membrane disruption and caspase cascade activation in Jurkat cell lines. *Oncol Rep*. 2013; 30(4):1965-70.
11. Lomsadze G., Gogebashvili N., Enukidze M., Machavariani M., Intskirveli N., Sanikidze T. Alteration in viability and proliferation activity of mitogen stimulated Jurkat cells. *GMN* 2011; 9: 50-55.
12. Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol*. 2002; 168(3):1087-94.

SUMMARY

STUDY OF IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF PROGESTERONE IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF JURKAT CELLS

Gokhelasvili A., Gogebashvili N., Datunashvili I., Bejitasvili N., Jashi L., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Progesterone plays important the role in the regulation of the immune system during pregnancy. We investigated the

influence of progesterone on the activity of T-lymphocytes in a model system of Jurkat cells.

Jurkat cells were stimulated with 50 μ g/ml of phytohemagglutinin A (PHA) at 37°C for 5 minutes. Then, PHA was removed by centrifugation, the cells were washed and cultured for 24 hours alone or with progesterone (added to the incubation medium of Jurkat cells at a concentration of 0.07 and 0.7 μ l). The effect of progesterone on the level of apoptosis and expression of cytokines in jointly incubated intact and PHA-stimulated Jurkat cells.

It was revealed that progesterone did not affect the intensity of apoptosis and cytokine expression in intact, but dose-dependently promotes intensification of apoptosis (to 88%) and inhibits the cytotoxic activity of jointly incubated intact and PHA-stimulated Jurkat cells (ratio of IL-2/IL-10 decreased from 2.56 to 1.53).

Keywords: progesterone, T-lymphocytes, Jurkat cells.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОГЕСТЕРОНА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КЛЕТОК JURKAT

Гохелашвили А.М., Гогешашвили Н.В., Датунашвили И.Т., Бежиташвили Н.Д., Джаши Л.М., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Учитывая значимую роль прогестерона в регуляции иммунного баланса и иммунной системы в течении беременности, исследование посвящено определению влияния прогестерона на активность Т-лимфоцитов в модельной системе клеток Jurkat.

Клетки Jurkat стимулировали посредством 50 μ г/мл РНА при температуре 37°C в течение 5 минут. Затем РНА удаляли центрифугированием, клетки отмывали и культивировали в течение 24 часов отдельно, или совместно с прогестероном, добавляемым в среду инкубации Jurkat клеток в концентрации 0,07 μ л и 0,7 μ л. Определяли влияние прогестерона на интенсивность апоптоза и экспрессию цитокинов в совместно инкубированных интактных и РНА-стимулированных клетках Jurkat.

Выявлено, что прогестерон не влияет на интенсивность апоптоза и экспрессию цитокинов в интактных, однако дозозависимо способствует значительной интенсификации апоптоза (до 88%) и подавляет цитотоксическую активность в совместно инкубированных интактных и РНА-стимулированных клетках Jurkat (отношение IL-2/IL-10 уменьшается от 2,56 до 1,53).

რეზიუმე

პროგესტერონის იმუნომოდულაციური აქტივობის შესწავლა Jurkat-უჯრედების ექსპერიმენტულ მოდელზე

ა. გოხელაშვილი, ნ. გოგებაშვილი, ი. დათუნაშვილი, ნ. ბეჟიტაშვილი, ლ. ჯაში, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია პროგესტერონის ეფექტი T-ლიმფოციტების ციტოტოქსიურობაზე in vitro Jurkat-უჯრედების მოდელურ სისტემაში.

Jurkat-უჯრედების სტიმულირება ხდება 50 მკ/მლ ფიტოჰემაგლიტინინის (PHA) საშუალებით 37°C ტემპერატურაზე 5 წუთის

განმავლობაში, შემდეგ PHA სცილდებოდა ცენტრიფუგირებით და ინკუბირდებოდა 24 საათის განმავლობაში პროგესტერონის გარეშე და პროგესტერონის დამატების პირობებში (0.07 და 0.7 მკ). განისაზღვრა პროგესტერონის მოქმედება აპოპტოზის ინტენსივობასა და ექსპრესიაზე ერთობლივად ინკუბირებულ ინტაქტურ და PHA-სტიმულირებულ Jurkat-უჯრედებში.

დადგენილია, რომ პროგესტერონი არ ახდენს ზემოქმედებას აპოპტოზის ინტენსივობის და ციტოკინების ექსპრესიის დონეზე ინტაქტურ Jurkat-უჯრედებში, მაგრამ დოზადამოკიდებულად ხელს უწყობს აპოპტოზის მნიშვნელოვან ინტენსიფიკაციას (88%) და ციტოტოქსიურ აქტივობას ერთობლივად ინკუბირებულ ინტაქტურ და PHA-სტიმულირებულ Jurkat-უჯრედებში (შეფარდება IL-2/IL-10 მცირდება 2.56-დან 1.53-მდე).

* * *