

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 2 (239) Февраль 2015

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (239) 2015

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, PubMed and 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, PubMed 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 და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

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

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета
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)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии
Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогешашвили,
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

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

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua,
Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze,
Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze,
Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti,
Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia,
Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th 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

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

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 десяти и не более двадцати 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. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. 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.

6. 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.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

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 10 pages and not exceed the limit of 20 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. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. 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.

6. 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).

7. 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.

8. 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).

9. 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.

10. 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.

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 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. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

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

6. 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, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

9. 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.

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

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:

Шкварковский И.В., Москалюк А.П., Гребенюк В.И., Якобчук С.А., Русак О.Б. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО СПОСОБА ПАХОВОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ	7
Языков А.В., Леонов В.В., Андриющенко В.В., Лукавенко И.М. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	11
Савченко И.Н., Гарбузова В.Ю РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА C-1562T ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ.....	18
Japaridze N., Margvelashvili V., Shengelia M., Chigladze T., Kalandazde M. PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH VITAMIN D-RESISTANT RICKETS.....	23
Gegenava Kh., Japaridze Sh., Kevanishvili Z., Lomidze L., Khechinashvili T. INFLUENCE OF SMOKING ON AUDIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEARING FUNCTION	27
Цередиани И.О. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ.....	31
Tsertsvadze T., Mitskevich N., Ghirdaladze D., Porakishvili N. ABERRANT EXPRESSION OF Fcγ-RECEPTORS AND TOLL LIKE RECEPTOR CD180 ON MONOCYTES FROM PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA.....	35
Чуб О.И., Бильченко А.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПЛАЗМИДНЫХ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ	39
Matoshvili Z., Petriashvili Sh., Archvadze A., Azaladze I. EARLY REPOLARIZATION AS A PREDICTOR OF PREMATURE VENTRICULAR BEATS	44
Emukhvari N., Tsetskhladze E., Khijakadze Kh., Mamatsashvili I., Napetvaridze R. STUDY OF CK-MB ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION	47
Табидзе Г.А., Кезели Т.Д., Цибадзе Т.А., Долидзе Н.М. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРА МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ (ОБЗОР)	51
Gamkrelidze M., Intskirveli N., Vardosanidze K., Chikhladze Kh., Goliadze L., Ratiani L. VASOPLEGIA IN SEPTIC SHOCK (REVIEW).....	56
Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Девдариани Х.Г., Алшынбекова Г.К., Дюсембаева А.Е. СОВРЕМЕННЫЕ ЗНАНИЯ О КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ КОРИ.....	63
Арвеладзе Г.А., Геладзе Н.М., Саникидзе Т.В., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З. ЗНАЧЕНИЕ РОЛИ ЛАКТАТ-АЦИДОЗА В РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА	69

Миндубаева Ф.А., Шукуров Ф.А., Салихова Е.Ю., Ниязова Ю.И., Рамазанов А.К. К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ УЧАЩИХСЯ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ	75
Matevossian E., Kordzaia D., Chkhaidze Z., Khodeli N., Partsakhashvili J., Khachiperadze Z., Doll D., Lobzhanidze G. ABDOMINAL ORGAN DONATION: SURGICAL ASPECTS AND RECOMMENDED PRACTICE GUIDELINES FOR CONTROLLED DONATION OF BRAIN-DEAD DONOR	81
Чантурия З.Т., Чумбуридзе Т.Б., Ериашвили В.М. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР)	89
Зедгинидзе А.Г., Намчевадзе Э.Н., Никурадзе Т.Д., Залинян Г.Г., Парсаданян Г.Г. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА	94
Dashniani M., Kruashvili L., Rusadze Kh., Mataradze S., Beselia G. EFFECTS OF IMMUNOTOXIC AND ELECTROLYTIC LESIONS OF MEDIAL SEPTAL AREA ON SPATIAL SHORT-TERM MEMORY IN RATS	98
Олешко А.Н., Корниенко В.В., Ткаченко Ю.А., Курганская В.А. МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕФЕКТОВ КОЖИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	103
Tsiklauri N., Nozadze I., Nebieridze M., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G. ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS MICROINJECTED INTO DORSAL HIPPOCAMPUS OF RATS IS DUE TO PHARMACOLOGICAL TOLERANCE	108

НАУКА

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО СПОСОБА ПАХОВОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

Шкварковский И.В., Москалюк А.П., Гребенюк В.И., Якобчук С.А., Русак О.Б.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Паховая грыжа наиболее распространена среди всех грыж передней брюшной стенки, составляя около 70% данной патологии [1,4,11]. Хирургическое вмешательство является единственным методом лечения паховых грыж. По частоте выполнения операция паховой герниопластики занимает третье место после аппендэктомии и холецистэктомии [1,4,11].

Большинство научных исследований по вопросам лечения паховых грыж посвящено уменьшению числа рецидивов; частота рецидива паховых грыж в отдаленном периоде после грыжесечения до недавнего времени была фактически единственным критерием оценки качества существующих способов оперативного лечения [3,6,7]. Оценивая отдаленные результаты, клиницисты редко обращают внимание на такие осложнения как травмирование сосудов и нервов семенного канатика, семявыносящего протока, втягивание их в послеоперационный рубец, что может послужить причиной атрофии яичка [3,6].

Применение аллотрансплантатов позволило уменьшить число рецидивов грыж до 3-14% [1,2,4,9]. Однако при любом виде аллопластики, несмотря на инертность синтетического материала, вокруг него развивается тканевая реакция с выраженным воспалительным компонентом, что служит причиной развития ряда специфических осложнений. Среди них – серомы, гематомы, ощущение инородного тела, синдром хронической паховой боли [7,9].

Кроме опасности рецидива, паховая аллогерниопластика имеет определенный процент других осложнений, в частности, снижение кровообращения в яичке, которое приводит к нарушению репродуктивной функции мужчин, особенно в молодом возрасте [1,3,5,11]. Это связано с тем, что большинство методик грыжесечения предусматривают манипуляции на семенном канатике и его дальнейший контакт с сетчатым имплантатом, а рубцовые сращения, которые образуются, ведут к снижению кровотока в венах и артериях яичка [6,7]. На сегодня исследователями установлено, что в 45-59% случаев паховая аллогерниопластика приводит к достоверному нарушению сперматогенной и гормональной функций яичка [3,6].

С одной стороны, при аллопластике снижается вероятность случайного втягивания семявыносящего

протока и нервов паховой области в швы или их сдавление лигатурами. С другой стороны – полипропилен, материал для аллопластики, который чаще всего применяется, вызывает выраженную воспалительную реакцию с вовлечением окружающих тканей семенного канатика [6,7]. На сегодня растет число сообщений о риске возникновения специфических осложнений вследствие контакта аллотрансплантата с семенным канатиком – гранулема семенного канатика описана как осложнение пластики без натяжения [7,9].

Целью исследования явилось изучить клиническую эффективность способа аллопластики паховых грыж, который исключает контакт импланта с семенным канатиком.

Материал и методы. На базе хирургического отделения №1 больницы скорой медицинской помощи г. Черновцы прооперирован 61 больной с применением предложенной методики [8] (основная группа). Контрольную группу составили 63 больных, которым пластика паховой грыжи выполнена методом *I.L. Lichtenstein*. Все больные – мужчины в возрасте от 19 до 61 года (средний возраст – $41,5 \pm 15,71$ лет). Продолжительность гриженосительства от 2 до 72 месяцев (в среднем – $18,7 \pm 6,42$ месяцев). Согласно классификации *Gilbert-Rutkow-Robbins*, паховые грыжи II типа диагностированы у 41 больного, III типа – у 39 больных, IV – у 17 больных, V – у 13 больных, VI – у 8 больных, VIII типа – у 6 больных. Больные прооперированы под местной инфильтрационной анестезией 0,25% раствором новокаина. Группы были сопоставимы по возрасту больных и типу паховых грыж. В качестве аллотрансплантата в обеих группах применяли полипропиленовые сетки фирмы «Ethicon» (Johnson & Johnson, США).

Предложенный способ предусматривает классический доступ к паховому каналу. После обработки грыжевого мешка рассекали поперечную фасцию от внутреннего отверстия пахового канала к внешнему краю влагалища прямой мышцы живота. Семенной канатик после мобилизации располагали в предбрюшинном пространстве, а края поперечной фасции сшивали непрерывным швом с ликвидацией внутреннего отверстия пахового канала. Формировали новое место выхода семенного канатика возле латерального края влагалища прямой

мышцы живота. Выполняли пластику грыжевого дефекта с помощью сетчатого импланта, по верхнему краю которого формировали соответствующее его диаметру отверстие для семенного канатика. Сетчатый имплант располагали на поперечной фасции, подводя верхний край под поперечную мышцу живота. Фиксацию начинали с пришивания нижнего края импланта узловыми швами к паховой связке и лонному бугорку. Латеральный и верхний края сетки фиксировали с помощью П-образных швов с интервалом 1,5 см, которые проводили через апоневроз внешней косой мышцы живота, внутреннюю косую и поперечную мышцы живота и завязывали на внешней поверхности апоневроза внешней косой мышцы живота. Медиальный край импланта фиксировали к задней поверхности влагалища прямой мышцы живота, располагая семенной канатик в сформированном отверстии. Разрез сетки дополнительно укрепляли отдельными узловыми швами. Сшивали края апоневроза внешней косой мышцы живота.

В послеоперационном периоде исследовали сроки восстановления базовой активности и трудоспособности, интенсивность болевого синдрома, наличие специфических осложнений, продолжительность послеоперационного койко-дня, возникновение рецидива грыжи. С целью оценки нарушения репродуктивной функции изучали состояние кровообращения по яичковым артериям, объем яичка и уровень половых гормонов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». При этом выполнялось вычисление средних величин (M), их ошибки (m), различие в показателях считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Срок восстановления базовой активности и трудоспособности в контрольной группе составил $4,4 \pm 0,48$ и $26,2 \pm 1,38$ суток, соответственно. Данные показатели были сравнительно низкими в основной группе ($3,1 \pm 0,43$, $p < 0,05$ и $22,2 \pm 1,24$, $p < 0,05$ суток, соответственно).

Показатель продолжительности послеоперационного болевого синдрома в основной группе составил $27,4 \pm 2,18$ часов, что меньше аналогичного показателя контрольной группы – $34,5 \pm 2,86$ часов ($p < 0,05$). Интенсивность болевого синдрома по Numerical Rating Scale [10] была достоверно меньше в основной группе – $3,1 \pm 0,32$ балла в сравнении с контрольной – $4,6 \pm 0,66$ ($p < 0,05$).

Среди осложнений послеоперационного периода в контрольной группе больных отмечены серомы в 6 (9,54%) случаях, в 4 (6,36%) – гематомы, в 9 (14,31%) случаях – инфильтрат послеоперационной раны. Данные осложнения не нуждались в дополнительной хирургической

коррекции. У 7 (11,13%) больных выявлена парестезия. Ощущение инородного тела отмечали 9 (14,31%) больных данной группы, 5 (7,95%) – возникновение синдрома хронической паховой боли, что, на наш взгляд, обусловлено травматизацией нервов вследствие контакта семенного канатика с сетчатым имплантом. Рецидив грыжи возник у 3 (4,77%) больных.

Из осложнений у больных основной группы выявлен инфильтрат послеоперационной раны у 4 (6,56%), что было связано с наличием пахово-мошоночных грыж больших размеров и усложнило выделение грыжевого мешка из структур семенного канатика. Данные осложнения не нуждались в дополнительном хирургическом вмешательстве. Рецидива грыжи и синдрома хронической паховой боли у больных основной группы не выявлено. Показатель послеоперационных койко-дней ($p < 0,05$) в основной группе был меньше, составляя $2,9 \pm 0,76$ суток против $5,4 \pm 0,98$ суток в контрольной группе.

Допплерографическое исследование кровообращения по яичковым артериям до операции показало, что в сравнении со здоровой стороной сохраненный кровоток имел место у 41 (65,19%) больного основной группы и у 40 (65,6%) – в группе контроля; наличие паховой грыжи ухудшало артериальное кровоснабжение яичка с увеличением продолжительности гриженосительства, особенно у больных с продолжительностью гриженосительства более 36 месяцев. В основной группе спустя 3 месяца после операции сохраненный кровоток выявлен у 51 (83,64%) больного; в группе контроля – у 39 (62,01%). Такую разницу следует объяснить втягиванием семенного канатика в соединительнотканый рубец, который формируется вокруг сетчатого импланта у больных контрольной группы.

До операции объем яичка на пораженной стороне был достоверно меньше у больных обеих групп, составляя $18,5 \pm 0,36$ см³ ($p < 0,05$) в контрольной и $18,2 \pm 0,29$ см³ ($p < 0,05$) – в основной группе. Данный показатель на здоровой стороне составил $21,6 \pm 0,44$ см³ и $21,4 \pm 0,41$ см³ соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о негативном влиянии паховой грыжи на состояние яичка. В послеоперационном периоде объем яичка на здоровой стороне не менялся. На 10 сутки после операции объем яичка на оперированной стороне увеличивался у больных обеих групп и составил $24,9 \pm 0,36$ см³ в контрольной и $25,1 \pm 0,38$ см³ – в основной группе, что следует объяснить отеком тканей яичка вследствие операционной травмы. 3 месяца спустя после операции объем яичка у больных контрольной группы составил $18,4 \pm 0,28$ см³. Полученные результаты свидетельствуют об ишемии яичка у больных данной группы в послеоперационном периоде, что можно объяснить втягиванием семенного канатика в послеоперационный рубец и ухудшением кровотока. Данный показатель

возвращался к норме и был достоверно высоким у лиц основной группы, составляя $20,8 \pm 0,38 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о сохранении кровообращения у больных этой группы в послеоперационном периоде.

Для исследования гормонального фона изучали уровень общего тестостерона (ОТ), секс-связывающего белка (ССБ) и индекс свободного тестостерона (ИСТ). До операции уровень ОТ составил $14,7 \pm 0,28$ нмоль/л у больных контрольной группы и $15,1 \pm 0,16$ нмоль/л – основной группы. Уровень ССБ до операции был $23,5 \pm 0,31$ нмоль/л у больных контрольной и $23,1 \pm 0,44$ нмоль/л – основной группы. ИСТ составил $62,7 \pm 3,42\%$ и $65,5 \pm 4,16\%$ у больных контрольной и основной групп, соответственно. 6 месяцев спустя после операции показатель ОТ был достоверно низким у больных контрольной группы, составляя $16,3 \pm 0,21$ нмоль/л против $20,1 \pm 0,19$ нмоль/л основной группы ($p < 0,05$). 6 месяцев спустя после операции уровень ССБ достоверно не отличался у пациентов обеих групп, составил $25,4 \pm 0,36$ нмоль/л в контрольной и $24,4 \pm 0,38$ – в основной группе ($p > 0,05$). ИСТ, который является более четким показателем нарушения гормонального фона у мужчин, был достоверно выше у лиц основной группы – $82,5 \pm 5,17\%$ против $64,3 \pm 4,18\%$ у больных контрольной группы ($p < 0,001$).

Выводы. Предупреждение контакта полимерного имплантата с элементами семенного канатика уменьшает влияние воспалительной реакции на структуры пахового канала и репродуктивные органы, что приводит к уменьшению болевого синдрома, ускоряет социальную и трудовую реабилитацию пациентов, положительно влияет на кровообращение в яичке и гормональный фон мужчин в послеоперационном периоде. Предложенный способ предотвращает развитие рецидива грыж за счет ликвидации глубокого кольца пахового канала как одного из самых слабых мест передней брюшной стенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А. Эволюция методов хирургического лечения паховых грыж. Вестник хирургии 2010; 169(5): 109-113.
2. Ахмед М.М. Хирургическое лечение больных с паховой грыжей. Хирургія України 2012; 2: 99-107.
3. Бабій І.В. Якість життя у хворих після хірургічного лікування пахвинної грижі. Вісник Вінницького національного медичного університету 2014; 1: 90-93.
4. Белянский Л.С., Тодуров И.М. Интерпретация рекомендаций Европейской ассоциации герниологов по проблемам лечения паховой грыжи. Клінічна хірургія 2010; 3: 5-9.
5. Воронський О.О. Результати хірургічного лікування пахвинної грижі у хворих різного віку. Клінічна хірургія 2014;– 3: 25-27.
6. Крышень В.П., Кудрявцев А.В., Мушнин В.А. и др. Сравнительная характеристика различных методов герниоаллопластики по поводу паховых грыж. Клінічна хірургія 2010; 3: 24-26.

7. Тутченко М.І., Піотрович С.М., Васильчук О.В., Ключко І.В. Вплив виду та способу імплантації сітчастого протеза при алопластиці пахових гриж на перебіг післяопераційного періоду. Український Журнал Хірургії 2011; 4: 48-51.

8. Шкварковський І.В., Москалюк О.П., Колотило О.Б. Спосіб фіксації сітчастого імплантату при хірургічному лікуванні пахвинних гриж. Патент України на корисну модель № 81728, опублікований 10.07.2013, Бюл №13.

9. Aytac E., Demiryas S., Mizrakli T. et al. Assessment of postoperative outcomes after laparoscopic total extraperitoneal versus Lichtenstein repair for inguinal hernia. Hernia 2010; 14 (1): 35.

10. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. Assessment of pain. Brit. J. of Anaesthesia 2008; 101(1): 17-24.

11. Simons M.P., Aufenacker T., Bay-Nielsen M. et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Hernia 2009; 13: 343-403.

SUMMARY

CLINICAL USE OF A NEW METHOD OF INGUINAL HERNIA REPAIR

Shkvarkovskiy I., Moskaliuk O., Grebeniuk V., Yakobchuk S., Rusak O.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Surgery is the only treatment for inguinal hernias. The use of allografts has reduced the number recurrences of hernias to 3-14%. However, in any form of alloplasty around implantat develops tissue reaction that causes a number of specific complications. At present, researchers found that in 45-59% of cases of inguinal allogenioplasty leads to a significant disruption of spermatogenic and hormonal functions of the testicle.

On the basis of the Surgical Department № 1 (Chernivtsi Emergency Hospital) 61 patients (main group) underwent surgery according to the proposed method (patent of Ukraine for useful model № 81728). The control group included 63 male patients from 19 to 61 years old who underwent inguinal hernia repair by I.L. Lichtenstein.

Postoperative recovery periods examined basal activity and disability, pain intensity, the presence of specific complications, length of postoperative hospital stay days, recurrences of hernias. In order to assess reproductive disorders studied the state of blood circulation to the testicular arteries, testicular volume and the level of sex hormones.

The prevention of polymeric implant to contact with the components of the spermatic cord reduces the inflammatory response to the structure of the inguinal canal, and

the reproductive organs, which leads to a reduction of pain. Also accelerated social and labor rehabilitation of patients, blood circulation is preserved in the testicle and male hormones in the postoperative period. The proposed method prevents the development of recurrences of hernias through the elimination of the deep inguinal ring as one of the weaknesses of the anterior abdominal wall.

Keywords: inguinal hernia, implant, spermatic cord.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО СПОСОБА ПАХОВОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

**Шкварковский И.В., Москалюк А.П.,
Гребенюк В.И., Якобчук С.А., Русак О.Б.**

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Хирургическое вмешательство по сей день является единственным методом лечения паховых грыж. Применение аллотрансплантатов позволило уменьшить число рецидивов грыж до 3-14%. Однако при любом виде аллопластики вокруг импланта развивается тканевая реакция, являясь причиной ряда специфических осложнений. На сегодня исследователями установлено, что в 45-59% случаев паховая аллогерниопластика приводит к достоверному нарушению сперматогенной и гормональной функций яичка.

На базе хирургического отделения № 1 больницы скорой медицинской помощи г. Черновцы прооперирован 61 больной (основная группа) по предложенной методике (патент Украины на полезную модель № 81728). Контрольную группу составили 63 больных, которым выполнена пластика паховой грыжи методом *I.L. Lichtenstein*. Возраст больных 19-61 г.

В послеоперационном периоде исследовали сроки восстановления базовой активности и трудоспособности, интенсивность болевого синдрома, наличие специфических осложнений, продолжительность послеоперационных койко-дней, случаи возникновения рецидива грыжи. С целью оценки репродуктивной функции изучено состояние кровообращения по яичковым артериям, объем яичка и уровень половых гормонов.

Предупреждение контакта полимерного импланта с элементами семенного канатика уменьшает влияние воспалительной реакции на структуры пахового канала и репродуктивные органы, что приводит к уменьшению болевого синдрома, ускорению социальной и трудовой

реабилитации пациентов, сохранению кровообращения в яичке и гормонального фона у мужчин в послеоперационном периоде. Предложенный способ предотвращает развитие рецидива грыжи за счет ликвидации глубокого кольца пахового канала как одного из самых слабых мест передней брюшной стенки.

რეზიუმე

საზარდულის ჰერნიოპლასტიკის ახალი საშუალების კლინიკური გამოყენება

ი. შკვარკოვსკი, ა. მოსკალიუკი, ვ. გრებენიუკი,
ს. იაკობჩუკი, ო. რუსაკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

სადღეისოდ კვლევებით დადასტურებულია, რომ შემთხვევათა 45-59%-ში საზარდულის ალოპლასტიკა იწვევს სპერმატოგენული ფუნქციის და სათესლეს ჰორმონული ფუნქციის სარწმუნო დარღვევას.

ქ. ჩერნოვცის სასწრაფო სამედიცინო დახმარების №1 საავადმყოფოს ქირურგიული განყოფილების ბაზაზე 61 ავადმყოფს (ძირითადი ჯგუფი) ჩატარდა ოპერაცია შეთავაზებული მეთოდით (პატ. სასარგებლო მოდელზე № 81728, უკრაინა). საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 63 ავადმყოფმა, რომელთაც საზარდულის თიაქარის პლასტიკა ჩატარდა *I.L.Lichtenstein*-ის მეთოდით. ყველა ავადმყოფის ასაკი იყო 19 – 61 წელი.

ოპერაციის შემდგომ პერიოდში შეისწავლებოდა საბაზო აქტივობისა და შრომისუნარიანობის აღდგენის ვადები, ტკივილის სინდრომის ინტენსიურობა, სპეციფიკური გართულებების არსებობა, ოპერაციის შემდგომი საწოლ-დღეების ხანგრძლივობა, თიაქარის რეციდივის განვითარება. რეპროდუქციული ფუნქციის შეფასების მიზნით შესწავლილია სისხლის მიმოქცევის მდგომარეობა სათესლეს არტერიაში და სასქესო ჰორმონების მაჩვენებლები.

საზარდულის თიაქარის ქირურგიული მკურნალობის შეთავაზებული მეთოდი ამცირებს საზარდულის თიაქარის რეციდივის განვითარების მაჩვენებელს მუცლის წინა კედლის ერთ-ერთი სუსტი ადგილის - საზარდულის არხის ღრმა რგოლის ლიკვიდაციის ხარჯზე; ასევე, ჩქარდება პაციენტების სოციალური და შრომითი რეაბილიტაცია; პოსტოპერაციულ პერიოდში შენარჩუნებულია სისხლის მიმოქცევა სათესლეში და მამაკაცების ჰორმონული ფონი.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Языков А.В., Леонов В.В., Андрищенко В.В., Лукавенко И.М.

Сумский государственный университет, Медицинский институт,
кафедра хирургии с детской хирургией и курсом урологии, Украина

В Украине секторальная резекция (СР) молочной железы является стандартом хирургического лечения доброкачественных новообразований молочных желез (ДЗМЖ). Сущность операции сводится к иссечению в радиальном направлении лоскута кожи, подкожной клетчатки, ткани молочной железы (МЖ) вместе с новообразованием до фасции большой грудной мышцы. Указанная методика хирургического вмешательства зарекомендовала себя как надежный и радикальный способ лечения ДЗМЖ. Однако, эстетические последствия операции часто неудовлетворительны, что связано с возникновением косметических дефектов МЖ, таких как видимые грубые рубцы и деформация груди. Вышеизложенное часто приводит к психологическим расстройствам [6,7].

Необходимость индивидуального подхода к хирургическому лечению указанной патологии не вызывает сомнений и диктует необходимость минимизации травмы у молодых и выполнение более широкой резекции МЖ у женщин старшего возраста [9].

Комплекс мероприятий, направленных на улучшение не только физической, но и психической составляющей самочувствия является целью каждого оперативного вмешательства на молочной железе. Качество жизни является показателем эффективности хирургического вмешательства [17].

На сегодня имеется множество публикаций по определению качества жизни у пациенток после реконструктивно-восстановительных, онкопластических операций, редукционной и аугментационной маммопластики [18,19,21]. Однако влияние операций при ДЗМЖ на состояние здоровья и эстетический вид груди изучены недостаточно.

Целью исследования явилась сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

Материал и методы. В исследовании проанализированы результаты хирургического лечения 151 пациентки с ДЗМЖ в возрасте от 17 до 63 лет за период 2008-2013 гг., которые проходили лечение в Сумском областном клиническом онкологическом диспансере и хирургической клинике «Силмед».

Пациентки в зависимости от метода хирургического лечения были разделены на 2 группы. Группу сравнения составили 45 женщин, перенесших секторальную резекцию МЖ. Основную группу составили 106 женщин, которым выполнены операции по разработанной авторским методикам [1,3,4]. Обе группы были сопоставимы по возрасту ($35,8 \pm 2,0$ и $36,6 \pm 3,3$ года для основной и сравнительной групп) и нозологической форме заболевания, $p > 0,05$ (таблица 1).

У 80 (52,9%) пациенток из 151 патологический процесс находился в верхних отделах МЖ. Тотальное поражение паренхимы молочной железы наблюдалось только у 15 (14,1%) пациенток основной группы, для других локализаций частота распределения среди больных обеих групп не имела значимых различий, $p > 0,05$. Женщины группы сравнения имели преимущественно одностороннее поражение МЖ - 44 (97,8%). Среди пациенток основной группы 24 (22,7%) имели новообразования обеих МЖ.

Комплекс диагностических мероприятий включал осмотр, ультразвуковое исследование МЖ с регионарными лимфатическими узлами, маммографию для женщин старше 40 лет, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с цитологическим и трепан биопсию с гистологическим исследованием образцов.

Всем 45 пациенткам группы сравнения выполнена классическая секторальная резекция. Пациенткам основной группы выполнены операции с учетом возраста и нозологической формы доброкачественного

Таблица 1. Распределение по нозологическим формам ДЗМЖ

Нозологическая форма ДЗМЖ	Основная группа (n=106)		Группа сравнения (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
фиброаденома МЖ	60	56,7	25	55,5
фиброзно-кистозная мастопатия с внутрипротоковыми папилломами	43	40,5	18	40,0
другие ДЗМЖ	3	2,8	2	4,5

заболевания. Молодым пациенткам с фиброаденомами МЖ, которые еще не рожали, выполнены малоинвазивные операции по Андриющенко В.В., Языков А.В., Лукавенко И.М. – патент Украины № 84896 [4]. Такое хирургическое лечение выполнено 46 женщинам под местной анестезией с трансареолярного доступа, используя инструмент для фиксации мягких тканей, разработанный Андриющенко В.В., Языковым А.В., Лукавенко И.М. патент Украины № 83923 [2].

Пациенткам старше 35 лет с фиброаденомами, а также при очаговой кистозной трансформации выполняли резекцию ткани молочной железы с циркумареолярной мастопексией. Данная методика применялась и при поражении протоковой системы МЖ (Андриющенко В.В., Языков А.В., Лукавенко И.М. патент Украины № 83922) [1]. Подобные операции выполнены 41 больной под местным обезболиванием. Удаляли исключительно пораженный участок железистой ткани, при этом жировую ткань старались не травмировать. Операция заканчивалась моно- или билатеральной мастопексией.

Восьми женщинам с распространением патологического процесса в объеме до двух квадрантов в сочетании с большим размером груди и птозом II-III стадии были выполнены оперативные вмешательства по типу редукционной маммопластики Mc Kisson и L. Benelli [14,20]. У 11 пациенток с тотальным поликистозным поражением МЖ выполнена подкожная моно- и билатеральная мастэктомия с одномоментной реконструкцией МЖ силиконовыми имплантатами по разработанной Андриющенко В.В., Языковым А.В., Лукавенко И.М. методике, патент Украины № 83954 [3].

Оценку качества жизни проводили с помощью опросников SF-36v2 (The Short Form Medical Study) и удовлетворенности состоянием молочных желез BEQ (Breast Evaluation Questionnaire). Анкетирование проводилось до операции, 3 и 12 месяцев спустя после хирургического вмешательства. Сроки проведения анкетирования учитывали период формирования рубцов и рассасывания шовного материала [5]. Обработку данных анкет SF-36v2 проводили посредством интернет-ресурса, который разработан Quality Metric Incorporated с использованием нормированной балльной оценки. Обработку результатов опросника BEQ проводили согласно рекомендованного авторами стандартного подсчета для 5 - балльной шкалы Likert с формированием трех выходных критериев оценки - удовлетворение свойствами груди, уровень самооценки и восприятие внешнего вида окружающими. Для каждого параметра подсчитывали средний балл, т.е. среднее арифметическое суммы баллов, полученных в результате ответов [13].

Статистическую обработку данных проводили при помощи лицензионных программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS Statistics 20. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Непосредственные результаты лечения оценивали по характеру и частоте возникновения осложнений. Суммарный процент осложнений у пациенток группы сравнения составил 44,4% (20 из 45 больных). Среди них у 9 (20%) наблюдали лимфорею продолжительностью более 2 недель, инфильтрат послеоперационной раны – у 6 (13,3%) женщин, расхождение краев послеоперационной раны – у 4 (8,9%), нагноение раны - у 1 (2,2%) пациентки. У больных основной группы суммарный процент осложнений составил 17% (18 из 106 женщин). Среди них лимфорею продолжительностью более двух недель наблюдали у 6 (5,6%) пациенток, инфильтрат послеоперационной раны - у 7 (6,6%), у 2 (1,9%) пациенток развилось кровотечение из послеоперационной раны на вторые сутки, у 3 (2,9%) возник краевой некроз послеоперационного шва. Общая частота возникновения осложнений в основной группе была в 2 раза меньше, чем в группе сравнения ($\chi^2=12,65$; $p < 0,001$).

Среди пациенток основной группы наибольшее число осложнений выявлено у пациенток, которым выполнена мастэктомия с одновременным эндопротезированием силиконовыми имплантатами - 5 (45,5%) из 11 больных, наименьшее - после малоинвазивных операций - 2 (4,3%) из 46 больных.

Лимфорею в 3 раза чаще наблюдали среди пациенток группы сравнения - 19,5%, против 5,7% в основной группе ($\chi^2=7,26$, $p=0,006$); в частоте возникновения инфильтрата послеоперационной раны статистической разницы не наблюдалось.

В результате анализа частоты возникновения осложнений среди пациенток до 30 лет обнаружена достоверно более высокая их вероятность (в 5 раз) у пациенток после СР ($\chi^2=6,65$; $p=0,01$). Среди пациенток основной группы осложнения достоверно чаще возникали у больных в возрасте 41-50 лет, что следует объяснить выполнением им реконструктивно-пластических операций ($p=0,02$). Среди пациенток с преимущественным расположением патологического очага в верхних квадрантах осложнения возникали в 3 раза чаще в группе сравнения - 43,4% против 14,8% в основной группе ($\chi^2=11,24$; $p < 0,001$). Анализ частоты осложнений в нижних отделах МЖ среди женщин обеих групп достоверной разницы не выявил ($\chi^2=3,22$, $p=0,07$). Возникновение осложнений в верхних отделах МЖ у пациенток, которым выполнена СР, является край-

нежелательным ввиду развития видимых косметических дефектов.

3 месяца спустя после операции пациентки группы сравнения жаловались на боль в области раны, снижение работоспособности ввиду эмоционального беспокойства и болезненных ощущений в МЖ при нагрузке, что подтверждалось снижением суммарных показателей психического (MCS) и физического (PCS) самочувствия (таблица 2).

Несмотря на достоверное повышение показателей самочувствия за период 3 месяца – 1 год после операции ($t=3,85$; $p=0,0019$ и $t=4,49$; $p<0,001$ для MCS и PCS, соответственно), изменение качества жизни за период до операции – 1 год после операции было незначительным ($t=1,64$; $p=0,1$ и $t=1,03$; $p=0,32$ для MCS и PCS соответственно). Анализ данных выявил отсутствие существенного влияния CP на обусловленную здоровьем составляющую качества жизни спустя 1 год после операции.

Влияние CP на эстетичный вид МЖ было значительным. Спустя 3 месяца после операции пациентки группы сравнения жаловались на деформацию, уплотнение молочной железы в зоне операции, наличие заметных рубцов на коже, что было причиной возникновения сексуальных расстройств и комплекса неполноценности. Исследуя изменения удовлетворенности эстетическим видом молочных желез 3 месяца спустя после секторальной резекции обнаружено достоверное снижение всех трех показателей оценки качества жизни в сравнении с уровнем до операции (таблица 3).

Незначительный рост показателей эстетической составляющей качества жизни за период 3 месяца - 1 год после операции был несущественным ($t=0,69$; $p=0,49$ и $t=0,65$, $p=0,5$ и $t=0,16$; $p=0,87$ для показателей удовлетворенности свойствами груди, уровня самооценки и внешнего вида, соответственно). Однако показатели

удовлетворенности состоянием МЖ через год после операции оказались достоверно хуже, чем были до операции ($t=3,02$; $p=0,007$ и $4,26$; $p<0,001$ для показателей удовлетворенности свойствами груди и уровня самооценки соответственно).

Результаты исследования эстетической составляющей качества жизни у пациенток группы сравнения показали, что классическая секторальная резекция приводит к ухудшению эстетического вида молочных желез в отдаленный послеоперационный период.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения с применением предложенных методик в основной группе выявил достоверный рост суммарного показателя психического и снижение показателей физического самочувствия 3 месяца спустя после операции, $p<0,001$ (таблица 4).

Изменения данных обусловленного здоровьем качества жизни у пациенток основной группы имели статистическую значимость за все периоды исследования ($p<0,001$). Показатели здоровья 1 год спустя после операции были достоверно выше дооперационного уровня, что свидетельствует об улучшении качества жизни в отдаленный послеоперационный период.

Подавляющее большинство женщин основной группы до хирургического вмешательства были довольны эстетическим видом молочных желез; 3 месяца спустя после операции пациентки жаловались на наличие уплотнения в МЖ, частичную деформацию, неровность контуров груди, особенно при реконструктивно-пластических вмешательствах. Снижение показателей качества жизни в течение 3 месяцев после операции является убедительным свидетельством неудовлетворенности респондентов эстетическими последствиями операции (таблица 5).

Таблица 2. Показатели опросника SF-36v2TM в группе сравнения в разные периоды исследования

Показатели качества жизни	Сроки		
	до операции	3 месяца после операции	1 год после операции
MCS	46,08±1,71	43,85±2,02	47,75±1,5
PCS	51,9±1,66	46,56±1,93	50,82±1,64

доверительные интервалы для математического ожидания 95%

Таблица 3. Показатели опросника BEQ в группе сравнения в разные периоды исследования

Показатели качества жизни	Сроки		
	до операции	3 месяца спустя после операции	1 год спустя после операции
Удовлетворенность свойствами груди	3,65±0,16	3,07±0,17	3,3±0,17
Уровень самооценки	3,69±0,09	3,25±0,12	3,41±0,11
Удовлетворенность внешним видом	3,55±0,14	3,27±0,13	3,28±0,15

доверительные интервалы для математического ожидания 95%

Таблица 4. Показатели опросника SF-36 в основной группе в разные периоды исследования (баллы)

Показатели качества жизни	Сроки		
	до операции	3 месяца спустя после операции	1 год спустя после операции
MCS	43,51±1,69	50,7±0,95	53,91±0,98
PCS	51,01±0,85	47,7±0,98	53,8±0,88

доверительные интервалы для математического ожидания 95%

Таблица 5. Показатели опросника BEQ в основной группе в разные периоды исследования (баллы)

Показатели качества жизни	Сроки		
	до операции	3 месяца после операции	1 год после операции
Удовлетворенность свойствами груди	3,53±0,11	3,31±0,11	3,82±0,08
Уровень самооценки	3,58±0,07	3,43±0,07	3,78±0,07
Важность внешнего вида	3,54±0,92	3,18±0,09	3,42±0,09

доверительные интервалы для математического ожидания 95%

Через 1 год после операции показатели оценки были достоверно выше уровня до операции, что свидетельствует об общем удовлетворении эстетическими результатами операции ($t=4,13$; $p<0,001$ и $t=3,73$; $p<0,001$ для показателя удовлетворенности свойствами груди и уровня самооценки).

С учетом того, что методики операций, применяемых у пациенток основной группы, существенно отличаются между собой, проведен корреляционный анализ суммарных показателей физического и психического самочувствия в зависимости от объема хирургического вмешательства. При этом малоинвазивные операции считали минимальными по объему вмешательствами, а мастэктомия с одновременным эндопротезированием - операцией наибольшего объема, сложности и травматичности.

3 месяца спустя после операции отмечался высокий показатель корреляции физического и психического компонентов качества жизни с объемом хирургического вмешательства, причем операции в объеме редукционных маммопластики и мастэктомий в первые месяцы после операции существенно ухудшают самочувствие, в то время, как влияние малоинвазивных операций на качество жизни незначительное ($r=-0,505$; $p<0,0001$ и $r=-0,266$; $p=0,006$ соответственно для PCS и MCS). Один год спустя после операции низкий коэффициент корреляции между психическим самочувствием и

объемом хирургического вмешательства свидетельствует об отсутствии существенного влияния как реконструктивно-пластических так и малоинвазивных операций на ментальную составляющую качества жизни. В то же время негативное влияние травматических операций на физическое самочувствие сохраняется в течение года $r=-0,491$; $p<0,0001$.

Изучение эстетической составляющей качества жизни 3 месяца спустя после операции выявило слабую отрицательную корреляцию критерия удовлетворенности свойствами груди от объема хирургического вмешательства ($r=-0,224$; $p=0,021$). Однако, показатели уровня самооценки и удовлетворенности общим видом коррелировали с объемом оперативного вмешательства ($r=-0,38$; $p<0,0001$ и $r=-0,4$; $p<0,0001$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют, что с увеличением объема операции удовлетворенность эстетическим видом груди уменьшается. При малоинвазивных хирургических вмешательствах общий уровень удовлетворенности эстетичным видом МЖ остается достаточно высоким 3 месяца спустя после операции. Через год после операции низкий коэффициент корреляции Spearman демонстрирует отсутствие связи между изменением показателей удовлетворенности свойствами груди и уровнем самооценки с видом хирургического вмешательства ($r=-0,14$; $p=0,15$ и $r=-0,19$; $p=0,051$), а также слабую связь с критерием удовлетворенности общим видом (таблица 6).

Таблица 6. Корреляция Spearman между видом операции, изменением физического и психического состояния, показателями эстетической удовлетворенности состоянием МЖ после операции

Сроки	Коэффициент	MCS	PCS	Удовлетворенность свойствами груди	Уровень самооценки	Важность внешнего вида
3 месяца после операции	r	-0,266	-0,505	-0,224	-0,359	-0,339
	p	0,006	<0,001	0,021	<0,001	0,001
1 год после операции	r	-0,188	-0,491	-0,14	-0,19	-0,29
	p	0,054	<0,001	0,15	0,051	0,002

В статье проанализированы результаты хирургического лечения больных ДЗМЖ. Пациенткам группы сравнения (45 женщин) была проведена классическая секторальная резекция молочной железы, 106 пациенткам основной группы выполнены модифицированные операции с учетом нозологической формы заболевания и возраста. Анализ непосредственных результатов показал достоверно большую частоту возникновения осложнений среди пациенток группы сравнения – 44,4% против 17% у пациенток основной группы ($\chi^2=12,65$; $p<0,001$). Длительный период лимфореи – более 2 недель, характерен для операций на МЖ. В группе сравнения наблюдалась лимфорея у каждой пятой пациентки. Однако данные о частоте ее возникновения противоречивы: Н.А. Сатыр [12] отмечает, что более 40% всех секторальных резекций сопровождаются длительным периодом лимфореи; согласно данным Д.А. Петровского [10] показатель достаточно низкий – 0,6%; по В.В. Родионову [11] – почти 5%. В данном исследовании 5,7% хирургических вмешательств в основной группе сопровождались лимфореей. Достоверно больший процент осложнений у молодых женщин после СР, а также при операциях в верхних отделах МЖ является риск-фактором для развития косметических дефектов МЖ в отдаленном послеоперационном периоде. В результате один год спустя выявлено достоверно негативное влияние секторальной резекции на эстетическую составляющую качества жизни, в то время как изменения физического и психического самочувствия у пациенток группы сравнения были незначительными ($p>0,05$). В некоторой степени результаты, полученные в данном исследовании согласуются с данными P.G. Domeyer [15] при проведении эксцизионной вакуумной биопсии непальпируемых новообразований МЖ. Автор отмечает, что через 1,5 года физический компонент здоровья у пациенток ухудшился, хотя в целом влияние операции на качество жизни было несущественным. Данные, по снижению показателей качества жизни в первую неделю после открытой эксцизионной биопсии также приводит Н.М. Verkoijen [23]. К сожалению, эстетический компонент качества жизни при СР освещен недостаточно, поэтому сравнить полученные результаты не представляется возможным.

При выборе метода хирургического лечения больных основной группы авторы руководствовались принципом минимизации травмы органа у пациенток молодого возраста с сохранением эстетичного вида МЖ и ее функции. Пациенткам старшего возраста при планировании операции учитывали дополнительные показатели состояния МЖ, выясняли предпочтения, и дальнейшие репродуктивные перспективы. Таким пациенткам проводили расширенные оперативные вмешательства, в основном, с мастопексией.

Анализ данных анкетирования показал, что предложенные методы операции ухудшают качество жизни пациенток и удовлетворенность эстетичным видом МЖ в течение первых трех месяцев после вмешательства, а год спустя после операции, подавляющее большинство женщин отмечают удовлетворенность эстетическими результатами и состоянием здоровья. Анализ данных литературы свидетельствует о существенном улучшении качества жизни у пациенток, перенесших редукционную маммопластику: В.Ј. Негманс [17] отмечает, что 2 года спустя после операции повышается показатель удовлетворенности видом МЖ, улучшается самочувствие, что позволяет судить о положительном лечебном результате редукционной маммопластики. М. Freire [16] указывает на существенное улучшение качества жизни уже 6 месяцев спустя после редукции, однако изменения физического самочувствия были несущественными.

Учитывая различные методики хирургических вмешательств у пациенток основной группы, нами проведен корреляционный анализ показателей качества жизни с объемом операции. Углубленный анализ показал, что в первые 3 месяца влияние реконструктивно-пластических операций в объеме редукционной маммопластики и подкожной мастэктомии весьма значительно и проявляется в ухудшении качества жизни и эстетического удовлетворения видом МЖ. Однако один год спустя после операции влияние травматических операций на эстетическую составляющую качества жизни отсутствует, а на физическое самочувствие все еще ощутимо. Данные о влиянии реконструктивных операций на качество жизни противоречивы: D. Unukovych [22] сообщает о его снижении у пациенток 2 года спустя после профилактической мастэктомии, причем недовольство внешним видом и эстетическим состоянием МЖ выражены в большей мере, чем изменения самочувствия. А.Х. Исмагилов [8], напротив, отмечает, что одномоментные реконструкции при раке МЖ не влияют на качество жизни, в отличие от радикальной мастэктомии. Приведенные результаты проведенного нами исследования наряду с данными других авторов свидетельствуют о чрезвычайно актуальной проблеме улучшения качества жизни у пациенток, которым выполняются операции на молочной железе. Изучение качества жизни у таких пациенток требует дальнейшего развития.

ВЫВОДЫ. Классическая секторальная резекция молочной железы не ухудшает самочувствия пациенток, однако эстетические последствия являются неудовлетворительными.

Предложенные авторами методики операций позволяют уменьшить количество ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

Использование пластических методик в хирургии доброкачественных заболеваний молочных желез улучшает эстетическую составляющую качества жизни в отдаленный послеоперационный период, что свидетельствует об эффективности указанных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрищенко В.В., Языков О.В., Лукавенко И.М. Пат. 83922 Україна, МПК (2013.01) А61В 17/00. Спосіб оперативного лікування доброякісних захворювань протокової системи молочної залози. № у 201301853; заявл. 15.02.2013; публ. 10.10.2013, бюл. №19.
2. Андрищенко В.В., Языков О.В., Лукавенко И.М. Пат. 83923 Україна, МПК А61В 5/107 (2006.01) А61В 17/28 (2006.01). Хірургічний інструмент для фіксації і утримання тканини молочної залози. № у 201301854; заявл. 15.02.2013; публ. 10.10.2013, Бюл. №19.
3. Андрищенко В.В., Языков О.В., Лукавенко И.М. Пат. 83954 Україна, МПК (2013.01) А61В 17/00. Спосіб підшкірної мастектомії з одномоментним субмускулярним ендопротезуванням молочних залоз сіліконовими імплантатами; заявник та патентовласник Сумський державний університет. № у 201303006; заявл. 11.03.2013; публ. 10.10.2013, бюл. №19.
4. Андрищенко В.В., Языков О.В., Лукавенко И.М. Пат. 84896 Україна, МПК (2013.01) А61В 17/00. Спосіб профілактики лактаційної дисфункції в хірургічному лікуванні доброякісних новоутворень молочної залози. № у 201303007; заявл. 11.03.2013; публ. 11.11.2013, бюл. №21.
5. Белоусов А.Е. Очерки пластической хирургии. Рубцы и их коррекция. Спб.: Коммандор-SPB: 2005; 126.
6. Дружков О.Б., Гагаулли И.Г., Дружков Б.К., Дружков М.О. Оптимизация принципов хирургического лечения доброкачественных заболеваний молочной железы. Казанский медицинский журнал 2010; 91(1): 120-121.
7. Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Зорин Е.А. Эволюция хирургии доброкачественных узловых образований молочной железы. Эндоскопическая хирургия 2007; 4: 58-62.
8. Исмаїлов А.Х., Хасанов Р.Ш., Ванесян А.С. Використання опитувальника MOS SF-36 для вивчення впливу реконструктивно-пластичних операцій на якість життя хворих, які перенесли радикальне лікування з приводу раку молочної залози. Хірургія України 2011; 40 (4): 99-103.
9. Куклин И.А., Панферова Е.В., Манькова Т.Л. и др. Обоснованность секторальных резекций при диагностике и лечении патологии молочной железы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2006; 52(6): 65-67.

10. Петровский Д.А., Васильев А.А., Рыбачков В.В., Ларичев А.Б. Осложнения реконструктивно-пластических операций на молочной железе. Современные проблемы науки и образования 2012; 4; URL: www.science-education.ru/104-6902.
11. Родионов В.В., Мидленко А.А., Суетин А.В., Родионова М.В. Место органосохраняющих операций в лечении раннего рака молочной железы у пациенток пожилого и старческого возраста. Опухоли женской репродуктивной системы 2011; 4: 8-12.
12. Сагьр Н.А., Яновой В.В. Выбор оптимального срока выполнения секторальной резекции молочной железы при узловой форме мастопатии. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2010; 5: 126-128.
13. Anderson R.C., Cunningham B., Tafesse E., Lenderking W.R. Validation of the Breast Evaluation Questionnaire for use with breast surgery patients. Plast Reconstr Surg. 2006; 118: 597- 602.
14. Benelli L. A new periareolar mammoplasty: The "round block" technique. Aesth. Plast. Surg. 1990; 14(2): 93-100.
15. Domeyer P.J., Sergentanis T.N., Zagouri F., Zografos G.C. Health-related quality of life in Vacuum-assisted breast biopsy: short-term effects, long-term effects and predictors. Health Qual. Life Outcomes 2010; 8: 11.
16. Freire M., Neto M.S., Garcia E.B. et al. Quality of life after reduction mammoplasty. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. 2004; 38(6): 335-339.
17. Hermans B.J., Boeckx W.D., Lorenzi F.De, van der Hulst R.R. Quality of life after breast reduction. Ann. Plast. Surg. 2005; 55: 227-231.
18. Hu E.S., Pusic A.L., Waljee J.F., Kuhn L., Hawley S.T., Wilkins E., Alderman A.K. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. Plast. Reconstr. Surg. 2009; 124(1): 1-8.
19. Macadam S.A., Ho A.L., Cook E.F. et al. Patient satisfaction and health-related quality of life following breast reconstruction: patient-reported outcomes among saline and silicone implant recipients. Plast. Reconstr. Surg. 2010; 125(3): 761-77.
20. Mc Kissock P.K. Reduction mammoplasty with a vertical dermal flap. Plast. Reconstr. Surg. 1972; 49(3): 245-252.
21. Pusic A.L., Chen C.M., Cano S., Klassen A. et al. Measuring quality of life in cosmetic and reconstructive breast surgery: a systematic review of patient-reported outcomes instruments. Plastic and reconstructive Surgery 2007; 120(4): 823-837.
22. Unukovych D., Johansson H., Johansson E. et al. Physical therapy after prophylactic mastectomy with breast reconstruction: a prospective randomized study. Breast. 2014; 23(4): 357-363.
23. Verkooijen H.M., Buskens E., Peeters P.H. et al. Diagnosing non-palpable breast disease: short-term impact on quality of life of large-core needle biopsy versus open breast biopsy. Surgical Oncology 2002; 10: 177-181.

SUMMARY

IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF BENIGN BREAST DISEASE

Yazikov A., Leonov V., Andryushchenko V., Lukavenko I.

*Sumy State University, Medical institute, department of surgery
and pediatric surgery with course urologists, Ukraine*

Sector resection of the breast is the standard surgical treatment of benign breast disease, but often it has unsatisfactory outcomes. The aim of the study was a comparative analysis of the effectiveness of surgical treatment of patients with benign breast diseases after sector resection and after modification of the procedure.

Classical sector resection was performed on 45 women, 106 - underwent operations with using of plastic surgery elements. The effectiveness of treatment was defined by the presence of complications in the early postoperative period; the quality of life was studied using questionnaires – The Short Form Medical Study (SF-36) and The Breast Evaluation Questionnaire (BEQ) – before surgery and after 3 and 12 months after surgery.

After sector resection was 44% of the complications in

the early postoperative period, after the developed techniques - 17%. 3 months after the operation quality of life and aesthetic satisfaction of breast in patients of both groups decreased. 1 year after sector resection the rates of satisfaction of breast aesthetic appearance were significantly lower than the preoperative level. In patients after modified operations at 1 year was observed a significant improvement in well-being and satisfaction of aesthetic appearance of breast.

The method of sector resection has a greater number of complications; it leads to deterioration of the aesthetic appearance of the breast in 1 year after surgery. Surgery techniques with elements of mammoplasty have fewer complications and improve quality of life after surgery.

Keywords: sector resection, breast cancer, quality of life.

РЕЗЮМЕ

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Языков А.В., Леонов В.В., Андрищенко В.В., Лукавенко И.М.

*Сумский государственный университет, Медицинский институт,
кафедра хирургии с детской хирургией и курсом урологии, Украина*

Секторальная резекция молочной железы является стандартом хирургического лечения доброкачественных заболеваний молочной железы, однако часто результаты лечения неудовлетворительны.

Целью исследования явился сравнительный анализ эффективности хирургического лечения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез после секторальной резекции и после авторских методик.

Классическая секторальная резекция проведена 45 женщинам; в 106 случаях выполнены операции с элементами пластической хирургии. Эффективность лечения определялась по наличию осложнений в ранний послеоперационный период, качество жизни изучали при помощи опросников The short form medical study (SF-36) и Breast evaluation questionnaire (BEQ) до операции, 3 и 12 месяцев спустя после операции.

После секторальной резекции в 44% случаев выявлены осложнения в раннем послеоперационном периоде; в случае применения предложенных методик – в 17% случаев. Спустя 3 месяца после операции показатели качества жизни и эстетическая удовлетворенность видом груди у пациенток обеих групп снизились. Спустя 1 год после секторальной резекции показатели удовлетворенности эстетическим видом груди были достоверно ниже, чем до операции. Через год после модифицированных операций наблюдалось достоверное улучшение самочувствия и удовлетворенность эстетическим видом молочных желез.

Классическая секторальная резекция молочной железы не ухудшает самочувствия пациенток, однако эстетические последствия являются неудовлетворительными.

Предложенные авторами методики операций (Пат. 83922 Украина, №и 201301853; Пат. 83923 Украина,

№ u201301854; Пат. 83954 Україна, № u201303006; Пат. 84896 Україна, МПК № u 201303007) позволяют уменьшить количество ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

Использование пластических методик в хирургии доброкачественных заболеваний молочных желез улучшает эстетическую составляющую качества жизни в отдаленный послеоперационный период, что свидетельствует об эффективности указанных вмешательств.

რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლების კეთილთვისებიანი დაავადებების ქირურგიული მკურნალობის უშუალო და შორეული შედეგები

ა. იაზიკოვი, ვ. ლეონოვი, ვ. ანდრიუშენკო, ი. ლუკავენკო

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, ქირურგიის და ბავშვთა ქირურგიის კათედრა უროლოგიის კურსით, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სარძევე ჯირკვლების კეთილთვისებიანი დაავადებების მქონე პაციენტების ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობის შედარებითი ანალიზი სექტორული რეზექციისა და საავტორო მეთოდის გამოყენების შემდეგ.

კლასიკური სექტორული რეზექცია ჩატარდა 45 ქალს, 106 შემთხვევაში ჩატარდა ოპერაცია პლასტიკური ქირურგიის ელემენტებით. მკურნალობის ეფექტურობა ფასდებოდა გართულებების არსებობით ადრეულ ოპერაციის შემდგომ პერიოდში; სიცოცხლის ხარისხი შეისწავლბოდა კითხვარებით The short form medical study (SF-36) და Breast evaluation questionnaire (BEQ) ოპერაციამდე, 3 და 12 თვის შემდეგ ოპერაციიდან. სარძევე ჯირკვლის კლასიკური სექტორული რეზექცია არ აუარესებს პაციენტების თვითშეგრძნებას, თუმცა, ესთეტიკური შედეგები არადამაკმაყოფილებელია.

ავტორების მიერ მოწოდებული ოპერაციული მეთოდები (პატ. 83922, უკრაინა, №u201301853; პატ. 83923, უკრაინა, №u201301854; პატ. 83954, უკრაინა, №u201303006; პატ. 83996, უკრაინა, №u201303007) იძლევა ადრეული ოპერაციის შემდგომი გართულებების რაოდენობის შემცირების საშუალებას; მოდიფიცირებული ოპერაციების შემდეგ აღინიშნება პაციენტების თვითშეგრძნების და სარძევე ჯირკვლების ესთეტიკური მდგომარეობით კმაყოფილების ხარისხის სარწმუნო გაუმჯობესება.

პლასტიკური ქირურგიის მეთოდების გამოყენება სარძევე ჯირკვლების კეთილთვისებიანი დაავადებების ქირურგიულ მკურნალობაში აუმჯობესებს სიცოცხლის ხარისხს შორეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში, რაც მეტყველებს ზემოსხენებული ჩარევების ეფექტურობაზე.

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА C-1562T ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Савченко И.Н., Гарбузова В.Ю

Сумский государственный университет, Украина

Сегодня лейомиома матки (ЛМ) остается самой распространенной опухолевой патологией женской половой системы. Прогрессирующая ЛМ, часто осложняет течение беременности и родов, снижая сократительную деятельность матки. Течение раннего послеродового периода у женщин с ЛМ в большинстве случаев сопровождается профузными маточными кровотечениями,

позднего - длительной инволюцией. Симптоматическая лейомиома считается предпосылкой женского бесплодия.

Лейомиома матки - доброкачественная опухоль независимого моноклонального происхождения, образуется из мезенхимы полового бугорка, окру-

жающего зачатки мюллеровых протоков. Клетки-предшественницы лейомиомы расположены вблизи сосудов миометрия. Регуляция роста ЛМ основана на равновесии процессов пролиферации и апоптоза, причем прогрессирующий рост опухоли может быть следствием как недостаточного апоптоза, так и усиленной пролиферации [1-3].

По клинко-морфологической картине ЛМ делятся на простые и пролиферирующие. Последние отличаются субмукозной или интрамуральной локализацией, быстрым ростом, частым сочетанием с гиперпластическими процессами эндометрия и яичников, а также непластическими изменениями шейки матки. Гистологически характеризуются множественными зонами роста, и слабой продукцией компонентов внеклеточного матрикса [4,6].

Значимым фактором в формировании, прогрессировании или стабильности течения миомы является наследственный полиморфизм. При этом, для каждой опухоли характерен свой генетический механизм, включающий множество генов, в том числе и гены межклеточных взаимодействий, среди них - металоматриксные протеиназы (ММР).

ММР - многочисленная группа ферментов, обеспечивающих обмен белков межклеточного матрикса и способных разрушать все виды его компонентов, осуществляя ремоделирование внеклеточного микроокружения. Одним из основных представителей металоматриксных протеиназ класса желатиназы является ММР-9 или желатиназа В. Активируясь некоторыми гормонами, цитокинами, онкогенами, факторами роста, она расщепляет коллаген, входящий в структуры базальных мембран сосудов лимфатической и кровеносной систем. Активность фермента напрямую зависит от структуры гена, кодирующего этот белок.

Целью исследования явилось изучить ассоциацию аллельных вариантов гена ММР-9 по полиморфизму С-1562Т с лейомиомой матки у женщин, имеющих патологию шейки матки различной степени тяжести.

Материал и методы. Проведено полное клинко-лабораторное обследование 108 женщин в возрасте от 26 до 60 лет (средний возраст $47,82 \pm 6,6$ года), которым поставлен диагноз лейомиомы матки. Группу контроля составили 84 женщины в менопаузе (средний возраст $69,75 \pm 8,4$ лет), что исключало возможность развития данной патологии, увеличивая достоверность контроля. Во время гинекологического обследования у пациенток обеих групп собран гинекологический анамнез, проведен осмотр шейки матки, выполнены цитологическое исследование, простая и расширенная кольпоскопия, бимануальное влагалищное исследование.

Наличие или отсутствие лейомиомы матки у женщин устанавливались на основании анализа анамнестических и клинических данных результатов гинекологического осмотра и ультразвукового исследования. При изучении данных кольпоскопии руководствовались международной классификацией кольпоскопических терминов, принятой на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим, 1990) и кольпоскопической классификацией патологических процессов шейки матки предложенной Коханевич Е.В. (1997 год) [5].

Анализ данных гинекологического анамнеза и осмотра установил, что ложная эрозия шейки матки была диагностирована у 52,7% женщин основной и 54,8% - контрольной группы. В случаях выявления кольпоскопических признаков дисплазии шейки матки, проводилось морфологическое исследование целенаправленного биопсийного материала. По результатам гистологического исследования биоптата диатермоэксцизия шейки матки выполнена 21,3% женщин основной и 45,2% - контрольной групп.

Больные ЛМ и женщины контрольной группы в зависимости от тяжести выявленной патологии влагалищной части шейки матки были разделены на подгруппы: а) с наличием ложной эрозии (эктопии цилиндрического эпителия) влагалищной части шейки матки; б) с наличием дисплазии эпителия шейки матки в анамнезе, что требовало проведения конусовидной диатермоэксцизии.

Исследование проводили с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964, с последующими дополнениями, включая версию 2000) и Приказа МОЗ Украины № 690 от 23.09.2009. Все пациенты подписали информированное соглашение на участие в исследованиях с забором венозной крови на генетический анализ.

Определение С-1562Т полиморфизма (rs 3918242) гена ММР-9 проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов при их выделении с помощью электрофореза в 2,5% агарозном геле.

Для генотипирования венозную кровь забирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты («Sarstent», Германия). Кровь замораживали и хранили при температуре - 20° С. ДНК из нее выделяли, используя наборы «Изоген» (Россия). Амплификацию участка гена, содержащего сайт С-1562Т проводили

с помощью пары специфических праймеров: прямого (sense) 5 'GCCTGGCACATAGTAGGCC 3' и обратного (antisense) 5 'CTTCCTAGCCAGCCGGCATC 3' Для амплификации брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 ммоль сульфата магния, 250 мкм смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 15 рМ каждого из праймеров и 1,0 ЕД Таq-полимеразы; объем доводили до 25 мкл добавлением деионизированной воды. Программа амплификации: денатурация - 94°C (50 с), гибридизация праймеров 62,5°C (45 с), элонгация 72°C (1 мин.). Всего 30 циклов.

Для рестрикционного анализа 6 мкл продукта амплификации инкубировали при 37 ° С в течение 18 часов с 3 ЕД рестриктазы PaeI (SphI) в буфере Tango следующего состава: 3,3 ммоль трис-ацетата (рН 7,9), 10 мМ ацетата магния, 66 мМ ацетата калия, 0,1 мг / мл альбумина. Наличие в -1562С-й позиции гена MMP-9 цитозина препятствует рестрикции, а при его замене на тимин рестриктаза расщепляет амплифицированный участок (длина 436 пар азотистых оснований) на два фрагмента - 242 и 194 пары оснований. Амплификат полученного фрагмента гена MMP-9 после рестрикции разделяли в 2,5% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Горизонтальный электрофорез (0,1А; 140 V) проводили в течение 35 мин.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-17. При этом достоверность различий определяли по χ^2 -критерию. Значение $p < 0,05$ считали достоверным.

Результаты и их обсуждение. Генотипирование пациенток с лейомиомой и женщин контрольной группы по полиморфизму С-1562Т гена MMP-9 позволило сравнить их между соответствующими подгруппами, созданными с учетом наличия или отсутствия такой патологии шейки матки как эктопия цилиндрического эпителия и диспластические изменения эпителия влагалищной части шейки матки в анамнезе, по поводу которых выполнялась конусовидная диатермоэксцизия.

Распределение пациентов по наличию или отсутствию в анамнезе эрозии шейки матки (таблица 1), указывает на отсутствие достоверной разницы в распределении частот аллельных вариантов С-1562Т полиморфизма гена MMP-9 между больными ЛМ и пациентками контрольной группы среди женщин, у которых диагностирована эктопия цилиндрического эпителия ($p=0,521$) и пациенток без этой патологии шейки матки ($p=0,487$).

Разделения частот аллельных вариантов полиморфизма С-1562Т гена MMP-9 в группах сравнения при наличии диспластических изменений эпителия влагалищной части шейки матки различной степени, по поводу которых была выполнена конусовидная диатермоэксцизия, представлены в таблице 2.

Связи между данным SNP и наличием или отсутствием в анамнезе дисплазии шейки матки у женщин контрольной и основной групп не выявлено ($p=0,280$, $p=0,703$).

Полиморфизм транзиции цитозина на тимин (С-1562Т) находится в промоторной области гена MMP-9. Точечная мутация, заключается в замене одного пуринового основания - цитозин (С) на другой – тимин (Т) и влияет на уровень транскрипции данного гена. Промотор с тимином имеет большую транскрипционную активность, чем вариант промотора с цитозином. Т-аллель обеспечивает повышенный синтез белка MMP-9 клетками организма, его накопление в соответствующих тканях вызывает усиленный эффект процессов, в которых участвует данный фермент. Поэтому количество и активность MMP-9 часто служит прогностическим маркером течения опухолевой и неопластической патологии женской репродуктивной системы, используется для коррекции лечебной тактики у таких пациенток.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в распределении генотипов по полиморфизму С-1562Т гена MMP-9 между пациентками с ЛМ и женщинами контрольной группы. Анализ данных о связи С-1562Т полиморфизма гена MMP-9 с патологией шейки матки

Таблица 1. Распределение частоты лиц с различными генотипами по С-1562Т полиморфизму гена MMP-9 в контрольной группе и у больных с ЛМ в зависимости от наличия эктопии шейки матки в анамнезе

Генотип	Наличие эктопии		Отсутствие эктопии	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
С/С	31 (67,4)	33 (57,9)	23 (60,5)	32 (62,7)
С/Т	14 (30,4)	21 (36,8)	14 (36,8)	15 (29,4)
Т/Т	1 (2,2)	3 (5,3)	1 (2,6)	4 (7,8)
	$\chi^2=1,303$; $p=0,521$		$\chi^2=1,439$; $p=0,487$	

примечание: n - количество больных; p - значимость различий в распределении генотипов между контролем и ЛМ

Таблица 2. Распределение частоты лиц с различными генотипами по С-1562Т полиморфизму гена ММР-9 в контрольной группе и у больных с ЛМ в зависимости от наличия дисплазии шейки матки в анамнезе

Генотип	Наличие дисплазии		Отсутствие дисплазии	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
С/С	25 (65,8)	17 (73,9)	29 (63,0)	48 (56,5)
С/Т	13 (34,2)	5 (21,7)	15 (32,6)	31 (36,5)
Т/Т	0 (0)	1 (4,3)	2 (4,3)	6 (7,1)
	$\chi^2=2,545; p=0,280$		$\chi^2=0,705; p=0,703$	

примечание: n - количество больных; p - значимость различий в распределении генотипов между контролем и ЛМ

обнаружил отсутствие ассоциации исследуемого генетического маркера с ложной эрозией шейки матки, которая проявлялась эктопией цилиндрического эпителия из цервикального канала на влагалищную часть шейки и дисплазией многослойного плоского неороговевшего эпителия шейки матки у пациенток с лейомиомой и женщин без опухоли.

В группе контроля соотношение гомозигот с генотипом ТТ было почти одинаковым среди пациенток с эрозией шейки матки и без нее. Не отличалось оно и в соответствующих подгруппах женщин с ЛМ. Между женщинами основной группы гомозиготы по минорному аллелю Т встречались чаще среди пациенток без дисплазии шейки матки. Среди пациенток контрольной группы, которым выполнена диатермоэксцизия в анамнезе по поводу диспластических изменений эпителия шейки матки, ни одного носителя полиморфного аллеля ММР-9 (-1562Т) не обнаружено.

По сей день данных литературы об ассоциации полиморфизма С-1562Т гена ММР-9 с патологией шейки матки у женщин с ЛМ в других популяциях нами не обнаружено. Известно, что повышенная экспрессия ММР класса желатиназы (ММР-2, ММР-9) является прогностическим фактором многих видов рака различных органов половой системы, в том числе и шейки матки. Данные о влиянии ММР на возникновение, прогрессирование и неблагоприятный прогноз этих патологий достаточно противоречивы.

Так, Argüello-Ramírez J. в своих исследованиях, сравнивая секрецию некоторых ММР у женщин с доброкачественными и предраковыми процессами шейки матки, обнаружил высокий уровень ММР-9 в опухолевых имплантатах, однако не установил связи повышенной секреции этого белка с прогрессированием рака шейки матки и плохим прогнозом для пациентки. Судя по полученным результатам, он предположил, что таким маркером может быть ММР-3 [7]. К подобным выводам пришла и Rauvala M., сравнив экспрессию ММР-2 и ММР-9 в первичных опухолях шейки матки с клиническими вариантами рака и такими факторами риска как ранний половой дебют и активное сексуальное поведение женщин. Ассоциация повышенной

секреции ММР-2 с раком шейки матки была обнаружена у сексуально активных женщин с ранним началом половой жизни. Однако связи ММР-9 с раком шейки матки у женщин с подобными факторами не обнаружено [12]. Исследования Като Y. свидетельствуют, что на вероятность развития рака шейки матки в большей степени влияет уровень экспрессии мРНК ММР-2, чем ММР-9 [9]. Известно, что повышенная экспрессия ММР-9 провоцирует опухолевый ангиогенез, быструю пролиферацию раковых клеток, инвазию и метастазирование рака шейки матки [8, 10, 11]. Именно глубина инвазии является важным фактором в прогнозировании и дальнейшем лечении пациенток. Таким образом, данные многочисленных исследований дают возможность сделать вывод о том, что ММР-9 является значимым биологическим маркером определения тяжести течения рака шейки матки и может использоваться с целью улучшения диагностических и терапевтических показателей при этой патологии.

Выводы. Результаты выполненных нами исследований показали, что не существует связи между полиморфизмом С-1562Т гена ММР-9 и развитием лейомиомы матки, течение которой сопровождается патологией шейки матки различной степени тяжести, а именно - доброкачественной эктопией цилиндрического эпителия и предопухолевыми диспластическими изменениями эпителия шейки матки, по поводу которых выполнялась конусовидная диатермоэксцизия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Миома матки: роль пролиферативной активности, апоптоза и стероидов в регуляции роста. Новые технологии в гинекологии. М: Пантори. 2003:137.
2. Бурлев В.А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки. Проблемы репродуктологии. 2007;1:26–33.
3. Вихляева Е.М. Диагностика и лечение лейомиомы матки. М.,2004.
4. Зайрагьянц О.В. Сидорова И.С., Леваков С.А., Левин Е.М., Опаленов К.В. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиомы матки. Архив патологии. 2005;67(3):29–31.

5. ПРИКАЗ МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 «Про утверждение клинических протоколов акушерской и гинекологической помощи».
6. Сидорова И.С., Зайратьянц О.В., Леваков С.А. Диагностическая медицинская морфометрия. 2002;192–199.
7. Argüello-Ramírez J. Pérez-Cárdenas E., Delgado-Chávez R., Solorza-Luna G. Matrix metalloproteinases-2, -3, and -9 secreted by explants of benign and malignant lesions of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2)333–40.
8. Jiang Z.Q., Zhu F.C., Qu J.Y., Zheng X. Relationship between expression of matrix metalloproteinase (MMP-9) and tumor angiogenesis, cancer cell proliferation, invasion, and metastasis in invasive carcinoma of cervix. *Ai Zheng*. 2003;22(2);178–84.
9. Kato Y., Yamashita T., Ishikawa M. Relationship between expression of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 and invasion ability of cervical cancer cells. *Oncol Rep*. 2002;9(3);565–9.
10. Libra M., Scalisi A., Vella N., Clementi S. Uterine cervical carcinoma: Role of matrix metalloproteinases (Review). *Int J of Oncology*. 2009;34;897–903.
11. Luo C.F., Zhu R.Q., Wang H., Lu Y.L. Expression of COX-2 and MMP-9 in cervical carcinoma and their clinical significance. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2007;29(7):526–30.
12. Rauvala M., Aglund K., Puistola U., Turpeenniemi-Hujanen T. Matrix metalloproteinases-2 and -9 in cervical cancer: different roles in tumor progression. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1297–302.

SUMMARY

ROLE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISM C-1562T OF THE MATRIX METALLOPROTEINAZA-9 GENE IN THE DEVELOPMENT OF LEIOMYOMA IN WOMEN WITH CERVICAL PATHOLOGY

Savchenko I., Garbuzova V.

Sumy State University, Ukraine

108 women diagnosed with leiomyoma and 84 women without this disease (control group) were examined during the research. Was conducted a comparative analysis of the genotypes distribution between women with cervical pathology of different complexity. The results of the research showed, that there is no connection between the C-1562T polymorphism of the MMP-9 gene and the progression of leiomyoma the course of which is accompanied by false erosion of the cervix (ectopias epithelium) ($p>0,521$). There is also was not found any connection between the SNP in women with leiomyoma, who undergo conical electrocauterizing excision treatment because of the dysplastic epithelial changes that are considered to be precancerous ($p>0,280$).

Keywords: matrix metaloproteinaza-9, single nucleotide polymorphism, leiomyoma, ectopia, dysplasia.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА C-1562T ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Савченко И.Н., Гарбузова В.Ю.

Сумский государственный университет, Украина

Обследовано 108 женщин с лейомиомой (ЛМ) матки и 84 женщины без данной патологии (контрольная группа). Проведен сравнительный анализ распределения генотипов среди женщин с патологией шейки матки различной степени тяжести. Результаты выполненных исследований показали, что не существует связи между полиморфизмом C-1562T гена MMP-9 и развитием лейомиомы матки, течение которой сопровождается ложной эрозией шейки матки (эктопия цилиндрического эпителия) ($p>0,521$). Не выявлено ассоциации между данным SNP у женщин с ЛМ, которым была выполнена конусовидная диатермоэксцизия шейки матки по поводу диспластических изменений эпителия ($p>0,280$).

რეზიუმე

მატრიქსული მეტალოპროტეინაზის-9 გენის C-1562T პოლიმორფიზმის როლი ლეიომიომის განვითარებაში ქალებში საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიით

ბ. სავჩენკო, ვ. გარბუზოვა

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

გამოკვლეულია 108 ქალი საშვილოსნოს ლეიომიომით (ლმ) და 84 ქალი აღნიშნული პათოლოგიის გარეშე (საკონტროლო ჯგუფი). ჩატარდა გენოტიპების განაწილების შედარებითი ანალიზი ქალებში საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვა ხარისხის სიმძიმის პათოლოგიით. კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ MMP-9 გენის C-1562T პოლიმორფიზმისა და ცრუ ეროზიით მიმდინარე საშვილოსნოს ლმ-ის განვითარებას შორის არ არსებობს არავითარი კავშირი. ასევე არ გამოვლინდა კავშირი SNP-ის მონაცემებს და იმ ქალების ლმ-ს შორის, რომლებსაც ჩაუტარდა საშვილოსნოს ყელის კონუსისებური დიატერმოექსციზია ეპითელიუმის დისპლასტიკური ცვლილებების გამო.

PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH VITAMIN D-RESISTANT RICKETS

Japaridze N., Margvelashvili V., Shengelia M., Chigladze T., Kalandazde M.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Vitamin D-resistant rickets of X-linked dominant transmission type is caused by the pathology of renal tubular apparatus, disturbances of calcium - phosphate (Ca-P) metabolism/absorption in the small intestine and belonged to the group of congenital tubulopathy. Patients revealed low level of phosphate, parathyroid hormone - in norm, calcium level in blood is in norm or below the norm [4,10,14]. From dental standpoint- enamel hypoplasia, fistula, gingivitis, caries and late teething [5,9].

There are different ideas about the existence of inflammatory periodontal disease at Vitamin D-resistant rickets, some authors indicated to the associations between periodontitis and resistant rickets [7,12], while some investigations didn't reveal periodontal inflammatory diseases among the patients with resistant rickets [2,11].

The aim of our study was the description of the risk of development of the periodontal diseases at vitamin D-resistant rickets.

Material and methods. The work was based on the study of 13 patients, with vitamin D-resistant rickets (I group), 68 patients with vitamin D-dependant rickets (II group), 0-18 of ages and 61 children of the same ages (control group).

The patients were divided into 3 age groups: I group, 0-5 of ages (occlusion of deciduous/milk teeth), II group, 6-12 of ages (occlusion of mixed/combined teeth), III group, 13-18 of ages (permanent occlusion), respectively.

In the group of patients with vitamin D-resistant rickets – 0-5 of ages – 4, 6-12 of ages – 5 and 13-18 – 4 while in the group of patients with vitamin D-dependant rickets – 0-5 of ages - 30, 6-12 of ages - 26 and 13-18 – 12, respectively; in control group – 0-5 of ages - 20, 6-12 of ages - 21 and 13-18 – 20, respectively.

Inclusion criteria: the patients affected with vitamin D-resistant rickets and/or vitamin D-dependant rickets, informed consent of the parents for inclusion in a study.

Exclusion criteria: metabolic disorders, other anomalies of osteoarticular system, systemic diseases, diabetes, autoimmune diseases.

Have been studied: the rates of periodontal diseases in the group of patients with vitamin D-resistant rickets, in the group of patients with vitamin D-dependant and control group; their severity, course and distribution/rate, mean value of PMA index [6] in all three groups.

The methods of statistical study: for the qualitative data the average rate was detected, to evaluate the differences between the groups F criteria was used but for the quantitative data the standard deviation was detected, the equality of variances was tested by Levene's Test of Equality of Variances for independent selection, to evaluate the differences between the groups Student's t test was performed. Differences compared values were considered significant at $P < 0.05$. Mathematical processing was performed using statistical software SPSS-22 [6].

Results and their discussion. The rates of periodontal inflammatory diseases, their severities, courses, distribution/rate for the patients of vitamin D-resistant rickets, vitamin D-dependant rickets and control groups are given in the Table 1, but statistical estimation in the Table 2, respectively.

In all three groups the gingivitis of mild and moderate forms were fixed, among them acute course was revealed only in the group of vitamin D-resistant rickets; the rate of chronic, local and generalized gingivitis in the group of vitamin D-resistant rickets was reliably higher in comparison with both vitamin D-dependant rickets and control groups. The rate of catarrhal form of gingivitis was reliably higher in the group of vitamin D-resistant rickets in comparison with vitamin D-dependant rickets and control groups. In addition, a mild form of periodontitis with chronic course was revealed in all three groups the rate of which was reliably higher in the group of vitamin D-resistant rickets comparing with the ones of vitamin D-dependant rickets and control groups.

The single cases of moderate and severe forms of periodontitis were revealed in the groups of vitamin D-resistant rickets and vitamin D-dependant rickets, respectively. Acute form of gingivitis, moderate and/or severe forms of periodontitis and periodontosis were not observed in the control group.

Average value of PMA index in children with vitamin D-resistant rickets is reliably higher in comparison with vitamin D-dependant rickets and control groups – 29.15 ± 25.119 , 8.10 ± 19.993 and 7.57 ± 18.031 ($t=2.854$, $p=0.0120$ and $t=2.97$, $p=0.0070$), respectively but no reliable differences were fixed between the vitamin D-dependant rickets and control groups. Distribution of PMA index during rickets according of the age are given in the Fig.

As can be seen from the chart index among the above with vitamin D-resistant rickets patients in all age groups.

Table 1. Inflammatory periodontal diseases in vitamin D-resistant rickets, vitamin D-dependant rickets and control groups

Periodontal diseases		Vitamin D-resistant rickets			Vitamin D-dependant rickets			Control		
		Abs.	Mean	Std. Dev.	Abs.	Mean	Std. Dev.		Mean	Std. Dev.
Gingivitis	Catarrhal	6	0.46	0.519	5	0.07	0.263	4	0.07	0.250
	Hypertrophic	2	0.15	0.376	6	0.09	0.286	8	0.13	0.340
	Ulcer	1	0.08	0.277	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Mild	6	0.46	0.519	3	0.04	0.207	2	0.03	0.180
	Moderate	3	0.23	0.439	8	0.12	0.325	10	0.16	0.373
	Severe	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Acute	2	0.15	0.376	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Chronic	5	0.38	0.506	10	0.15	0.357	9	0.15	0.358
	Complicated	2	0.15	0.376	1	0.01	0.121	3	0.05	0.288
	Local	5	0.38	0.506	4	0.06	0.237	8	0.13	0.340
Generalized	4	0.31	0.480	7	0.10	0.306	4	0.07	0.250	
Periodontitis	Mild	2	0.15	0.376	1	0.01	0.121	1	0.02	0.128
	Moderate	2	0.15	0.376	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Severe	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Acute	0	0.00	0.000	2	0.03	0.170	1	0.02	0.128
	Chronic	3	0.23	0.439	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Complicated	1	0.08	0.277	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Local	2	0.15	0.376	2	0.03	0.170	1	0.02	0.128
Generalized	2	0.15	0.376	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000	
Periodontosis	Mild	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Moderate	1	0.08	0.277	0	0.00	0.000	0	0.00	0.000
	Severe	0	0.00	0.000	1	0.01	0.121	0	0.00	0.000

Table 2. Statistical estimation of periodontal inflammatory diseases in vitamin D-resistant rickets, vitamin D-dependant rickets and control groups

Periodontal diseases		Vitamin D-resistant control		Vitamin D-resistant - Vitamin D-dependant		Vitamin D-dependant - control	
		F	p	F	p	F	P
Gingivitis	Catarrhal	17.36	0.0001	16.51	0.0001	0.03	0.8608
	Hypertrophic	0.05	0.8308	0.52	0.4738	0.61	0.4380
	Mild	27.46	0.0000	24.63	0.0000	0.11	0.7416
	Moderate severity	0.32	0.5715	1.18	0.2811	0.57	0.4527
	Acute	10.79	0.0016	12.06	0.0008	-	-
	Chronic	4.03	0.0483	4.19	0.0439	0.00	0.9939
	Complicated	1.86	0.1769	6.23	0.0146	1.267	0.2629
	Local	4.94	0.0293	13.38	0.0005	1.99	0.1604
Generalized	6.95	0.0103	3.99	0.0491	0.57	0.4520	
Periodontitis	Mild	5.45	0.0224	6.23	0.0146	0.01	0.9389
	Acute	0.21	0.6475	0.38	0.5371	0.24	0.6275
	Chronic	17.81	0.0001	19.90	0.0000	-	-
	Remission	4.95	0.0293	5.53	0.0212	-	-
	Local	5.45	0.0224	3.67	0.0589	0.24	0.6275
Generalized	10.79	0.0016	12.06	0.0008	-	-	
Periodontosis	Moderate	4.95	0.0293	5.53	0.0212	-	-
	Severe	-	-	0.19	0.6647	0.90	0.3456

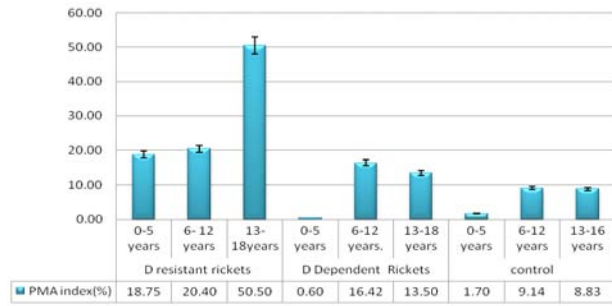


Fig. Distribution of PMA (%) index during rickets according to the age

The tendency towards increased rates and intensity of periodontal diseases [13], were observed in the children with the rickets-like diseases while 10% of children with vitamin D-resistant rickets had root canal and gingivitis [8] according to the other data - 25-75% [3,4].

According to our materials, gingivitis of different severities were revealed in 69.2% of patients of vitamin D-resistant rickets group that is reliably higher in comparison with vitamin D-dependant rickets and control groups. The rate of periodontitis is higher as well.

Conclusion: at vitamin D-resistant rickets increase in the rate of periodontal inflammatory diseases was observed in comparison with vitamin D-dependant rickets and control groups; there was not revealed any reliable difference between vitamin D-dependent rickets and control groups.

REFERENCES

1. Гончаренко А.С. Стоматологический статус у детей, страдающих наследственными рахитоподобными заболеваниями, и принципы его коррекции. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2006.
2. Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, et al. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Ped Dent.* 2006;7(2):61–6.
3. Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues JJ, Godeau G, Garabedian M. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr.* 2003;142:324–331.
4. Davit-Béal T, Gabay J, Antonioli P, Masle-Farquhar J, Wolikow M. Dental complications of rickets in early childhood: case report on 2 young girls. *Pediatrics.* 2014; 133(4):e1077-81.
5. Fukumoto S. Bone and Calcium Research Update 2015. Novel treatment for FGF23-related hypophosphatemic diseases. *Clin Calcium.* 2015; 25(1):37-44.
6. Kubota T. Updates on rickets and osteomalacia dental diseases in rickets. *Clin Calcium.* 2013; 23(10):1497-502.

7. Opsahl V, Gaucher C, Bardet C, Chaussain C. Tooth dentin defects reflect genetic disorders affecting bone mineralization. *Bone.* 2012; 50(4): 989–997.

8. Periodontal disease: diagnosis and treatment. Guidelines and standards. Paris: ANAES; 2002.

9. Plagmann HC, Kocher T, Kuhrau N, Caliebe A. Periodontal manifestation of hypophosphatasia. A family case report. *J Clin Periodontol.* 1994;21:710–6.

10. Rabbani A, Ziaee V, Hypophosphatemic Rickets and its Dental Significance. *Tehran University of Medical Sciences, Accepted: Jun 24, Apr 28, 2013.*

11. Rabbani A. et al. Dental problems in hypophosphatemic rickets, a cross sectional study. *Iranian Journal of Pediatrics* 2012; 22(4): 531.

12. Souza AP, Kobayashi TY, Lourenço Neto N, Silva SMB, Machado Maam, Oliveira TM. Dental manifestations of patient with Vitamin D-resistant rickets. *Journal of Applied Oral Science* 2013; 21(6):601-606.

13. Souza MA, Soares Junior LA, Santos MA, Vaisbich MH. Dental abnormalities and oral health in patients with hypophosphatemic rickets. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:1023–1026.

14. Valenza G, Burgemeister S, Girschick H, Schoen C, Veihelmann S, Moter A, Haban V, Vogel U, Schlagenhauf U. Analysis of the periodontal microbiota in childhood-type hypophosphatasia. *Int J Med Microbiol.* 2006;296:493–500.

SUMMARY

PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH VITAMIN D-RESISTANT RICKETS

Japaridze N., Margvelashvili V., Shengelia M., Chigladze T., Kalandazde M.

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Objective - to define the risk of development of periodontal diseases at vitamin D-resistant rickets. The material for the study was based on the data from 13 children of 0-18 years with vitamin D-resistant rickets (I group), 68 children with vitamin D-dependent rickets (II group), and the control group included 61 children of the same ages. The patients were divided into 3 age groups: I group of 0-5 years (deciduous/milk teeth occlusion), II group of 6-12 of years (mixed bite), III group of 13-18 years (permanent occlusion). For the qualitative data the differences between the groups were detected by using F criteria but for the quantitative data the differences between the groups were detected by Student's t test for independent selection. Mathematical processing was performed using statistical software SPSS-22

In all three groups the gingivitis of mild and moderate forms were fixed, among them acute course was revealed

only in the group of vitamin D-resistant rickets. The rate of chronic, local, catarrhal and generalized gingivitis in the group of vitamin D-resistant rickets was reliably higher in comparison with both vitamin D-dependant rickets and control groups. In addition, a mild form of periodontitis with chronic course was revealed in all three groups the rate of which was reliably higher in the group of vitamin D-resistant rickets comparing with the ones of vitamin D-dependant rickets and control groups.

Conclusion: the rate of inflammatory periodontal diseases in children with vitamin D-resistant rickets is higher than in children with vitamin D-dependent rickets and the control groups.

Keywords: oral mucosa diseases, gingivitis, vitamin D, vitamin D-dependant rickets, vitamin D-resistant rickets.

РЕЗЮМЕ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА ПРИ ВИТАМИН D-РЕЗИСТЕНТНОМ РАХИТЕ

Джапаридзе Н.В., Маргвелаშვილი В.В.,
Шенгелия М.И., Чигладзе Т.Т., Каландадзе М.Н.

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

Целью исследования явилось определение риска развития заболеваний слизистой оболочки полости рта при витамин D-резистентном рахите.

Материалом для исследования послужили данные 13 детей в возрасте 0-18 лет с витамин D-резистентным рахитом (I группа), 68 детей с витамин D-зависимым рахитом (II группа); 61 ребенок составил группу сравнения. Пациенты разделены на 3 возрастные группы: I группа 0-5 лет (малочный прикус), II группа 6-12 лет (смешанный прикус), III группа 13-18 лет (постоянный прикус). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением статистических программ SPSS-22. Различия сравниваемых величин считали достоверными при $p < 0,05$ с применением критерия Стьюдента для количественных и F-критерия Фишера для качественных признаков.

Острая форма гингивита выявлена у детей, страдающих витамин D-резистентным рахитом. Частота хронической, локальной, катаральной и генерализованной формы гингивита у детей с витамин D-резистентным рахитом была выше, чем у детей с витамин D-зависимым рахитом и группы сравнения. Легкая форма хронического периодонтита наблюдалось во всех трех группах и частота его встречаемости была выше у детей с витамин D-резистентным рахитом, чем с витамин D-зависимым рахитом и группы сравнения.

Результаты исследования позволяют заключить, что показатель частоты воспалительных заболеваний пародонта у детей, страдающих витамин D-резистентным рахитом выше, чем у детей с витамин D-зависимым рахитом и группы сравнения.

რეზიუმე

პაროდონტის დაავადებები D ვიტამინ-რეზისტენტული რაქიტის დროს

ნ. ჯაფარიძე, ვ. მარგველაშვილი,
მ. შენგელია, თ. ჭიგლაძე, მ. კალანდაძე

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაავადების განვითარების რისკის დადგენა D ვიტამინ-რეზისტენტული რაქიტის დროს. შრომას საფუძვლად დაედო 0-18 წლის ასაკის 13 D ვიტამინ-დამოკიდებული (I ჯგუფი) და 68 D ვიტამინ-დამოკიდებული რაქიტით დაავადებული პაციენტის (II ჯგუფი) მონაცემები. საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა იმავე ასაკის 61 ბავშვს. პაციენტები გაყოფილ იყო 3 ასაკობრივ ჯგუფად: I ჯგუფი - 0-5 წელი (სარძევე თანებილვა), II ჯგუფი - 6-12 წელი (შერეული თანებილვა), III ჯგუფი - 13-18 წელი (მუდმივი). ხარისხობრივი მანკენებლებისათვის განსხვავების შეფასება ჯგუფებს შორის ხდებოდა F კრიტერიუმით, ხოლო რაოდენობრივი მანკენებლებისათვის - t სტიუდენტის კრიტერიუმით დამოკიდებული ამონარჩევისათვის. მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა პროგრამების პაკეტის SPSS 22-ის გამოყენებით.

სამივე ჯგუფში დაფიქსირდა მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის გინგვიტი, მათგან მწვავე მიმდინარეობა გამოვლინდა მხოლოდ რეზისტენტული რაქიტის ჯგუფში. ქრონიკული, ლოკალური, კატარული და გენერალიზებული გინგვიტის სისშირე D ვიტამინ-რეზისტენტული რაქიტის ჯგუფში სარწმუნოდ მეტი იყო, როგორც D ვიტამინ-დამოკიდებულ რაქიტთან, ისე კონტროლთან შედარებით. ასევე სამივე ჯგუფში დაფიქსირდა მსუბუქი ფორმის პაროდონტიტი ქრონიკული მიმდინარეობით, რომლის სისშირე სარწმუნოდ მაღალი იყო რეზისტენტული რაქიტის ჯგუფში D ვიტამინ-დამოკიდებულ რაქიტთან და კონტროლთან შედარებით.

ამრიგად, D ვიტამინ-რეზისტენტული რაქიტის დროს ადგილი აქვს პაროდონტის ანთებითი დაავადებების სისშირის მატებას D ვიტამინ-დამოკიდებულ რაქიტთან და კონტროლთან შედარებით.

INFLUENCE OF SMOKING ON AUDIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEARING FUNCTION

¹Gegenava Kh., ^{1,2}Japaridze Sh., ³Kevanishvili Z., ¹Lomidze L., ¹Khechinashvili T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Ltd. National Centre of ENT - Japaridze-Kevanishvili clinic;

³Ltd. Audiology National Center, Tbilisi, Georgia

Cigarette smoking and related diseases are global problem of health. Smoking has significant negative influence of health. According to the data of WHO, smoking decreases ability to work and is one of the major causes of various diseases leading to death [24-26].

Cigarette ingredients can cause congenital malformations [12]. These compounds and the smoke, containing end products of their oxidation have pharmacologically active, toxic and cancerogenic action.

According to the latest data, prevalence of tobacco usage is decreasing in many high-income countries, although it is increasing in many low- and middle-income countries [16].

Smoking is one of the risk factors for development of several pathologies: lung cancer, cardiovascular diseases, pathologies during pregnancy, disturbances in urinary and reproductive systems, eye pathologies, dental problems, etc [24,25,26]. Nowadays influence of smoking on hearing is the point of the growing interest of scientists.

Discussion regarding influence of smoking on hearing function has been continued about 20 years. Tobacco toxicity is directly related to the number of cigarettes smoked and inversely related to the age at which the habit was initiated [18]. In terms of dependence of hearing dysfunction level on blood nicotine concentration different views exist in scientific society – this is subject of discussion [2,5,17,21]. Published data indicate to high risk of hearing loss in smokers [17]. Various studies in the literature have shown that smoking is considered to be a risk factor for the development of conductive and sensorineural hearing losses, with widely diverse outcomes [18,22].

In California, increased auditory thresholds at 4000Hz were found among smokers, while in Malaysia such thresholds were found at 6000Hz [18]. Otherwise it is documented that smoking enhances negative influence of different factors (e.g. noise) [15,17,22]. One of the studies concluded that smoking workers exposed to noise are more predisposed to acquiring hearing losses at 3000 and 4000Hz [18].

The aim of our study was estimation of relation between smoking and development of cochlear neuritis.

Methods and materials. Research was conducted at Ltd. National Centre of ENT - Japaridze-Kevanishvili clinic and Ltd. Audiology National Center. 600 persons (range

30-59 years) were enrolled in the research. The data were collected from September 2011 to December 2013.

We carried out a cross sectional observational study of six hundred persons (mean age 45.4 ± 10.4). After filling the informed consent persons were divided into two groups: smokers group; included 300 smoking apparently healthy persons (mean age 44.3 ± 10.6 years) and control (non-smokers) group contained 300 healthy persons (mean age 46.5 ± 10.2 years). In both groups the study was excluded the following criteria: history of ear surgery, history of recurrent upper respiratory tract infections, acute upper respiratory tract infection at time of examination, abnormal appearance of tympanic membrane.

All persons completed a questionnaire including questions about their age and smoking status. Smoking was ascertained based on the number of cigarettes per day and duration of smoking (in years). To investigate dosage effects, we estimated the total number of packs in years. Total pack-years smoked were defined as the number of cigarettes smoked per day divided by 20 cigarettes per pack, then multiplied by the number of years of smoking. The inclusion criterion in smokers group was a cigarette smoking habit during 5 years at least 10 cigarettes per day.

Otoscopy was used from the beginning for defining outer ear condition (existence of impacted wax, epidermal debris, foreign bodies, etc) and Acoustic impedance test (timpanometry, reflexometry, testing for Eustachian tube conductivity) for verification of outer and middle-ear normality. Acoustic impedansometry was performed by Interacoustics AT-10.

After confirming the normal (unchanged) condition in outer and middle ear Pure Tone Audiometry was performed for hearing measure and identifies hearing nerve condition. For the hearing-loss judgment averaged threshold values were assessed at main speech frequencies, 0.5, 1, 2, 4,6 and 8 kHz. The mean threshold score exceeding 25 dB was regarded as a hearing-loss proof.

Pure Tone Audiometry is performed in sound-isolated room with usage of clinical audiometers (MADSEN ITERA) equipped by ear and bone conductivity telephones. In all cases ear- and bone-conduction threshold measurements were made on basic audiometrial threshold frequencies from 125 Hz through 8000 Hz [23].

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. From 300 subjects of the smokers group augmentation of hearing thresholds was stated in 94 (31.33%) persons, and normal thresholds in 206 (68.67%) persons. From 300 subjects of the nonsmokers group, on the other hand, hearing loss was proved in 52 (17.34%) persons, normal hearing in 248 (82.66%) persons. Hearing-loss vs. normal-hearing ratio amounted hence to 0.46 ($P < 0.01$) in the smokers group and to 0.21 ($P < 0.01$) in the nonsmokers'. The hearing-loss rate in smokers about twice exceeded thus the normally-hearing one. In nonsmokers, conversely, the hearing loss occurred only in one from about five consecutive individuals. The difference between smokers vs. nonsmokers in a hearing-loss rate seemed hence impressive.

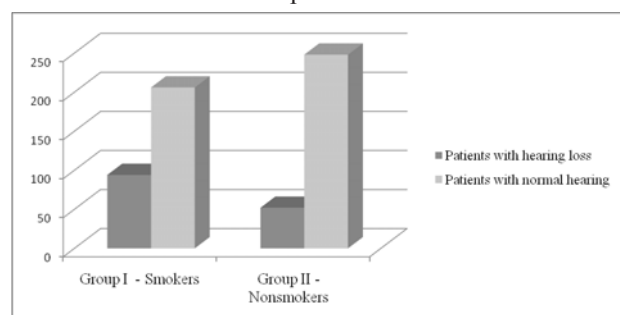


Fig. Association between hearing loss and smoking

Our results show a statistically significant difference between in smokers and non-smokers audiological characteristics.

As our results show sensorineural hearing loss in smokers compared to nonsmokers is obvious. According to the scientific literature, there is no direct evidence for the mechanisms of damage to the auditory system associated with cigarette smoke exposure. However, different putative mechanisms may play a role in the manifestations of auditory problems associated with nicotine exposure. One of the mechanisms may be related to hypoxia – Albuquerque et al. showed influence of smoking on the fetus and reported that both nicotine and carbon monoxide in cigarette smoke have been shown to reduce the oxygen supply especially to fetal tissue by restricting utero-placental blood flow [1,8,11,14]. Moreover, there may be direct intake of nicotine by the fetus, since nicotine can easily cross the placenta, potentially increasing fetal nicotine plasma levels by up to 15% and amniotic fluid levels by up to 54% in the mid trimester [9]. Thus, nicotine-induced vasospasms and carbon monoxide may deplete oxygen levels to the cochlea [1,14]. In older individuals nicotine induced vasospasms as well as atherosclerotic damage may play a role in hypoxic damage to the cochlea and even spiral ganglion cells [6].

The other putative mechanism may pertain to the interaction between nicotine and nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) within the auditory system. Nicotine binds to nAChRs that normally modulate the effects of a neurotransmitter acetylcholine. Since neurotransmitters function as chemical message carriers facilitating communication between cells by binding to the receptors on the cell surface, loss or damage of the receptors in essence would eliminate the modulatory influences of the receptors. There is now evidence that nAChRs are critical components of the auditory pathway, from the cochlea to the temporal lobe, and the descending auditory pathway [3,4,11,13]. Moreover, emerging data indicates that prenatal exposure to nicotine or chronic nicotine use during adolescence damages the nAChR binding sites, producing cognitive impairments in the auditory and visual modalities [7,10].

Finally, some of the scientists indicate to neurophysiological mechanism that may potentially explain the association between adolescent smoking and neurocognitive deficits is protracted development of the auditory central nervous system pathways [7]. There is incontrovertible evidence that many components of auditory central nervous system development, including the auditory thalamocortical and cortigofugal pathways, continue into late adolescence [7,19]. Moreover, these pathways are particularly susceptible to damage, if environmental toxins like nicotine are introduced during their developmental emergence [10,20].

To conclude, Study of Smoking effect on hearing function is a serious global problem. Considering the fact, that according to the data of WHO (European tobacco control status report 2014) Georgia is one of the smoker countries throughout the Europe [26], the received results are very important. On the other hand, in order to understand the effects of smoking on the auditory system, more studies need to be performed.

REFERENCES

1. Albuquerque, C. A., Smith, K. R., Johnson, C., Chao, R., Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Human Development*. 2004; 80: 31-42.
2. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Wiley TL, Nondahl DM, Tweed TS. Cigarette smoking and hearing loss: The epidemiology of hearing loss study. *J Amer Med Assoc* 1998; 279: 1715-1719.
3. Elgoyhen AB1, Katz E, Fuchs PA. The nicotinic receptor of cochlear hair cells: a possible pharmacotherapeutic target? *Biochem Pharmacol*. 2009;78(7):712-9.
4. Elgoyhen AB1, Katz E. The efferent medial olivocochlear-hair cell synapse. *J Physiol Paris*. 2012; 106(1-2)47-56.
5. Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch*

- Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 156-161.
6. Howard, G., Wagenknecht, L., Burke, G., Diez-Roux, A., Evans, G., McGovern, P., Nieto, J., & Tell, G. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 119-124.
 7. Jacobsen L.K., Picciotto M.R., Heath C.J., Frost S.J., Tsou K.A., Dwan R.A., Jackowski M.P., Constable R.T., Menci W.E. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. *Journal of Neuroscience* 2007; 27: 13491-13498.
 8. Korres S., Riga M., Balatsouras D., Papadakis C., Kanellos P., Ferekidis E. Influence of smoking on developing cochlea. Does smoking during pregnancy affect the amplitudes of transient evoked otoacoustic emissions in newborns? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2007; 71: 781-786.
 9. Lambers D.S., Clark K.E. The maternal and fetal physiological effects of nicotine. *Seminars in Perinatology* 1996; 20: 115-126.
 10. Liang K., Poytress B.S., Chen Y, Leslie F.M., Weinberger N.M., Metherate R.. Neonatal nicotine exposure impairs nicotinic enhancement of central auditory processing and auditory learning in adult rats. *European Journal of Neuroscience* 2006; 24: 857-866.
 11. Lustig L.R. Nicotinic acetylcholine receptor structure and function in the efferent auditory system. *The Anatomical Record. Part A. Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 2006; 288: 424-434.
 12. Merritt T, Mazela J, Merritt A. Tobacco smoking and its consequences on reproductive health: the impact of a lifestyle choices including cigarette smoke exposure on fertility and birth defects. *Przegl Lek.* 2013; 70(10):779-83.
 13. Morley B.J. Nicotinic cholinergic intercellular communication: Implications for the developing auditory system. *Hearing Research* 2005; 206: 74-88.
 14. Morrow R.J., Ritchie J.W.K., Bull S.B. Maternal cigarette smoking: the effects of umbilical and uterine blood flow velocity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988; 159: 1069-1071.
 15. Nakanishi N, Okamoto M, Nakamura K, Suzuki K, Tataru K. Cigarette smoking and risk for hearing impairment: A longitudinal study in Japanese male office workers. *J Occup Env Med.* 2000; 42(11): 1045-1049.
 16. Oncken CA, Dietz PM, Tong VT, Belizán JM, Tolosa JE, Berghella V, Goldenberg RL, Lando HA, Samet JM, Bloch MH. Prenatal tobacco prevention and cessation interventions for women in low- and middle-income countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(4): 442-453.
 17. Palmer KT, Griffin MJ, Syddall HE, Coggon D. Cigarette smoking, occupational exposure to noise, and self-reported hearing difficulties. *Occup Environ Med* 2004; 61(4): 340-344.
 18. Paschoal C.P, Frasson de Azevedo M. Cigarette smoking as a risk factor for auditory problems. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(6):893-902.
 19. Paus T., Zijbendos A., Worsely K., Collin D.L., Blumenthal J., Giedd J.N., Rapoport J.L., Evans A.C.. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science* 1999; 283: 1908-1911.
 20. Rice D., Barone S.Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from human and animal models. *Environmental Health Perspective* 2000; 108: 511-533.
 21. Uchida Y, Nakashimat T, Ando F, Niino N, Shimokata H. Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? A population-based aging study. *Int J Audiol* 2005; 44: 86-91.
 22. Wild DC, Brewster MJ, Banerjee AR. Noise-induced hearing loss is exacerbated by long-term smoking. *Clin Otolaryngol.* 2005; 30: 517-520.
 23. Хечинашвили СН. Вопросы аудиологии. Тб.: Мецниереба: 1978.
 24. http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/
 25. http://www.who.int/tobacco/framework/WHO_FCTC_english.pdf WHO, framework convention on tobacco control, 2005.
 26. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2014/european-tobacco-control-status-report-2014>.

SUMMARY

INFLUENCE OF SMOKING ON AUDIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEARING FUNCTION

¹Gegenava Kh., ^{1,2}Japaridze Sh., ³Kevanishvili Z.,
¹Lomidze L., ¹Khechinashvili T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Ltd. National Centre of ENT -Japaridze-Kevanishvili clinic; ³Ltd.Audiology National Center, Tbilisi, Georgia

Cigarette smoking and related diseases are global problem of health. Discussion regarding influence of smoking on hearing function has been continued about 20 years. The aim of our study was estimation of relation between smoking and development of cochlear neuritis. Research was conducted at Ltd. National Centre of ENT - Japaridze-Kevanishvili clinic and Ltd.Audiology National Center. The data were collected from September 2011 to December 2013. Cross- sectional observational study was carried out. 600 persons (mean age - 45.4±10.4) were enrolled in the research. After filling the informed consent persons were divided into two groups: smokers (300 smokers, apparently healthy persons, mean age 44.3±10.6 years) and control group (300 healthy non-smoker persons, mean age 46.5±10.2 years). All persons completed a questionnaire, which includes questions about smoking status too. The inclusion criterion in smokers group was a smoking habit during 5 years at least 10 cigarettes per day. Otoscopy and Acoustic impedance test (timpanometry, reflexometry,

testing for Eustachian tube conductivity) were used for verification of outer and middle-ear normality. Pure Tone Audiometry was performed for hearing measure and identifies hearing nerve condition. Obtained results were statistically treated by the student's *t*-distribution. For minimal level of significance was taken $p < 0,05$.

In smokers group hearing loss was proved in 31.33% (94 persons) and in control group - in 17.34% (52 persons). Hearing-loss vs. normal-hearing ratio amounted hence to 0.46 ($P < 0.01$) in the smokers group and to 0.21 ($P < 0.01$) in the nonsmokers'. Hearing loss in smokers may be provided by different pathological mechanisms.

Keywords: Cigarette smoking, hearing loss, cochlear neuritis.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА АУДИТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ СЛУХА

¹Гегенава Х.А., ^{1,2}Джапаридзе Ш.В.,
³Кеванишвили З.Ш., ¹Ломидзе Л.С.,
¹Хчинашвили Т.Р.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, ²ОАО Национальный центр оториноларингологии клиника Джапаридзе-Кеванишвили, ³ОАО Национальный центр аудиологии, Тбилиси, Грузия

Курение и заболевания, связанные с курением, представляют собой глобальную проблему. Около 20 лет ведутся дискуссии о влиянии курения на функции слуха. Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между курением и развитием кохлеарного неврита. Исследование проведено в ОАО Национальном центре оториноларингологии клиники им. Джапаридзе-Кеванишвили и ОАО Национальном центре аудиологии с сентября 2011 г. по декабрь 2013 г. В перекрестное наблюдательное исследование включено 600 пациентов (средний возраст $45,4 \pm 10,4$ лет). После информированного согласия пациенты разделены на две группы: исследуемая группа (300 практически здоровых лиц, средний возраст $44,3 \pm 10,6$ лет) и контрольная группа (300 здоровых лиц, средний возраст $46,5 \pm 10,2$ лет). Все участники исследования заполнили анкету, где особое внимание уделялось статусу курения. Обследовались курильщики со стажем 5 лет, которые выкуривали не менее 10 сигарет в день. С помощью отоскопа и акустической импедансометрии происходило исключение патологии среднего и наружного уха. Посредством тональной пороговой аудиометрии проводилось измерение остроты слуха и оценка состояния слухового нерва.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием *t*-критерия Стьюдента. Минимальным порогом достоверности считался $p < 0,05$.

В исследуемой группе снижение остроты слуха выявлено у 94 (31,33%) обследуемых, в контрольной - у 52 (17,34%). Соотношение между снижением остроты слуха и нормальным слухом составило 0,46 ($p < 0.01$) в исследуемой группе и 0,21 ($p < 0.01$) - в контрольной. Снижение слуха под влиянием курения можно объяснить развитием различных патологических механизмов.

რეზიუმე

მწვევლობის გავლენა სმენის ფუნქციის აუდიოლოგიურ მაჩვენებლებზე

¹ხ. გეგენავა, ^{1,2}შ. ჯაფარიძე, ¹ზ. ქვეანიშვილი,
¹ლ. ლომიძე, ¹თ. ხეჩინაშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ²შპს ოტორინოლარინგოლოგიის ეროვნული ცენტრი-ჯაფარიძე-ქვეანიშვილის კლინიკა, ³შპს აუდიოლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო კორელაციის დადგენა მწვევლობასა და კოხლეური ნევრიტის განვითარებას შორის.

კვლევა ჩატარდა შპს ოტორინოლარინგოლოგიის ეროვნულ ცენტრ-ჯაფარიძე-ქვეანიშვილის კლინიკასა და შპს აუდიოლოგიის ეროვნული ცენტრში 2011 წლის სექტემბრიდან 2013 წლის დეკემბრამდე პერიოდში. ჯვარედინი ობსერვაციული ტიპის კვლევაში ჩართული იყო 600 პაციენტი (საშუალო ასაკი - $45,4 \pm 10,4$). ინფორმირებული თანხმობის შემდეგ, პაციენტები ორ ჯგუფად დაიყო: საკვლევი ჯგუფი (300 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი, საშუალო ასაკი - $44,3 \pm 10,6$) და საკონტროლო ჯგუფი (300 ჯანმრთელი პირი, საშუალო ასაკი - $46,5 \pm 10,2$). კვლევაში მონაწილე ყველა პირმა კითხვარი შეავსო, რომელშიც ყურადღება გამახვილებულია მწვევლობის სტატუსზე. საკვლევი ჯგუფში ჩართვის კრიტერიუმს 5 წლის განმავლობაში მწვევლობის სტატუსი (დღეში - არანაკლებ 10 ღერი) წარმოადგენდა. ოტოსკოპის და აკუსტიკური იმპედანსომეტრის მეშვეობით ხდებოდა გარეთა და შუა ყურის პათოლოგიების გამორიცხვა. ტონალური ზღურბლოვანი აუდიომეტრიით ხდებოდა სმენის გაზომვა და სმენის ნერვის მდგომარეობის შეფასება. მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა სტიუდენტის *t*-კრიტერიუმის მეშვეობით. სარწმუნოების მინიმალურ ზღვრად მიხნეული იქნა $p < 0,05$.

საკვლევი ჯგუფში სმენის დაქვეითება აღენიშნა 31,33%-ს (94 პირი), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 17,34%-ს (52 პირი). საკვლევი ჯგუფში სმენის

დაქვეითების ნორმალურ სმენასთან შეფარდების მაჩვენებელი შეადგინა 0,46 ($p<0.01$), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 0,21 ($p<0.01$).

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ

Цередиани И.О.

Центр микрохирургии Джавришвили «Офтальмидж», Тбилиси, Грузия

Миопия - самая распространенная аномалия рефракции. Близорукость - одна из основных проблем здравоохранения во всем мире, ее распространенность резко возросла за последнее десятилетие [6].

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза близорукости, прогрессирующая, осложненная близорукость по сей день занимает одно из первых мест среди причин слепоты и слабовидения; в структуре инвалидности по зрению ее удельный вес составляет 35-44% [2].

Зрительная инвалидность, ограничение профессионального выбора и резкое снижение или полная потеря работоспособности в молодом, еще трудоспособном возрасте определяют медико-социальное значение прогрессирующей миопии [3].

Среди проблем миопии особое значение придается таким осложнениям, как дистрофия, отслойка и другие изменения сетчатки, а также вопросам их профилактики и лечения. В связи с вышеизложенным, профилактика развития миопии и сопровождающих ее осложнений направлена на разрешение значимых социальных проблем [1].

В патогенезе прогрессирования миопии и миопической хорио-ретиальной дистрофии ведущая роль принадлежит биомеханическим и гемодинамическим факторам [1].

Ослабление склеральной капсулы под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов сопровождается тенденцией растяжения склеры с удлинением передне-задней оси глазного яблока, что отрицательно влияет на состояние сетчатки и сосудистой оболочки, которые менее пластичны, чем склера. В этих условиях миопия является не аномалией рефракции, а миопической болезнью, которая сопровождается функциональными и морфологическими осложнениями [1].

Аномалии рефракции глаза зависят не столько непосредственно от силы оптических линз, сколько от длины глазного яблока. При дальнозоркости передне-задняя ось глаза короче, а при близорукости - длиннее.

В норме человек рождается с дальнозоркой рефракцией. Затем, весь период детства и подростковый возраст, глазное яблоко незначительно удлиняется, что сопровождается исчезновением дальнозоркости. Максимальное снижение наблюдается на первом году жизни. С возрастом рост глаза замедляется и в зрелом возрасте вовсе прекращается [5,8].

Рост глаз у индивидов происходит по-разному. При быстром росте глазного яблока снижение дальнозоркости происходит быстрее и, если дальнозоркость исчезает полностью в период детства, то дальнейший рост глазного яблока означает рост близорукости. Во взрослом возрасте рост близорукости в абсолютном большинстве случаев замедляется и останавливается.

Чем раньше развивается близорукость, тем сильнее она становится, так как для роста глазного яблока остается больше времени. Близорукость чаще встречается у лиц с избыточной зрительной нагрузкой в детском и подростковом возрасте. Наследственная предрасположенность к близорукости играет немаловажную роль, однако сложно определить какую, так как дети часто наследуют от родителей не только гены, но и образ жизни.

Целью исследования явилось определение остаточных деформаций склеры при взоре медиально-вниз (режим чтения).

Материал и методы. Обследовано 150 пациентов, которые в зависимости от возраста были разделены на три группы: I группа - 50 пациентов в возрасте от 5 до 19 лет, II группа - 50 пациентов в возрасте от 13 до 19 лет, III группа - 50 пациентов от 19 лет и старше. У всех обследованных пациентов отмечалась различная

степень близорукости. Используемые в исследовании возрастные критерии обоснованы анатомическим развитием глазного яблока. В норме размер глаза в возрасте 5-12 лет варьирует в пределах от 20,5 мм до 23 мм; с 13 до 18 лет - 23-24 мм, с 19 лет - 24,5 до 24,9 мм с учетом $\pm 0,5$ мм [4,15].

Кроме общепринятых офтальмологических исследований, больным проведена ультразвуковая биометрия глазного яблока (Alcon. a-scan 2008). Планируется повторение вышеперечисленных исследований в течение 3 лет.

Ультразвуковая биометрия проводилась следующим образом: у каждого пациента поверхность ультразвукового зонда приводили в соприкосновение с одной и той же точкой экватора в 3 позициях глазного яблока: передне-задняя ось глаза (ПЗО), длина ПЗО при медиальном взоре, при взоре медиально-вниз (режим чтения).

Результаты и их обсуждение. Анализ данных, полученных в результате проведенных исследований, выявил, что во всех возрастных группах отмечается удлинение ПЗО глаз в режиме чтения за счёт растяжения склеры. Во время конвергенции, сопровождающейся повышением внутриглазного давления (ВГД) происходит растяжение склерального контура в направлении заднего полюса, что обуславливает эллипсоидную форму заднего полушария глазного яблока. Такая форма закрепляется в глазах с осевой миопией после появления остаточных деформаций склеры [1]. Истончение склеры, связанное с миопией, может снизить толерантность склеры и глазного нерва к повышенному ВГД, индуцируя в дальнейшем осевое удлинение склеры, и вызывая повреждение зрительного нерва [1,6].

При ослабленной аккомодационной способности усиленная зрительная работа на близком расстоянии становится непосильной нагрузкой для глаз, при этом происходит удлинение ПЗО глаза, кроме того, как только задний полюс глаза принимает более выпуклую форму, он становится местом наименьшего сопротивления [1].

Результаты ультразвуковой биометрии глазного яблока представлены на диаграммах 1-3.

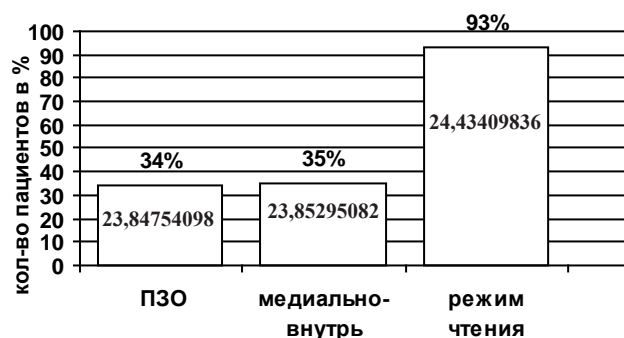


Диаграмма 1. Данные ультразвуковой биометрии пациентов в возрасте с 5 до 12 лет (средние значения)

На диаграмме 1 представлены данные 50 пациентов (100 глаз) в возрасте с 5 до 12 лет. Полученные результаты показывают, что в этом возрасте у 93% исследуемых отмечается удлинение склеральной капсулы при режиме чтения.

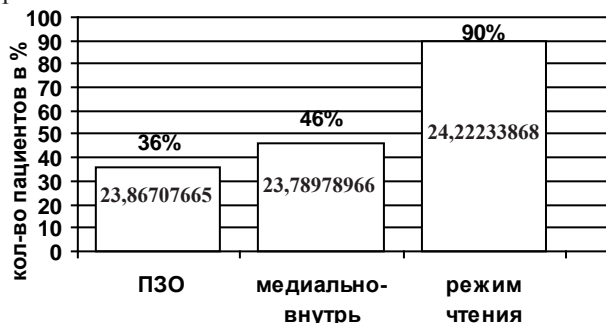


Диаграмма 2. Данные ультразвуковой биометрии пациентов в возрасте с 13 до 19 лет (средние значения)

На диаграмме 2 представлены данные 50 пациентов (100 глаз) в возрасте с 13 до 19 лет. Полученные результаты показывают, что в этом возрасте у 90% исследуемых отмечается удлинение склеральной капсулы в режиме чтения.

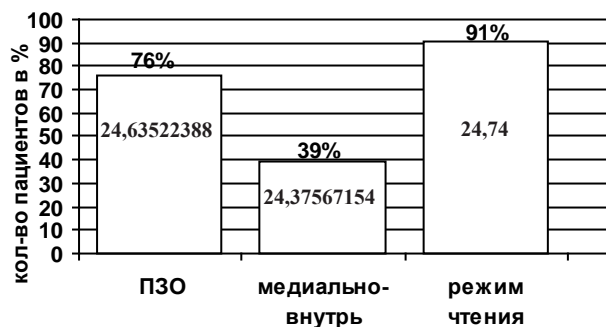


Диаграмма 3. Данные ультразвуковой биометрии пациентов в возрасте от 19 лет и старше (средние значения)

Из данных, представленных на диаграмме 3, следует, что в возрасте от 19 лет и старше у 91% исследуемых отмечается удлинение склеральной капсулы в режиме чтения.

За последнее десятилетие миопия чаще появляется в подростковом и дошкольном возрасте. Среди детей миопическая рефракция составляет почти 80% [16,24]. Понижение зрения, которое сопровождает прогрессирующую миопию, осложняет восприятие визуальной информации и уменьшает потенциал трудоспособности. Согласно современному определению генезиса миопии, ведущими риск-факторами ее развития являются: а) малоподвижный образ жизни; б) неправильный режим питания; в) рост вирусно-инфекционных заболеваний; г) увеличение времени, проводимого за компьютером [6].

Такое ускорение тенденции проблемы ставит перед необходимостью досконально изучить, в первую

очередь, патогенез указанной патологии. Результаты проведенного исследования выявили, что среди детей нагрузка зрения на близком расстоянии вызывает напряжение склеры, деформацию склеральной капсулы, удлинение ПЗО глаза и, как следствие, развитие миопической болезни.

Учитывая вышеизложенные причины генеза, улучшенная трофика склеры, по всей вероятности, усилит пластичность склеры, что, естественно, уменьшит вероятность накопления остаточных деформаций склеральной капсулы и значительно снизит риск развития миопии.

На основании данных, полученных в ходе проведенного исследования, рекомендуем применение результатов исследования в виде базисной информации для проведения профилактических мероприятий, медикаментозного или другого вида терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина; 1999.
2. Аминова З.М., Нефедовская Л.В. Информационное обеспечение проблем детской инвалидности. Общественное здоровье и здравоохранение. 2006.
3. Коновалова А.В. Гигиеническая оценка влияния факторов среды обитания на распространенность болезней глаза и его придаточного аппарата среди детского населения. Здравоохранение Российской Федерации 2007; 6: 54.
4. Нефедовская Л.В. Миопия у детей как медико-социальная проблема. Российский педиатрический журнал. 2008.
5. Нефедовская Л.В. Профилактика нарушения зрения у детей школьного возраста. Справ, педиатра 2008; 7: 19-23.
6. Foster P.J., Jiang Y. Epidemiology of myopia. Eye (Lond.) 2014; 28:202–208.
7. Guggenheim J.A., Hill C., Yam T.F. Myopia, genetics, and ambient lighting at night in a UK sample. British J. Ophthalmol. 2003; 87(5): 580-582.
8. Jiang B.C., Schatz S., Seger K. Myopic progression and dark focus variation in optometric students during the first academic year. Clin. Exp. Optom. 2005 88(3): 153-159.
9. Kemper AR, et al. Uncorrected distance visual impairment among adolescents in the United States. Journal of Adolescent Health, 2012; 50(6): 645–647.
10. Kim M.H., Zhao D., Kim W. et al. Heritability of myopia and ocular biometrics in Koreans: the healthy twin study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(5):3644-3649.
11. Li Y.J., Goh L., Khor C.C. et al. Genome-wide association studies reveal genetic variants in CTNND2 for high myopia in Singapore Chinese. Ophthalmology. 2011.
12. McBrien, NA, Arumugam, B, Gentle, A, Chow, A, and Sahebajada, S. The M4 muscarinic antagonist MT-3 inhibits

myopia in chick: evidence for site of action. Ophthalmic Physiol Opt. 2011.

13. Mirshahi A., Ponto K.A., Hohn R. et al, Ophthalmological aspects of the Gutenberg Health Study (GHS): an interdisciplinary prospective population-based cohort study. Ophthalmology 2013; 110:210–217.

14. Morgan I.G. Myopia. 2012.

15. Morgan I., Rose K. How genetic is school myopia? Prog. Retin. Eye Res. 2005; 24(1): 1-38.

16. Morgan I.G., Ohno-Matsui K., Saw S.M. Myopia. Lancet. 2012;379:1739–1748.

17. Mutti D.O., Marks A.R. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. Optom Vis Sci. 2011.

18. Mutti D.O., Cooper M.E., Dragan E. and CLEERE Study Group. Vitamin D receptor (VDR) and group-specific component (GC, vitamin D-binding protein) polymorphisms in myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011.

19. Pan C.W., Ramamurthy D., Saw S.M. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. Ophthalmic Physiol Opt. 2012; 32: 3–16

20. Saw S.M. et al. Incidence and progression of myopia in Singaporean school children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46(1): 51-57.

21. Siatkowski R. et al. Safety and efficacy of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia: a 1-year, multicenter, double-masked, placebo-controlled parallel study. Arch. Ophthalmol. 2004. 122(11): 1667-1674.

22. Schultz N. Generation specs: stopping the short-sight epidemic. New Scientist. Health 2009; 10: 6.

23. Smith E.L. Hung L.F., Huang J. Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 421–428.

24. Song Y.Y., Wang H., Wang B.S., Qi, H, Rong, ZX, and Chen, HZ. Atropine in ameliorating the progression of myopia in children with mild to moderate myopia: a meta-analysis of controlled clinical trials. Ophthalmic Physiol Opt. 2011; 31: 529–539.

SUMMARY

CURRENT STATUS ON THE PATHOGENESIS OF PROGRESSIVE MYOPIA

Tserediani I.

Eye Microsurgery Javrishvili Clinic "Oftalmiji", Tbilisi, Georgia

In the article shown is the modern diagnostic method of progressive myopia pathogenesis. Establishment of possible myopia progress using the ultrasonographic biometry while looking into and into and down contact equator at one and the same point.

The research goal is to study the residual deformative changes developed as a result of sclera distraction during reading.

We have researched 150 patients. The patients were split in three groups according to the age and myopia type: I group included patients of the age of 5-12 years; the II group had patients of the age of 13-19 years; III group – patients above the 19 years.

The used age differentiation is based on the eye anatomic growth criteria. The research was held by the following scheme: all the researches patients underwent the preliminary anesthesia drops instillation; the ultrasonographic biometry catheter was put using one and the same equator point. In the first position they established the front and back axis size, in the second one – the eye size was established in the medial look regime; in the third position - the eye size was established in the reading regime.

The data obtained are as follows: among the first group patients, aged from 5 to 12 years, in reading regime the eye size was increased in 93% cases; among the second group

patients, aged from 13 to 19 years, in reading regime the eye size was increased in 90% cases; among the third group patients, aged above 19 years - 91% cases.

The reason why the sclera capsule distraction during reading regime is that of the extraocular muscles and growth of the intraocular pressure influence the process. Because the sclera is fibrotic membrane, it is characterized with well-marked elasticity, stronger accommodation and the sigh load in the near distance causes sclera capsule distraction. After the contraction the residual deformation stays there. Accumulation of such residual deformations causes the sclera weakness and formation of myopia as a disease.

According to the data obtained, it is necessary to work out the certain recommendations, from the sclera nutrition and other medical preparations standpoint. Improvement of the sclera nutrition will slacken the residual changes in sclera, and this will significantly decrease the myopic disease advancing.

Keywords: Myopia, pathogenesis, weak sclera, eye ball dilatation.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ

Цередиани И.О.

Центр микрохирургии Джавришвили «Офтальмидж», Тбилиси, Грузия

В статье рассмотрен современный метод диагностики прогрессирующей осложненной близорукости с применением ультразвуковой биометрии глазного яблока при взоре медиально-вниз (режим чтения).

Целью исследования явилось определение остаточных деформаций склеры при взоре медиально-вниз (режим чтения).

Обследовано 150 пациентов, которые в зависимости от возраста были разделены на три группы: I группа - 50 пациентов в возрасте от 5 до 19 лет, II группа - 50 пациентов в возрасте от 13 до 19 лет, III группа - 50 пациентов от 19 лет и старше. У всех обследованных пациентов отмечалась различная степень близорукости.

Анализ данных проведенного исследования в зависимости от возраста выявил, что в возрасте от 5 до 19 лет у 93% пациентов выявлено удлинение склеральной капсулы в режиме чтения; в возрасте 13-19 лет – у 90% обследованных и у 91% в возрасте 19 лет и старше.

Анализ данных, полученных в результате исследования, показывает, что при миопии имеет место удлинение передне-задней оси глаз при режиме чтения за счёт растяжения склеры. Во время конвергенций, сопровождающихся повышением внутриглазного давления, происходит растяжение склерального контура в направлении заднего полюса, что обуславливает эллипсоидную форму заднего полушария глазного яблока. Подобная форма закрепляется в глазах с осевой миопией после появления остаточных деформаций склеры.

Учитывая вышеизложенные причины генеза, улучшенная трофика склеры, по всей вероятности, усилит пластичность склеры, что, естественно, уменьшит вероятность накопления остаточных деформаций склеральной капсулы и значительно снизит риск развития миопии.

На основании данных, полученных в ходе проведенного исследования, рекомендуем применение результатов исследования в виде базисной информации для проведения профилактических мероприятий, медикаментозного или другого вида терапии.

რეზიუმე

პროგრესირებადი მიოპიის პათოგენეზის თანამედროვე ასპექტები

ი. წერედიანი

თვალის მიკროქირურგიის ჯავრიშვილის კლინიკა „ოფთალმიჯი“, თბილისი. საქართველო

სტატიაში მოყვანილია პროგრესირებადი მიოპიის პათოგენეზის თანამედროვე დიასგნოსტიკის მეთოდი. მიოპიის შესაძლებელი პროგრესის დადგენა ულტრაბგერითი ბიომეტრის გამოყენებით შიგნით და შიგნით და ქვევით ყურებისას საკონტაქტო ეკვატორის ერთი და იგივე წერტილში. კვლევის მიზანია კითხვის რეჟიმში სკლერის გაწელების შედეგად განვითარებული ნარჩენი დეფორმაციული ცვლილებების შესწავლა. გამოკვლეულია 150 პაციენტი. პაციენტები დაყოფილი იყო ასაკის და მიოპიის ხარისხის გათვალისწინებით სამ ძირითად ჯგუფად: I ჯგუფში გაერთიანებულ პაციენტთა ასაკი იყო 5-დან 12 წლამდე, II ჯგუფში პაციენტთა ასაკი იყო 13 დან 19 წლამდე და III ჯგუფში პაციენტთა ასაკი იყო 19 წლის ზევით. გამოყენებული ასაკობრივი დაყოფა ემყარება თვალის ანატომიური ზრდის კრიტერიუმებს. კვლევა ჩატარდა შემდეგი სქემით: ყველა გამოსაკვლევი პაციენტს წინასწარ ჩატარდა საანესთეზიო წვეთების ინსტილაცია; ულტრაბგერითი ბიომეტრის ზონდის დადება ხდებოდა

ეკვატორის ერთი და იგივე წერტილის გამოყენებით. პირველ პოზიციაში ხდებოდა თვალის წინაუკანა ღერძის ზომის დადგენა, მეორე პოზიციაში თვალის ზომის განსაზღვრა მედიალურად მხერის რეჟიმში; მესამე პოზიციაში თვალის ზომის განსაზღვრა კითხვის რეჟიმში. დადგენილია მონაცემები: პირველი ჯგუფის პაციენტებში, რომელთა ასაკი იყო 5 დან 12 წლამდე კითხვის რეჟიმში თვალის ზომის მომატება ხდება 93%-ში; მეორე ჯგუფის პაციენტებში რომელთა ასაკი იყო 13 დან 19 წლამდე 90%-ში; მესამე ჯგუფის პაციენტებში, რომელთა ასაკი იყო 19 წლის ზევით - 91%-ში. კითხვის რეჟიმში სკლერალური კაფსულის გაწელების მიზეზია ექსტრაოკულარული კუნთების ზემოქმედება და თვალშიდა წნევის მომატება. ვინაიდან სკლერა წარმოადგენს ფიბროზულ გარსს, ხასიათდება კარგად გამოხატული ელასტიურობით გაძლიერებული აკომოდაცია და მხედველობითი დატვირთვა ახლო მანძილზე იწვევს სკლერის კაფსულის გაჭიმვას, ყოველი გაჭიმვა - შეკუმშვის შემდეგ რჩება ნარჩენი დეფორმაცია, ამ დეფორმაციების დაგროვება იწვევს სკლერის სისუსტეს და მიოპიის ჩამოყალიბებას დაავადების სახით. მიღებული მონაცემების მიხედვით აუცილებელია დამუშავდეს გარკვეული რეკომენდაციები სკლერის მკვებაზე ან სხვა სამკურნალწამლო საშუალებების თვალთახედვით. სკლერის კვების გაუმჯობესება შეანელებს ნარჩენ ცვლილებებს სკლერაში, რაც მნიშვნელოვნად შეამცირებს მიოპიური დაავადების განვითარებას.

ABERRANT EXPRESSION OF Fcγ-RECEPTORS AND TOLL LIKE RECEPTOR CD180 ON MONOCYTES FROM PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

¹Tsertsvadze T., ¹Mitskevich N., ²Ghirdaladze D., ¹Porakishvili N.

¹Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; ²Institute of Haematology and Blood Transfusiology, Tbilisi, Georgia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukaemia in the US and in Europe, including Georgia, and is predominant in elderly males with the median age 64 years at diagnosis. The clinical course of the disease is heterogeneous: patients with indolent CLL do not require treatment for many years, whilst others succumb to an aggressive course that requires intensive immediate treatment [5,10].

Patients with CLL often demonstrate features of mild acquired immunodeficiency and suffer from infectious dis-

eases, as a result of both, the disease progression and chemotherapy [2]. This emphasizes importance of assessment of immune responses to pathogens in CLL, including innate immunity mediated by blood neutrophils and monocytes. One of the major surface receptors that “senses” pathogens and is expressed by monocytes is CD180 Toll-like receptor, also involved in the development of the septic shock [1]. Up to our knowledge there are no publications on the levels of expression of CD180 on monocytes in CLL. In addition, anti-tumour potential of monocytes remains of a special interest [3,9], particularly in the context of immu-

notherapy with monoclonal antibodies (mAbs). These often express anti-tumour toxicity through several mechanisms, including Fc γ -receptor (Fc γ R)-mediated phagocytosis of opsonised leukaemic cells. There are three types of Fc γ R designated CD64, CD32 and CD16 which differ by their affinity of binding to IgG molecule [4,6]. The functional status of phagocytic cells in CLL patients therefore would affect efficiency of anti-tumour therapeutic mAbs, and needs to be assessed.

And yet the functions of monocytes in patients with CLL are not fully studied, and publications on the subject are scarce.

This paper addresses of monocytes functional status through assessment of the patterns of expression of Fc γ receptors and CD180 receptor on monocytes from CLL patients and healthy controls.

Material and methods. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from 15 CLL patients and 12 age-matched healthy volunteers were separated on Ficoll-Hypaque gradient (Sigma) or after the application of the lysing solution (Gibco). Expression of cell surface receptors was carried out following the standard immunophenotyping technique described previously by us [7,8]. The following mAbs were used: FITC-conjugated anti-human CD64, PE-conjugated anti-human CD32, FITC-conjugated anti-human CD16 and PE-conjugated anti-human CD180 (all – BD Pharmingen). FITC-conjugated IgG1 and PE-conjugated IgG1 were used as isotype controls (both – BD Pharmingen). All samples were analysed using FACScan flow cytometer (Becton&Dickinson) by gating on the monocyte population in FSC/SSC dotplot. The data was expressed as percentages of positive cells as well as mean fluorescence intensity (MFI).

The data was statistically analysed using Mann-Whitney non-parametrical U-test. The values represent averages (M) with standard deviation (SD).

Results and their discussion. Our results indicate that the percentages of CD64⁺ monocytes irrespective of the way of their preparation, were dramatically decreased in CLL patients, compared to the healthy controls (Controls: 77.5 \pm 7.1%; CLL: 10.4 \pm 3.1%, p=0.0138), whereas the percentages of CD32⁺ monocytes remained largely unchanged (Controls: 90.2 \pm 5.1%; CLL: 86.6 \pm 8.9%, p=0.233) (Fig. 1).

Similar pattern has been obtained for the MFI of the expression of CD64 and CD32 that reflects the density of the expression of these receptors on monocytes (Fig.2). For CD64 -Controls: 180.9 \pm 34.1; CLL: 30.1 \pm 14.3, p=0.0027. For CD32 – Controls: 76.9 \pm 17.1; CLL: 56.5 \pm 15.7, p=0.826.

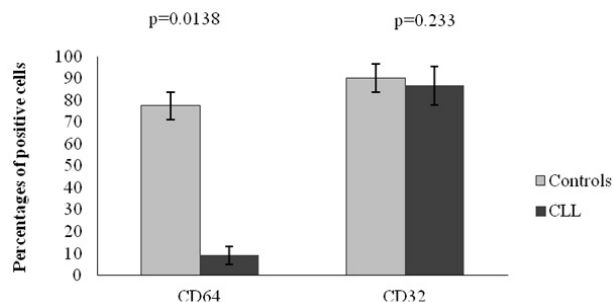


Fig. 1. Percentages of CD64⁺ and CD32⁺ monocytes in peripheral blood of CLL patients and healthy controls

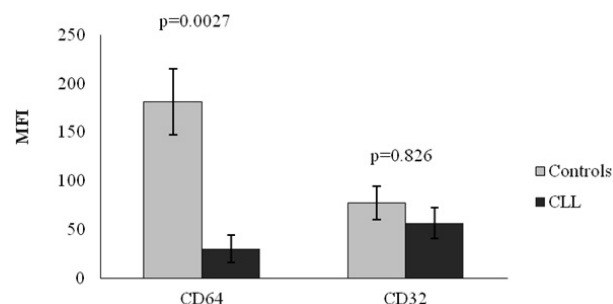


Fig. 2. MFI of the expression of CD64 and CD32 on monocytes from CLL patients and healthy controls

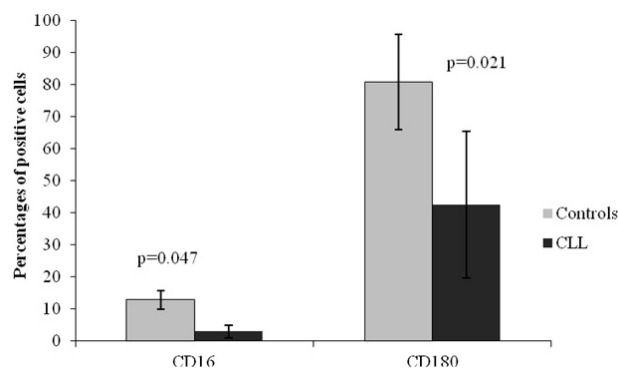


Fig. 3. Percentages of CD16⁺ and CD180⁺ monocytes in peripheral blood of CLL patients and healthy controls

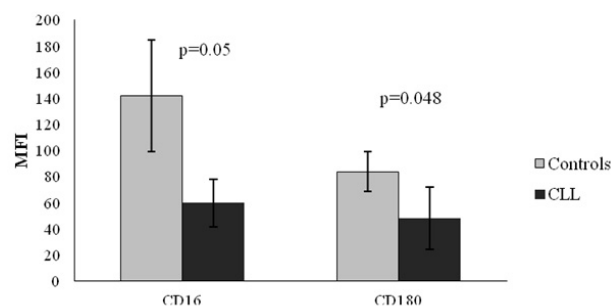


Fig. 4. MFI of the expression of CD16 and CD180 on monocytes from CLL patients and healthy controls

Unlike CD32 receptor, percentages of CD16⁺ monocytes and MFI, irrespective of the way of their preparation, were decreased in CLL patients, compared to healthy controls

as shown in Figures 3 and 4. For percentages (Fig. 3) - Controls: $12.9 \pm 2.1\%$; CLL: $2.9 \pm 2.07\%$, $p=0.047$; For MFI (Fig. 4) - Controls: 141.8 ± 42.7 ; CLL: 59.6 ± 17.9 , $p=0.05$.

The levels of CD180 on monocytes from CLL patients were also significantly decreased as expressed both by the percentages of positive cells (Fig. 3) and MFI of expression (Fig. 4). For the percentages of CD180⁺ monocytes: Controls: $80.7 \pm 14.5\%$; CLL cells: $42.5 \pm 22.8\%$, $p=0.021$; For MFI - Controls: 83.6 ± 15.2 , CLL: 47.8 ± 23.8 , $p=0.048$.

We conclude that monocytes from peripheral blood of CLL patients lack expression of CD64 and CD16 as well as CD180 that would substantially undermine their ability to contribute to anti-bacterial immune responses and lead to immunodeficiency, documented in CLL. On the other hand, anti-tumour mAbs often recruit monocytes via their CD64 receptors, and an aberrant expression of CD64 would negatively affect the efficiency of antibody-mediated immunotherapies. Our data therefore indicates that prior to the employment of mAb-dependant therapies in CLL patients it might be necessary to elevate the expression of CD64. This could be achieved by using certain cytokines such as interferon-gamma (IFN- γ) and relevant studies are currently underway.

REFERENCES

1. Chiron D, Bekeredjian-Ding I, Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Gaetan J. Toll-like receptors: lessons to learn from normal and malignant human B cells. *Blood*. 2008; 112(6): 2205–2213.
2. Clifford R, Schuh A. State-of-the-Art Management of Patients Suffering from Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Med Insights Oncol*. 2012; 6:165-178.
3. Divanovic S, Trompette A, Atabani S, et al. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by the Toll-like receptor homolog RP105. *Nature Immunology*. 2005; 6, 571-578.
4. García-García E, Rosales C. Fc receptor signaling in leukocytes: Role in host defense and immune regulation. *Current Immunology Reviews*. 2009; 5: 227-242.
5. Ghia P, Chiorazzi N, Stamatopoulos K. Microenvironmental influences in chronic lymphocytic leukaemia: the role of antigen stimulation. *J Int Med*. 2008; 264(6):549–562.
6. Karsten CM, Köhl J. The immunoglobulin, IgG Fc receptor and complement triangle in autoimmune diseases. *Immunobiology* 2012; 217(11):1067-79.
7. Porakishvili N, Kulikova N, Jewell AP, et al. Differential expression of CD180 and IgM by B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells using mutated and unmutated immunoglobulin VH genes. *Br J Haematol*. 2005; 131(3):313-319.
8. Porakishvili N, Memon A, Vispute K, et al. CD180 functions in activation, survival and cycling of B chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol*. 2011; 153:486–498.
9. Richards DM, Hettinger J, Feuerer M. Monocytes and Macrophages in Cancer: Development and Functions. *Cancer microenvironment*. 2013; 6(2):179–191.

10. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009; 115(2):363-372.

SUMMARY

ABERRANT EXPRESSION OF Fc γ -RECEPTORS AND TOLL LIKE RECEPTOR CD180 ON MONOCYTES FROM PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

¹Tsertsvadze T., ¹Mitskevich N., ²Ghirdaladze D., ¹Porakishvili N.

¹*Iv. Javakishvili Tbilisi State University;* ²*Institute of Haematology and Blood Transfusiology, Tbilisi, Georgia*

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukaemia in the US and in Europe, including Georgia. Patients with CLL are susceptible to infectious diseases as a result of both, the disease progression and chemotherapy that indicates deficiency of immune responses to pathogens, including innate immunity, mediated by monocytes. Monocytes are also often recruited by monoclonal antibodies (mAbs) which express anti-tumour toxicity through Fc γ -receptor (Fc γ R)-mediated phagocytosis of opsonised leukaemic cells. In this paper we address of monocytes functional status through assessment of the patterns of expression of Fc γ receptors CD64, CD32, CD16 and CD180 receptor on monocytes from CLL patients and healthy individuals using specific mAbs and flow cytometry.

Our data demonstrate that monocytes from peripheral blood of CLL patients lack expression of CD64 and CD16 as well as CD180 that would substantially undermine their ability to contribute to anti-bacterial immune responses. In addition, aberrant expression of CD64 would negatively affect the efficiency of antibody-mediated immunotherapies.

Keywords: chronic lymphocytic leukaemia (CLL), Fc γ -Receptors, CD180, monocytes.

РЕЗЮМЕ

АБЕРРАНТНАЯ ЭКСПРЕССИЯ Fc γ -РЕЦЕПТОРОВ И ТОЛЛ-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА CD180 НА МОНОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

¹Церцвадзе Т.Ш., ¹Мицкевич Н.Г., ²Гирдаладзе Д.М., ¹Поракишвили Н.З.

¹*Тбилисский государственный университет И. Джавакшвили;* ²*Институт гематологии и трансфузиологии, Тбилиси, Грузия*

Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ) наиболее распространенный вид лейкемии в США и Ев-

ропе, включая Грузию. Пациенты с ХЛЛ подвержены инфекционным заболеваниям, как по причине прогрессирования болезни, так и вследствие химиотерапии. Это указывает на дефицит иммунного ответа на патогены, в том числе и на недостаточность врожденного иммунитета, опосредованного моноцитами. Кроме того, моноциты участвуют и в противоопухолевом действии моноклональных антител (МКА) с помощью Fc-гамма рецептор-(FcγR)-опосредованного фагоцитоза опсонизированных антителами лейкоцитарных клеток. В статье рассмотрен функциональный статус моноцитов посредством изучения характера экспрессии Fcγ-рецепторов – CD64, CD32, CD16 и толл-подобного

рецептора CD180 в моноцитах больных ХЛЛ и здоровых доноров, используя для этой цели специфические МКА и проточную цитометрию.

Полученные в результате исследования данные указывают на дефицит экспрессии как CD64 и CD16 Fcγ-рецепторов, так и CD180 в моноцитах периферической крови больных ХЛЛ по сравнению со здоровыми донорами, что отрицательно влияет на их вклад в формирование антибактериального иммунного ответа. Кроме того, aberrantная экспрессия CD64 может негативно сказаться на эффективности иммунотерапии ХЛЛ моноклональными антителами.

რეზიუმე

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის მქონე პაციენტების მონოციტებზე Fcγ-რეცეპტორებისა და თოლ-მსგავსი რეცეპტორ CD180-ის აბერანტული ექსპრესია

¹თ. ცერცვაძე, ¹ნ. მიცკევიჩი, ²დ. ღირდალაძე, ¹ნ. ფორაქიშვილი

¹ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია (ქლლ) ლეიკემიის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა, როგორც აშშ-სა და ევროპაში, ასევე საქართველოში. ქლლ პაციენტებში ინფექციური დაავადებების მაღალი პროცენტი გამოწვეულია დაავადების პროგრესირებით და ქიმიოთერაპიით, რაც მიუთითებს შეძენილ იმუნოდეფიციტზე, რომელიც მოიცავს როგორც შეძენილ, ასევე თანდაყოლილ იმუნურ პასუხებს, მათ შორის - მონოციტების ანტიმიკრობულ ფუნქციებს. ამასთანავე, მონოციტები მონაწილეობენ ანტიისმისივურ იმუნურ პასუხებშიც, განაპირობებენ რა მონოკლონური ანტისხეულებით ოფსონირებული სიმსივნური უჯრედის Fcγ-რეცეპტორ (FcγR)-გაშუალებულ ფაგოციტოზს.

ნაშრომში შესწავლილია მონოციტების ფუნქცი-

ური სტატუსი ქლლ მქონე პაციენტებში. გამდინარე ციტომეტრიის გამოყენებით გამოკვლეულია მონოციტების ზედაპირული Fcγ რეცეპტორების CD64, CD32, CD16 და თოლ-მსგავსი რეცეპტორის CD180-ის ექსპრესია მონოციტებზე, რომელთა როლი მნიშვნელოვანია ანტიბაქტერიულ იმუნიტეტში.

დადგენილია, რომ ქლლ პაციენტებში ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით პერიფერიული სისხლის მონოციტებზე აღინიშნება როგორც Fcγ-რეცეპტორების (CD64 და CD16), ასევე CD180-ის ექსპრესიის დაქვეითება, რაც ასუსტებს მათ ანტიბაქტერიულ იმუნურ პასუხს. ამასთან, მონოციტებზე CD64-ის აბერანტულმა ექსპრესიამ, შესაძლოა, უარყოფითი გავლენა იქონიოს ანტისხეულდამოკიდებული იმუნოთერაპიის ეფექტურობაზე.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКО-ТЕРАПИИ ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПЛАЗМИДНЫХ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Чуб О.И., Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Инфекции мочевой системы (ИМС) являются преобладающими бактериальными инфекциями, уступая по распространенности только инфекциям верхних дыхательных путей [1]. В США, на долю ИМС приходится более 100,000 госпитализаций ежегодно, чаще всего по поводу пиелонефрита (ПН). Практически 15% всех амбулаторных предписаний антибактериальных препаратов (АБП) происходит по поводу ИМС [8]. У пациентов с сахарным диабетом (СД), ИМС, в большинстве случаев, протекает бессимптомно, что может привести к серьезному повреждению почек с развитием почечной недостаточности. Атипичные и резистентные ИМС также чаще встречаются у пациентов с СД [2,12].

Кроме того, эффективность лечения ИМС лимитируется формированием устойчивости к АБП. По данным European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), в большинстве европейских стран ежегодно увеличивается количество штаммов *Escherichia coli* со сниженной чувствительностью к β -лактамам, фторхинолонам, и аминогликозидам, что приводит к ограничению терапевтических возможностей [6]. Развитие мульти-резистентности (MDR) в последние годы связывают с плазмид-индуцированным трансфером генов устойчивости между бактериальными штаммами [3,5].

Целью исследования явилось определить эффективность эмпирической антибиотико-терапии пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него в зависимости от наличия плазмид-индуцированных механизмов резистентности.

Материал и методы. Анализ проведен у 105 пациентов с ИМС: 73 пациента (I группа) с неосложненным ПН и 32 (II группа) – с ПН на фоне СД 2 типа, женщин - 91 (86,7%) мужчин - 14 (13,3%), средний возраст - $56,9 \pm 1,7$ лет. Диагноз пиелонефрита верифицирован согласно критериям Европейской ассоциации урологов, 2013 [8]. По критериям KDIGO пациенты были квалифицированы как имеющие хроническую болезнь почек (ХБП) I-IV стадии. Стадию ХБП определяли по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI [9]. Среди обследованных у 21 (20%) пациента с ПН диагностирована I стадия ХБП, у 28 (26,7%) - II стадия, III стадию ХБП имели 27 (25,7%) пациен-

тов, IV - 29 (27,6%). Для анализа эффективности эмпирической антибиотико-терапии пиелонефрита (АБТ) в зависимости от наличия плазмидных генов резистентности, пациенты разделены на 2 группы: группа А (n=33) – пациенты с наличием β -лактамаз расширенного спектра (β ЛРС); группа В – пациенты без генов устойчивости (n=74).

Методы обследования включали:

1. Оценка состояния больного и верификация диагноза проводились согласно рекомендациям EAU, 2013. Клинически значимой считалась бактериурия $\geq 10^4$ колоний-образующих единиц (КОЕ) в средней порции мочи в случае неосложненного ПН у женщин, $\geq 10^5$ КОЕ у женщин и $\geq 10^4$ КОЕ у мужчин среди пациентов с осложненным ПН. Согласно критериям, для подтверждения или выявления инфекционного обострения пиелонефрита и назначения антибиотиков, верифицирующим методом является бак. посев мочи с определением клинически значимой бактериурии. Согласно стандартам, клинически значимой считается бактериурия больше 10^5 колоний-образующих единиц – если ПН не осложненный, то есть нет сопутствующей патологии, и больше 10^4 колоний-образующих единиц – в случае осложненного пиелонефрита. Кроме того, диагноз верифицировали на основании клинических симптомов и лабораторных тестов крови и мочи [1,8].

2. Оценка эффективности АБТ проводилась в динамике клинических симптомов и лабораторных показателей.

3. Методы оценки резистентности *in vitro* - чувствительность выделенных культур к АБП проводили диско-диффузионным методом Bauer-Kirby на среде Хинтон-Мюллера с использованием коммерческих дисков. Учет результатов проводили путем измерения зон задержки роста микроорганизмов вокруг дисков, включая диаметр самого диска.

4. Методы исследования плазмид-индуцированных механизмов резистентности заключались в диагностике генов TEM, SHV и CTX-M, кодирующих выработку (β ЛРС) и генов *QngA*, аминогликозид-ацетилтрансферазы AAC(6')-Ib-cr и *efflux pump QerA*, опосредующих резистентность к фторхинолонам, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР проводили по стандартной схеме с помощью программируемого термоциклера «Терцик-2» фирмы ДНК-технология [13].

Лечение ПН проводилось согласно национальным рекомендациям, адаптированным с Европейской ассоциацией урологов, 2013 по выявленной чувствительности к антибактериальным агентам: 64 (60,9%) пациента (группа 1) получали левофлоксацин в дозе 500 мг в сутки в виде внутривенно капельных инфузий, 41 (39%) пациент (группа 2) – цефтриаксон в дозе 2,0 грамма в сутки в виде внутривенных инъекций.

Результаты и их обсуждение. Выявляемость плазмид-индуцированных генов резистентности у больных ИМС составила 44,4% (рис. 1).

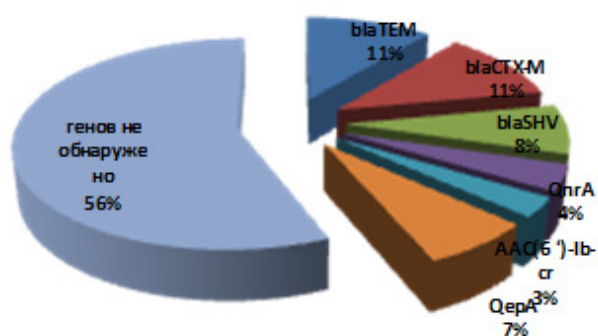


Рис. 1. Показатели плазмид-индуцированных генов резистентности у больных ИМС

Последующий анализ по группам выявил, что у пациентов с сопутствующим СД 2 типа, удельный вес плазмид-индуцированных механизмов резистентности выше, чем у лиц с неосложненным ПН (50% vs 38,4%). β-лактамазы типов blaTEM и blaCTX-M были определены как доминирующие гены в обеих группах.

Клиническая эффективность АБТ оценивалась в динамике клинических симптомов и лабораторных показателей. При поступлении в стационар пациенты предъявляли жалобы на повышение температуры тела выше 37,2⁰С – 56 (53,3%) больных, средняя температура составила 37,3±0,07; интоксикационный синдром (озноб, слабость, тошнота) наблюдались у 100% больных; болевой синдром - у 97 (92,4%) пациентов.

Благоприятный клинический ответ на 3-и сутки выявлен у 59/74 (79,7%) пациентов без выделенных генов резистентности по сравнению с 11/31 (35,5%) пациентами группы А (p≤0,05). Низкая приверженность пациентов с выявленными генами резистентности к эмпирической АБТ являлась предпосылкой для продления парентеральной АБТ до 7 суток (15/31, 48,4%) и, у 5 (16,1%) больных замены антибиотика с учетом данных бактериологического исследования. У больных ХП и СД 2 типа регресс клинических симптомов в динамике АБТ проходил медленнее, чем у пациентов без сопутствующего СД 2 типа (рис. 2).

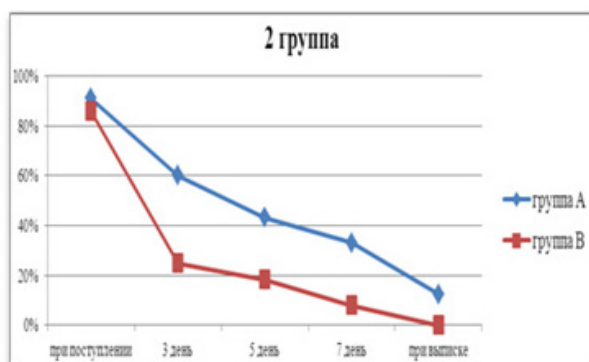
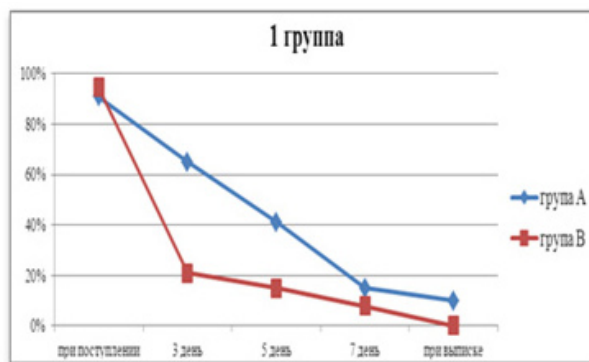


Рис. 2. Динамика клинических симптомов в зависимости от наличия плазмидных генов резистентности

При обследовании: в клиническом анализе крови – лейкоцитоз встречался у 34 (32,4%) больных, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – у 82 (78,1%); в биохимическом анализе крови показатели азотемии были повышены у 41 (39%) пациента, средний уровень креатинина составил – 148,4±12,1мкмоль/мл, мочевины – 9,32±0,56 ммоль/мл; в клиническом анализе мочи относительная плотность, в среднем, составила 1013,5±0,6; при исследовании мочевого осадка лейкоцитурия имела место у 85 (80,9%) пациентов, гематурия выявлена у 35 (33,3%), протеинурия - у 56 (53,3%). В динамике АБТ, регресс лабораторных показателей крови и мочи в группе больных без генов резистентности был выявлен у 19/74 (25,6%) на 3-е сутки, у 35/74 (47,3%) – на 5-е сутки и у 54/74 (72,9%) – на 7-е сутки АБТ. В группе А приверженность к АБТ была достоверно ниже: на 3-и сутки регресс лабораторных показателей был выявлен у 4/31 (12,9%, p≤0,05), на 5-е сутки – у 6/31 (19,4%, p≤0,05) и у 12/31 (38,7%, p≤0,05) – на 7-е сутки АБТ. Однако, даже при выписке лабораторные показатели не достигали физиологической нормы ни в одной из групп (рис. 3).

Бактериологическая эффективность АБТ оценивалась посредством идентификации возбудителя до лечения, на 5-е сутки, и, в случае отсутствия эрадикации патогена на 10-е сутки от начала АБТ. Доминирующим возбудителем во всех группах выявлена Грамм-отрицательная флора (61-78%); доля грамм-положительных бактерий

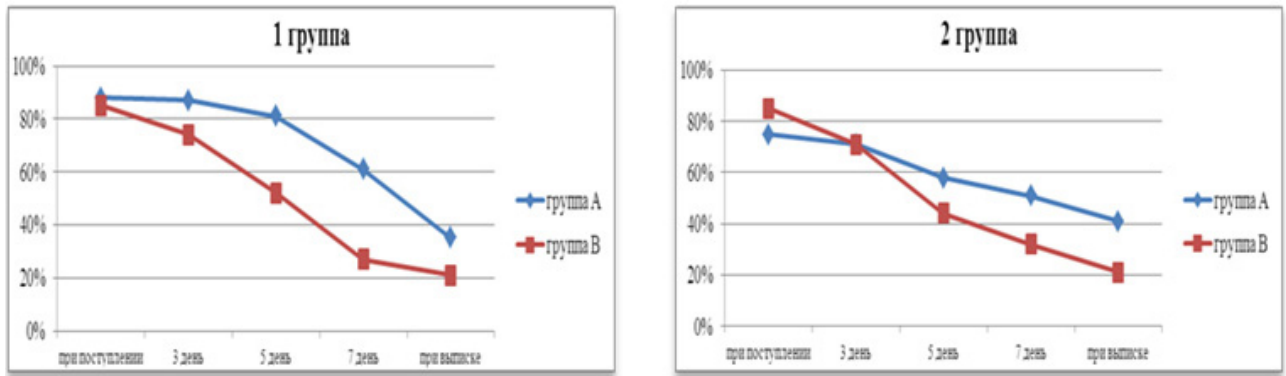


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей в зависимости от наличия плазмидных генов резистентности

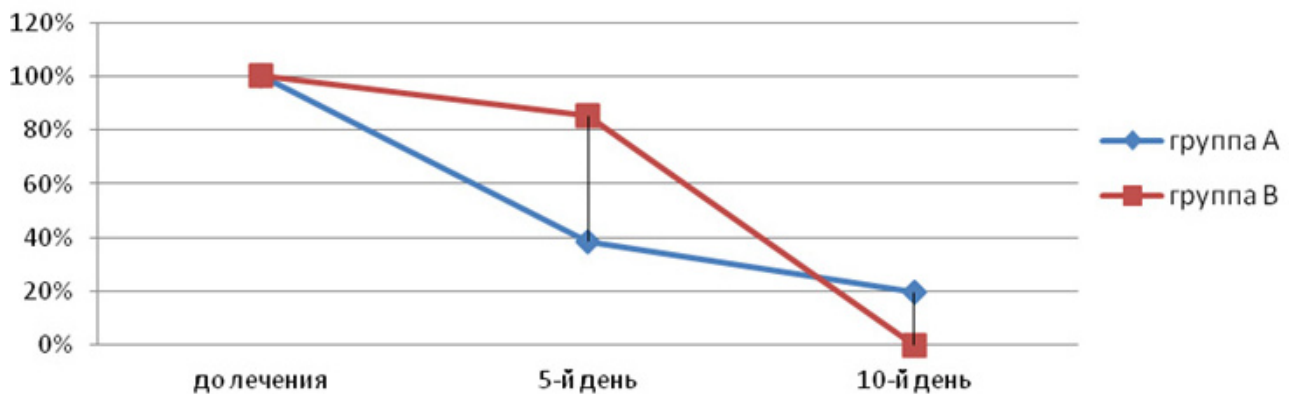


Рис. 4. Показатели бактериологической эффективности АБТ

составила 21% - 33%. На 5-е сутки терапии, эрадикация возбудителя имела место в группе А – у 12 (38,7%, $p < 0,05$) пациентов, в группе В – у 63 (85,1%, $p < 0,05$) пациентов. На 10-е сутки полная эрадикация возбудителя наблюдалась в группе без генов резистентности, в группе А – степень бактериурии не превышала 10^3 КОЕ/мл у 6 (19,4%) пациентов (рис. 4).

Выявлены факторы, достоверно связанные с колонизацией мочевой системы бактериями с плазмидными генами устойчивости: возраст 55 лет и выше, наличие ХБП III и IV стадий, факт стационарного лечения в течение последнего года, прием антибиотиков в текущем году по разным причинам.

Мульти-резистентность является серьезной проблемой во всем мире ввиду увеличения случаев заболеваемости, смертности и стоимости лечения [7]. Распространенность плазмидных β ЛРС среди клинических штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, резистентных к 3-й генерации цефалоспоринов, по данным EARS-Net, варьирует в пределах от 85 до 100% [6]. В данном исследовании выявление плазмид-индуцированных β ЛРС составило 26,1%, среди которых типы blaTEM и blaCTX-M были самыми распространенными генами.

В Италии, распространенность плазмид-индуцированных механизмов резистентности к фторхинолонам у

амбулаторных и госпитализированных пациентов с ИМС составила 11% и 21%, соответственно. Самым распространенным геном является аминогликозид-ацетилтрансфераза aac(6⁺)-Ib-cr [10]. В данном исследовании выявление опосредованных плазмидами генов резистентности к фторхинолонам составило 13,3%; самым распространенным геном выявлен эффлюкс насос QerA.

Согласно данным исследования Beyond Susceptible and Resistant, Part II, благоприятный клинический исход при лечении ПН был выявлен у 9 из 17 пациентов (52,9%), инфицированных бактериями с плазмидными механизмами резистентности и у 47 из 50 пациентов (94%) – инфицированных бактериями без плазмидных генов устойчивости [4]. На нашем материале приверженность пациентов с выявленными генами резистентности к эмпирической АБТ была достоверно ниже ($p \leq 0,05$), что явилось причиной для продления парентеральной АБТ у 15 (48,4%) больных и замены АБП у 5 (16,1%).

Согласно исследованиям, к факторам риска колонизации или инфекции, вызванных бактериями с плазмидными генами резистентности, относят: мужской пол, возраст 65 лет и выше, недавнюю госпитализацию, лечение в предыдущие 3 месяца цефалоспоридами, пенициллинами и фторхинолонами, заболевания простаты, деменцию, диабет [11,14]. Согласно данным проведенного исследова-

дования к факторам, достоверно коррелирующим с выявлением плазмидных генов резистентности, относятся: возраст 55 лет и выше, наличие ХБП III и IV стадии, факт стационарного лечения в течение последнего года, прием антибиотиков по разным причинам в текущем году.

Выводы.

Снижение эффективности эмпирической АБТ обусловлено увеличением плазмидных генов резистентности у пациентов с ПН, имеющих факторы риска.

У пациентов с ПН на фоне СД установлено достоверное увеличение резистентности этиологической флоры, коррелирующее со статистически значимым возрастанием выявляемости плазмидных генов резистентности в сравнении с ПН без наличия СД.

Идентификация устойчивых бактериальных штаммов, является необходимым для эпидемиологического изучения и инфекционного контроля с целью выявления плазмидной мульти-резистентности.

Пациенты с выявляемой плазмидной резистентностью требуют индивидуализации АБТ и, возможно, использования химио/вакцинопрофилактики для уменьшения риска рецидивирования ИМС.

Дальнейшие исследования требуются для подтверждения полученных данных и разработки методов профилактики рецидивирования ИМС для групп повышенного риска, в частности, больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесник М.О. Адаптированная клиническая руководство по лучшей диагностике, лечению и профилактики инфекций мочевой системы у женщин. Украинский журнал нефрологии и диализа 2012; 2(34): 53-77.
2. Aswani Srinivas M., Chandrashekar UK, Shivashankara KN, Pruthvi BC. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics of urinary tract infections in diabetics and non-diabetic. Australasian Medical Journal 2014; 7(1): 29-34.
3. Coque T.M., Baquero F., Canton R. Increasing prevalence of ESBL – producing Enterobacteriaceae in Europe. EURO SURVEILLANCE 2008; 13(47): 1-11.
4. Curello J., MacDougall C. Susceptible and Resistant, Part II: Treatment of Infections Due to Gram-Negative Organisms Producing Extended-Spectrum β -Lactamases. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014; 19(3): 156-64.
5. Dalhoff A. Resistance surveillance studies: a multi-faceted problem—the fluoroquinolone example. Infection 2012; 40(3): 239-262.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.

7. Gootz TD. The global problem of antibiotic resistance. Crit Rev Immunol. 2010; 30(1): 79-93.
8. Grabe M. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2013.
9. Levin A., Stevens P.E., Eknayan G., Lameire N., Kasiske B.L. et al. KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of CKD. KDIGO Public Review Draft 2012.
10. Longhi C, Conte MP, Marazzato M, Iebba V, Totino V, Santangelo F. Plasmid-mediated fluoroquinolone resistance determinants in Escherichia coli from community in uncomplicated urinary tract infection in an area of high prevalence of quinolone resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31(8): 1917-21.
11. Seija V., Frantchez V., Ventura V., Pintos M., González M. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by fluoroquinolone resistant E. coli. Rev Chilena Infectol. 2014; 31(4): 400-405.
12. Shengsheng Yu., Fu A.Z., Qiu Y., Engel S.S. et al. Disease burden of urinary tract infections among type 2 diabetes mellitus patients in the U.S. Journal of Diabetes and Its Complications 2014; 28: 621–626.
13. Sundsfjord A. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance. DAHLAPMIS 2004; 12: 815–837.
14. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, et al. Extended-spectrum- β -lactamase-producing Escherichia coli as intestinal colonizers in the German community. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(2): 1228-30.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF EMPIRICAL ANTI-BIOTIC THERAPY OF PYELONEPHRITIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND WITHOUT DEPENDING ON THE AVAILABILITY OF PLASMID-MEDIATED RESISTANCE GENES

Chub O., Bilchenko A.

Kharkiv Medical Academy for Postgraduate Education, Ukraine

Multi-drug resistance has been increasing in the treatment of urinary tract infections, especially complicated. The prevalence of plasmid-mediated resistance genes among urinary pathogens has never been studied in Ukraine. So, the aim of our study was to identify the plasmid-mediated resistance genes and to determine their impact on the efficacy of the treatment.

A total of 105 adult patients with chronic pyelonephritis were included in the study. Among them, 32 patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus. The diagnosis of pyelonephritis was verified according to the criteria EAU, 2013. Plasmid-mediated resistance genes were determined by polymerase chain reaction (PCR).

The prevalence of plasmid-mediated resistance mechanisms among patients with pyelonephritis were 44,4%. ESBLs was the most common isolated genes. Favorable clinical response was seen in 11/31 (35,5%) infected with ESBL-producing organisms compared with 59/74 (79,7%) patients with non-ESBL-producing organisms ($p < 0,05$). In 16% of patients with resistance organisms antimicrobial agent was changed. Antibiotic efficiency was reduced in patients with complicated pyelonephritis due to presence of plasmid-mediated resistance genes. Therefore, proper management for prescription of antibiotics and also identification of ESBL-producing bacteria in communities are important for prevention.

Keywords: of urinary tract infections, pyelonephritis, plasmid-mediated resistance genes, antibiotic efficiency, efficacy of the treatment.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКО-ТЕРАПИИ ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПЛАЗМИДНЫХ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Чуб О.И., Бильченко А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Эффективность лечения инфекций мочевой системы (ИМС), особенно осложненных, лимитируется формированием устойчивости к антибиотикам. Резистентность, обусловленная плазмид-индуцированным трансфером генов устойчивости среди уропатогенов, остается по сей день малоизученной в Украине.

Целью исследования явилось изучение эффективности эмпирической антибиотико-терапии пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него в зависимости от наличия плазмид-индуцированных механизмов резистентности.

Анализ проведен у 105 пациентов с ИМС: 73 пациента (I группа) с неосложненным пиелонефритом (ПН) и 32 (II группа) – с ПН на фоне СД 2 типа. Диагноз пиелонефрита верифицирован согласно критериям Европейской ассоциации урологов, 2013. Исследование плазмид-индуцированных механизмов резистентности проводилось методом полимеразной цепной реакции. Выявляемость плазмидных генов резистентности у больных ИМС составила 44,4%. βЛРС были определены как доминирующие гены устойчивости у больных ПН как с сопутствующим СД 2 типа, так и без него. Приверженность к эмпирической антибиотико-терапии

(АБТ) была достоверно выше ($p \leq 0,05$) у пациентов без генов устойчивости, тогда как 48,4% больных с выявленными генами нуждались в продлении парентеральной АБТ, а 16,1% - в замене антибиотика.

Снижение эффективности эмпирической АБТ обусловлено увеличением плазмидных генов резистентности у пациентов с ПН, имеющих факторы риска. Идентификация устойчивых бактериальных штаммов является необходимым для эпидемиологического изучения и инфекционного контроля с целью выявления плазмидной мульти-резистентности.

რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე და მის გარეშე პაციენტებში პიელონეფრიტის ემპირული ანტიბიოტიკოთერაპიის ეფექტურობის დამოკიდებულება რეზისტენტობის პლაზმიდური გენების არსებობაზე

ო. ჩუბი, ა. ბილჩენკო

დიპლომის შემდგომი განათლების ხარკოვის სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეზისტენტობის პლაზმიდური გენების როლის გამოვლენა ანტიბიოტიკოთერაპიის ეფექტურობაში პიელონეფრიტით დაავადებულ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ან მის გარეშე.

გამოკვლეულია 105 პაციენტი: 71 გაურთულებული პიელონეფრიტით (I ჯგუფი), 32 პიელონეფრიტით შაქრიანი დიაბეტის ფონზე (II ჯგუფი). პიელონეფრიტის დიაგნოზი დასტურდებოდა EUA, 2013 წლის კრიტერიუმების საფუძველზე. რეზისტენტობის პლაზმიდური გენების გამოვლენის სიხშირე პაციენტებში შეადგენდა 44,4%-ს. ESBLs განისაზღვრა როგორც მდგრადობის დომინირებული გენები პიელონეფრიტით დაავადებულ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტის თანაარსებობისას და მის გარეშე. ანტიბიოტიკოთერაპიის კლინიკური ეფექტი იყო სარწმუნოდ მაღალი ($p \leq 0,05$) პაციენტებში რეზისტენტობის გენების გარეშე, მაშინ როცა ამ გენების მატარებელ პაციენტთა 48,4% საჭირო გახდა დამატებითი პარენტერალური ანტიბიოტიკოთერაპიის ჩატარება, ხოლო 16,1% დაჭირდა ანტიბიოტიკის შეცვლა.

ანტიბიოტიკოთერაპიის ეფექტურობის დაქვეითება განპირობებულია პიელონეფრიტით დაავადებულ პაციენტებში რეზისტენტობის პლაზმიდური გენების არსებობით. მდგრადი ბაქტერიული შტამების იდენტიფიკაცია აუცილებელია ეპიდემიოლოგიური კვლევისას და ინფექციური კონტროლისთვის პლაზმიდური მულტირეზისტენტობის გამოვლენის მიზნით.

EARLY REPOLARIZATION AS A PREDICTOR OF PREMATURE VENTRICULAR BEATS

¹Matoshvili Z., ²Petriashvili Sh., ¹Archvadze A., ¹Azaladze I.

¹N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi;

²Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine №1, Georgia

Early repolarization pattern (ERP) is a common ECG variant, characterized by J point elevation manifested either as terminal QRS slurring or notching (a positive deflection inscribed on terminal QRS complex) associated with concave upward ST-segment elevation and prominent T waves in at least two contiguous leads [4]. The J point deflection occurring at the QRS-ST junction (Osborn wave or J wave) was first described by Osborn. Osborn described the classic J-wave in experimental hypothermia [9]. Dogs subjected to hypothermia developed spontaneous VF that was preceded by the development of J waves [9]. The J wave, which was attributed to a current of injury (hence the term 'J') was later termed the Osborn wave. Further experiments demonstrated that hypothermic J waves are presumably the ECG reflection of increased dispersion of repolarization caused by a disproportionate abbreviation of the epicardial action potential compared to the endocardium [3]. ER is a common ECG pattern characterized by J-point and ST segment elevation in 2 or more contiguous leads. The presence of ER pattern in the precordial leads has been considered a benign phenomenon, but recently its presence in the inferior and/or lateral leads has been associated with idiopathic VF in case-control studies (ER syndrome) [2,5,6,8,11,12]. Furthermore, the ER ECG pattern is associated with an increased risk of arrhythmic death in epidemiological studies [7,10,13,14]. Also there are some opinions that early repolarization may be associated with premature ventricular beats (PVB).

Aim of this observational study was to investigate number of premature ventricular beats and make comparison in different groups of patients with early repolarization.

Material and methods. We investigated 122 patients. From these 122 patients 76 patients (19-74 years old) was with early repolarization ECG patterns, who admitted in central university hospital named after N. Kipshidze from 2009 to 2014 years. Also, we add in this study 46 patients without early repolarization for control groups. Total number of patients was 122.

Inclusion Criteria: ECG patterns of early repolarization, J point elevation on ECG – for main groups. Presence Coronary artery disease and heart failure - for Control groups. For control groups we involve first 27 patients with Coronary artery disease (CAD) and without early repolarization who made 24h ambulatory ECG (Holter) monitoring and first 19 patients with Heart failure (HF) (LVEF≤40%) without early repolarization, who made 24h ambulatory ECG (Holter) monitoring.

Exclusion Criteria: Manifested ECG pattern of another inherited primary arrhythmia syndromes (eg.: Brugada

Syndrome, Long QTs, Short QTs) and family history of sudden cardiac death.

Methods of Investigation: ECG, Exercise ECG (Treadmill) test, Echocardiography, Existing Coronary Angiography data, Ambulatory 24 hours ECG monitoring.

All this 76 patients with early repolarization was admitted in the six groups.

I Group by age: I subgroup (19-40 year) - 42 patients, II subgroup (41-74 year) – 34 patients; II group by sex: I subgroup (male) – 47 patients, II subgroup (female) – 29 patients; III group by morbidity (CAD): I subgroup (with CAD) – 27 patients, II subgroup (without CAD) – 49 patients; IV group by morbidity (HF): I subgroup (with Low LVEF; ≤40%) – 19 patients, II subgroup (with preserved LVEF >41%) – 57 patients. We also made 2 category with control groups: V - comparison 1 (CAD): I subgroup (CAD and Early repolarization) – 27 patients, II subgroup (CAD) – 27 patients; 6 - comparison 2 (HF; LVEF≤40%): I subgroup (HF and Early repolarization) – 19 subgroup, II group (HF) – 19 patients.

We performed 24 h ECG holter monitoring all this patients to calculate absolute number of premature ventricular beat during 24 h. Before and during this monitoring patients don't take any antiarrhythmic drugs.

Variables are expressed as mean ± SD, The analysis was performed using Student's t test, statistical tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS version 17.0 [14].

Results and their discussion. In our study we investigated the incidence of premature ventricular beats in patients with early repolarization in Georgia. We compared patients with early repolarization with different comorbidities and different conditions. In particular, all this patients we divided into six groups and eleven subgroups (each group composed with two subgroups): group by age; group by sex, Group by morbidity – CAD; Group by morbidity – HF; CAD and Early repolarization VS CAD; HF and Early repolarization VS HF. As every study, this study also have some limitations: this study was made only in Georgian population.

Also, in the second group (group by sex) difference was not statistically significant, because $t=1,49$, $p=0,141$. So, it is necessary to make further study on this direction.

We analyze information received from 24 h ECG holter monitoring, we process it and compared each to other (in groups and subgroups) (Table 1).

Table 1 Groups and Subgroups

Group	I Subgroup		II Subgroup	
1 group (Group by age)	19-40 year / 42 patients		41-74 year / 34 patients	
	Total - 25833	Mean - 615	Total - 36431	Mean - 1071
2 group (Group by sex)	Male / 47 patients		Female / 29 patients	
	Total - 42342	Mean - 901	Total - 19922	Mean - 687
3 group (Group by morbidity - CAD)	CAD / 27 patients		Without CAD / 49 patients	
	Total - 38065	Mean - 1410	Total - 24199	Mean - 494
4 group (Group by morbidity - HF)	HF / 19 patients		Without HF / 57 patients	
	Total - 22833	Mean - 1202	Total - 39431	Mean - 692
5 group (CAD and Early repolarization VS CAD)	CAD and Early repolarization / 27		CAD / 27 patients	
	Total - 38065	Mean - 1410	Total - 21056	Mean - 780
6 group (HF and Early repolarization VS HF)	HF and Early repolarization / 19		HF / 19 patients	
	Total - 22833	Mean - 1202	Total - 14451	Mean - 760

Table 2. Subgroups Divided by age and Premature Ventricular Beats

I Subgroup (N=42)		II Subgroup (N=34)		t	p
Mean	Std. deviation	Mean	Std. deviation		
615.07	519.64	1071.5	633.9	3.45	0.001

Table 3. Subgroups Divided by Sex and Premature Ventricular Beats

I Subgroup (N=47)		II Subgroup (N=29)		t	p
Mean	Std. deviation	Mean	Std. deviation		
900.89	682.61	686.97	462.54	1.49	0.141

Table 4. Subgroups Divided by Morbidity (CAD) and Premature Ventricular Beats

I Subgroup (N=27)		II Subgroup (N=49)		t	p
Mean	Std. deviation	Mean	Std. deviation		
1409.81	600.12	493.86	298.51	8.9	<0.001

Table 5. Subgroups Divided by Morbidity (HF) and Premature Ventricular Beats

I Subgroup (N=19)		II Subgroup (N=57)		t	p
Mean	Std. deviation	Mean	Std. deviation		
1201.74	616.49	691.77	562.18	3.34	0.001

Table 6. CAD and ER vs CAD only

I Subgroup (N=27)		II Subgroup (N=27)		t	p
Mean	Std. deviation	Mean	Std. deviation		
1409.81	600.12	779.85	405.15	4.52	<0.001

Table 7. HF and ER vs HF only

I Subgroup (N=19)		II Subgroup (N=19)		t	p
Mean	Std. deviation	Mean	Std. deviation		
1201.74	616.49	760.58	474.3	2.47	0.018

There are absolute number and mean number (per patient) of premature ventricular beats denoted separately in different subgroups (Tables 2-7).

The results of this observational study shows that there are: 1,74 fold higher number of premature ventricular beats in 41-74 year subgroup VS 19-40 year subgroup. 1,31 fold higher number of premature ventricular beats in male sub-

group VS female subgroup. But this difference is not statistically significant, because $t = 1,49$, $p = 0,141$. So, it is necessary to make further study on this direction.

2,85 fold higher number of premature ventricular beats in CAD+ERP subgroup VS ERP without CAD subgroup. 1,74 fold higher number of premature ventricular beats in HF+ERP subgroup VS ERP without HF subgroup.

1,81 fold higher number of premature ventricular beats in CAD+ERP subgroup VS CAD without ERP subgroup.
1,58 fold higher number of premature ventricular beats in HF+ERP subgroup VS HF without ERP subgroup

Conclusion

Our study shows that CAD+ERP is very arrhythmogenic condition, after this is HF+ERP, then age.

This study shows that ERP independently increase number of PVB in different groups (CAD, HF). This is principally new and very important result. Also the number of patients is enough to make this conclusion.

REFERENCES

1. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине (Пер. с англ.). М.: ГЭТАР-мед; 2003: 144.
2. Abe A., Ikeda T., Tsukada T. et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm*, 2010. 7(5): 675-82.
3. Antzelevitch C., Yan G.X. J wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2010; 7(4): 549-58.
4. Derval N., Shah A., Jaïs P. From the Hopital Cardiologique du Haut Lévêque, CHU Bordeaux, Pessac, France. Correspondence to Nicolas Derval, MD, Hopital Cardiologique du Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, 1, Avenue Magellan, 33600 Pessac - Definition of Early Repolarization, A Tug of War; *Circulation* 2011; 124: 2185-2186.
5. Derval N., Simpson C.S., Birnie D.H. et al. Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am CollCardiol*. 2011; 58(7): 722-8.
6. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008;358:2016–2023.
7. Haruta D., Matsuo K., Tsuneto A. et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011; 123(25): 2931-7.
8. Nam G.B., Ko K.H., Kim J. et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2010; 31(3): 330-9.
9. Osborn J.J. Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol*. 2003; 175(3): 389-98.
10. Patel R.B., Ng J., Reddy V. et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2010; 3(5): 489-95.
11. Rosso R., Kogan E., Belhassen B. et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am CollCardiol*. 2008; 52(15): 1231-8.
12. Rosso R., Adler A., Halkin A. et al. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart*

Rhythm. 2011; 8(6): 923-9.

13. Sinner M.F., Reinhard W., Muller M. et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med*. 2010; 7(7): 1000314.

14. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J. et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009; 361(26): 2529-37.

SUMMARY

EARLY REPOLARIZATION AS A PREDICTOR OF PREMATURE VENTRICULAR BEATS

¹Matoshvili Z., ²Petriashvili Sh., ¹Archvadze A., ¹Azaladze I.

¹N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi; ²Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine №1, Georgia

Early repolarization pattern (ERP) is a common ECG variant, characterized by J point elevation manifested either as terminal QRS slurring (the transition from the QRS segment to the ST segment) or notching (a positive deflection inscribed on terminal QRS complex) associated with concave upward ST-segment elevation and prominent T waves in at least two contiguous leads.

Aim of this observational study was to compare number of premature ventricular beats in the different groups of patients with early repolarization.

The result of this observational study shows that there are: 1,74 fold higher number of premature ventricular beats in 41-74 year subgroup VS 19-40 year subgroup; 1,31 fold higher number of premature ventricular beats in male subgroup VS female subgroup (But this difference is not statistically significant, because $t=1,49$, $p=0,141$); 2,85 fold higher number of premature ventricular beats in CAD+ERP subgroup VS ERP without CAD subgroup; 1,74 fold higher number of premature ventricular beats in HF+ERP subgroup VS ERP without HF subgroup; 1,81 fold higher number of premature ventricular beats in CAD+ERP subgroup VS CAD without ERP subgroup; 1,58 fold higher number of premature ventricular beats in HF+ERP subgroup VS HF without ERP subgroup; So, CAD+ERP is very arrhythmogenic condition, after this is HF+ERP, Then Age. This study shows that ERP independently increase number of PVB in different groups (CAD, HF). This is principally new and very important result. Also the number of patients is enough to make this conclusion.

Keywords: early repolarization, J point elevation, premature ventricular beats, ambulatory 24 hours ECG monitoring, CAD, HF.

РЕЗЮМЕ

РАННЯЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ КАК ПРЕДИКТОР ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛЬНОЙ АРИТМИИ

¹Матошвили З.Т., ²Петриашвили Ш.Г.,
¹Арчвадзе А.Т., ¹Азаладзе И.Г.

¹Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины №1, Грузия

Внезапная кардиальная смерть и опасные для жизни аритмии по сей день являются актуальными проблемами современной медицины. Существует мнение, что ранняя реполяризация может находиться в определенной корреляции с возникновением аритмии (в том числе, и опасных для жизни). Целью исследования явилось определение влияния ранней реполяризации на частоту желудочковых экстрасистол в разных группах пациентов. Исследованы 122 пациента в возрасте 19-74 года, из них 46 пациентов (без ранней реполяризации) составили контрольную группу. Наблюдение за пациентами осуществлялось путем 24-часового Холтеровского мониторинга. Результаты исследования показывают, что аритмогенность наблюдается при комбинации ИБС и ранней реполяризации, чуть меньше при комбинации сердечной недостаточности и ранней реполяризации. При этом ранняя реполяризация, отдельно взятая, повышает количество желудочковых экстрасистол в разных группах пациентов.

რეზიუმე

ნაადრევი რეპოლარიზაცია და პარკუტოვანი ექსტრასისტოლური არითმია პაციენტთა სხვადასხვა ჯგუფში

¹ზ. მათოშვილი, ²შ. პეტრიაშვილი, ¹ა. არჩვაძე,
¹ი. აზალაძე

¹ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი №1, საქართველო

უეცარი კარდიული სიკვდილი და სიცოცხლისათვის სახიფათო არითმიები თანამედროვე სამედიცინო მსოფლიოს პრობლემას წარმოადგენს. არსებობს მოსაზრება, რომ ნაადრევი რეპოლარიზაცია, შესაძლოა, გარკვეულ კორელაციაში იყოს არითმიების (მათ შორის - სიცოცხლისათვის სახიფათო არითმიების) განვითარებასთან. კვლევის მიზანი იყო ნაადრევი რეპოლარიზაციის გავლენის შეფასება პარკუტოვანი ექსტრასისტოლიის სისშირეზე პაციენტთა სხვადასხვა ჯგუფში. დადგინილია, რომ ყველაზე მაღალი არითმოგენულობით ხასიათდება კორონარული არტერიების დაავადების და ნაადრევი რეპოლარიზაციის ერთდროული არსებობა, შემდეგ - გულის უკმარისობის და ნაადრევი რეპოლარიზაციის თანარსებობა. ამასთან ნაადრევი რეპოლარიზაცია დამოუკიდებლად ზრდის პარკუტოვანი ექსტრასისტოლიის სისშირეს პაციენტთა სხვადასხვა ჯგუფში.

STUDY OF CK-MB ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Emukhvari N., Tsetskhladze E., Khijakadze Kh., Mamatsashvili I., Napetvaridze R.

Tbilisi State Medical University, Al. Aladashvili University Clinic, Internal Medicine Department N1, Georgia

In patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention (PCI) elevation of cardiac markers is of prognostic significance which detects the quality of myocardial injury. According to literature data the frequency of myocardial revascularization injury development ranging from 1.1% to 46% is dependent on patients clinical, angiographic data and methods of treatment [1-3]. It has been known that the quality of myocardial postprocedural-injury is not only directly related to the frequency of cardiac complication development during hospitalization, but also associated with high risk of hospital mortality and reduction of later survival rates [4-6]. CK-MB concentration and mass have been studied in number of researches for determining

myocardial infarction (MI). In accordance to research data CK-MB mass is characterized with high specificity and sensitivity enabling to diagnose earlier MI [7,8].

The purpose of our research was to study CK-MB concentration and mass before and after PCI in patients with acute MI and determine the relation between the short-term (Hospital) and long-term (30 days and 6 months) cardiovascular events rate and level of CK-MB after PCI.

Material and methods. The research has been carried out at Cardiovascular Department of TSMU A. Aladashvili University Clinic.

Table 1. Clinical characteristics of patients

Clinical features	Number n=105
Female	26 (24.8%)
Male	79 (75.2%)
Age	58.5 ± 6.8
NSTEMI	50 (47.6%)
STEMI	55 (47.6%)
Arterial Hypertension	78 (74.3%)
Diabetes Mellitus	25 (23.8%)
Heart Failure	38 (36.2%)
Left ventricular ejection fraction	23 (21.9%) < 40%
Dyslipidemia	59 (56.2%)
Tobacco	39 (37.1%)
Previous PCI	8 (7.6%)
Previous MI	12 (11.4%)
Damage of 3 coronaries	24 (22.9%)
Damage of 2 coronaries	39 (37.1%)
Damage of 1 coronary	42 (40%)

105 patients - 26 (24.8%) females and 79 (75.2%) males with AMI, undergoing PCI procedure, have been studied. 50 (47.6%) patients had MI without ST segment elevation (NSTEMI) and 55 (52.4%) with ST segment elevation (STEMI). Besides routine studies, CK-MB concentration has been defined using photometric method while CK-MB mass has been determined using ELISA method. Blood samples were obtained before PCI and at 6, 12, 18, 24 hours after the procedure. For diagnosing the myocardial injury CK-MB concentration was considered to be elevated whenever it was twice greater of the upper limit of normal, CK-MB mass was estimated at ≥ 6.2 ng/mL. The earlier (Hospital) and later (30-day and 6 months) cardiovascular events (Arrhythmia, Cardiogenic Shock, Acute Heart Failure, Rehospitalization and Mortality) rate was studied.

Results and their discussion. Study demonstrated that patients average age was 58.5 ± 6.8 ; 78 (74.3%) patients had arterial hypertension, 25 (23.8%) – diabetes mellitus, 38 (36.2%) – heart failure (HF), 59 (56.2%) – dyslipidemia, 12 (11.4%) – previous MI, 8 (7.6%) – previous PCI, 39 (37.1%) were smokers, 23 (21.9%) had left ventricular ejection fraction < 40%. All patients underwent successful PCI. Coronary stent was inserted in all cases and TIMI 3 stream was restored. Quality of residual narrowing was < 20%. In 25 (23.8%) patients drug-coated stent was inserted (Table 1).

Before PCI CK-MB concentration was 78.8 ± 12.6 U/L, while CK-MB mass was 21.4 ± 2.7 ng/mL.

At 6 hours after PCI CK-MB concentration was increased in 16 (15.2%) patients compared with initial data, while CK-MB mass was elevated in 36 (34.3%) patients, respectively - 112.3 ± 16.2 U/L and 48.7 ± 11.6 ng/mL. Dynamic studies revealed solid elevation of CK-MB mass 45.4 ± 9.9 ng/mL in 36 patients at 24 hours.

Patients have been divided into 2 groups. I group involving 69 (65.7%) patients with normal CK-MB mass at 24 hours after PCI and II group 36 (34.3%) patients with elevated CK-MB mass. Comparison of patients clinical and angiographic data demonstrated, that in II group the age of patients was higher, diagnosis of STEMI was of more frequency than in I group. There were more patients with HF, diabetes mellitus, dyslipidemia and previous MI in II group. The difference between the groups is statistically significant in all cases ($P < 0.05$). The rate of hypertension is approximately equal in both groups (Table 2).

According to angiographic data the 21 (58.3%) patients in II group had 3 vessels damage, 9 (25%) had two vessels and 6 (16.7%) one vessel damage. In I group the damage of three, two and one vessels had 3 (4.3%), 30 (43.5%) and 36 (52.2%) patients, respectively. Thus, in II group 3 vessels and in I group 2 or 1 vessels injury rates are significantly greater (in both cases $P < 0.05$).

Study of hospital events frequency has revealed that the acute HF has developed in 13 (18.8%) patients of I group and in 11 (30.5%) patients of II group. Arrhythmia has developed in 20 (29%) patients of I group and in 16 (44.4%) patients of II group. The difference between the groups in both cases is statistically significant ($P < 0.05$). No cardiogenic shock or cases of death were found during hospitalization. Therefore, we may conclude, that in patients with acute MI elevation of CK-MB after successful PCI is associated with increased hospital cardiovascular complications rate.

The Hospitalization rate within 30 days because of cardiovascular reasons in patients of II group was significantly greater compared to I group (25% and 14.5%; $P < 0.05$).

Table 2. Clinical features of patients and frequency of the earlier and later outcomes after PCI according to CK-MB rates

Clinical features and frequency of the earliest and later outcomes	I group n=69	II group n=36
Average age	51.6 ± 8.4	60.4 ± 4.3
STEMI	33 (47.8%)	22 (61.1%)
NSTEMI	36 (52.2%)	14 (38.9%)
Heart failure	20 (29%)	18 (50%)
Diabetes mellitus	10 (15.9%)	14 (38.8%)
Dyslipidemia	28 (40.6%)	31 (81.1%)
Myocardial infarction	3 (4.3%)	5 (13.9%)
Arterial hypertension	58 (84.1%)	30 (83.3%)
Damage of 3 coronaries	3 (4.3%)	21 (58.3%)
Damage of 2 coronaries	30 (43.5%)	9 (25%)
Damage of 1 coronary	36 (52.2%)	6 (16.7%)
Hospital complications		
Acute Heart failure	13 (18.8%)	11 (30.5%)
Arrhythmia	20 (29%)	16 (44.4%)

Patients have been observed within 6 months after PCI to study long-term clinical outcome. Rehospitalization and mortality rates have been defined. During that period for cardiovascular causes rehospitalization needed 14 (20.3%) patients from I group and 12 (33.3%) from II group. The mortality rate was 2.9% in I group and 8.3% in II group. In all cases the reason of death was recurrent MI. The difference between the groups according to hospitalization and mortality rates is statistically significant ($P < 0.05$).

Thus, we may conclude, that in patients with acute MI elevation of CK-MB after successful PCI is associated with increased 30-day and 6 months hospitalization rate and 6 months mortality rate.

Conclusion. For several years coronary angioplasty has been proposed to be an effective method, but in spite of its well developed technique, probability of myocardial injury is still high which appears to have no clinical or electrocardiographic manifestations and is diagnosed only by elevation of cardiac marker level. According to our study data after successful PCI elevation of CK-MB mass was observed in 34.4% patients, majority of those patients had STEMI. In II group the age of patients was higher compared to I group. There were more patients with diabetes mellitus (38.8%), dyslipidemia (86.1%) and patients with low left ventricular ejection fraction (50%). Also there were more patients with previous MI and damage of 3 coronary arteries. Hence age, diabetes mellitus, dyslipidemia, left ventricular ejection fraction $< 40\%$, number of damaged coronaries might be considered as predictors of CK-MB elevation after successful PCI.

Solid elevation of CK-MB after procedure was also associated with increased hospital complications rate, 30-day and 6 months hospitalization rate and 6 months mortality rate. It should be noted that from 36 patients who developed solid (24 h) elevation of CK-MB after PCI CK-MB mass

was increased in all cases, while the concentration was elevated only in 16 cases. It proves that CK-MB mass is more significant criteria of myocardial injury.

REFERENCES

- Demosthenes G Katritsis. Elevation of CK-MB following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008; 25(13): 1180.
- Kini AS, Lee P, Marmur JD et al. Correlation of post percutaneous coronary intervention creatine kinase – MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 93:18-23.
- Miller WL, Garrati KN, Burritt MF et al. Timing of peak Troponin T and Creatine Kinase –MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2007; 125(1):275-80.
- Ohtani T, Udea Y, Shimizu M et al. Association between cardiac troponin T elevation and angiographic morphology of culprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 150: 227-233.
- Roe M.T., Mahaffey KW, Kilaru R et al. Creatine Kinase –MB elevation after percutaneous coronary intervention predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 25: 313-321.
- Sacuedo JF, Mehran R, Dangas G et al. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2008;35:1134-1141.
- Senior Lab. Officer, Rashid Bin Al-Hassan. Significance of Total Creatine Kinase and Creatine kinase-MB Levels In Patients With Acute Myocardial Infarction *Int J Biol Med Res.* 2011; 2(3): 762-765.
- Samia H. Sobki, MRCPATH, Salam M. Saadeddin, MSc, MT(ASCP), Moh'd A. Habbab, FACP, FACC. Cardiac markers used in the detection of myocardial injury. *Saudi Medical Journal* 2006; 21 (9): 843-846.

SUMMARY

STUDY OF CK-MB ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Emukhvari N., Tsetskhladze E., Khijakadze Kh., Mamatsashvili I., Napetvaridze R.

Tbilisi State Medical University, Al. Aladashvili University Clinic, Internal Medicine Department N1, Georgia

The research has been carried out in patients of TSMU Cardiovascular Department of A. Aladashvili University Clinic. 105 patients with acute myocardial infarction have been involved in the study, which undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). For several years coronary angioplasty has been proposed to be an effective method, but in spite of its well developed technique, probability of myocardial injury is still high which appears to have no clinical or electrocardiographic manifestations and is diagnosed only by elevation of cardiac marker level. According to our study data after successful PCI elevation of CK-MB mass was observed in 34.4% patients, majority of those patients had STEMI. In II group the age of patients was higher compared to I group. There were more patients with diabetes mellitus (38.8%), dyslipidemia (86.1%) and patients with low left ventricular ejection fraction (50%). Also there were more patients with previous MI and damage of 3 coronary arteries. Hence age, diabetes mellitus, dyslipidemia, left ventricular ejection fraction <40%, number of damaged coronaries might be considered as predictors of CK-MB elevation after successful PCI. Solid elevation of CK-MB after procedure was also associated with increased hospital complications rate, 30-day and 6 months hospitalization rate and 6 months mortality rate. It should be noted that from 36 patients who developed solid (24 h) elevation of CK-MB after PCI CK-MB mass was increased in all cases, while the concentration was elevated only in 16 cases. It proves that CK-MB mass is more significant criteria of myocardial injury.

Keywords: percutaneous coronary intervention, CK-MB mass.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ФЕРМЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ КОРОНАРНОЙ ИНТЕРВЕНЦИИ

Эмухвари Н.М., Цецхладзе Э.Д., Хиджакадзе Х.А., Мамацашвили И.О., Напетваридзе Р.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Клиника им. А. Аладашвили, департамент №1 внутренних болезней, направление частной терапии, Грузия

Несмотря на то, что коронарная ангиопластика давно применяется и техника ее усовершенствована, во время

проведения процедуры возможны микроповреждения миокарда, которые обычно клинически и электрокардиографически не проявляются и диагностируются увеличением уровня кардиомаккеров.

Исследованы 105 пациентов кардиологического отделения клиники ТГМУ им. А. Аладашвили с острым инфарктом миокарда, которым проведена чрезкожная коронарная интервенция (PCI), из них было 26 (24,8%) женщин и 79 (75,2%). Больные были разделены на две группы: I - 50 (47,6%) пациентов с инфарктом миокарда без увеличения высоты ST сегмента и II - 55 (52,4%) пациентов с инфарктом миокарда и с увеличением высоты ST сегмента (STEMI). Согласно данным исследования, увеличение СК-МВ после успешно проведенной PCI выявлено у 34,4% пациентов II группы, среди которых у большинства был STEMI. В сравнении с первой группой, во второй группе отмечен более высокий показатель больных сахарным диабетом, дислипидемией, с низким уровнем выброса левого желудочка, также больше пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и повреждением трех коронарных артерий, возраст большинства больных II группы был выше. Таким образом, предиктором увеличения СК-МВ после успешно проведенной PCI у больных инфарктом миокарда считается возраст, сахарный диабет, дислипидемия, уровень выброса левого желудочка <40%, количество поврежденных коронаров. Стойкое повышение СК-МВ после процедуры PCI ассоциировано с развитием ранних (госпитальных) осложнений и частоты поздней (от 30 дней до 6 месяцев) госпитализации и смертности. Следует отметить, что у всех 36 пациентов, у которых после PCI определили стойкое повышение СК-МВ (24 часа) была увеличена СК-МВ масса, а концентрация была увеличена лишь в 16 случаях. Это подтверждает, что более надежным критерием повреждения миокарда является СК-МВ масса.

რეზიუმე

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე პაციენტებში CK-MB-ს ფერმენტული აქტივობის შესწავლა კანკავლითი კორონარული ინტერვენციის შემდეგ

ნ. ემუხვარი, ე. ცეცხლაძე, ხ. ხიჯაკაძე, ი. მამაცაშვილი, რ. ნაპეტვარიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალ. ალადაშვილის სახ. კლინიკა, შინაგანი მედიცინის №1 დეპარტამენტი, კერძო თერაპიის მიმართულება, საქართველო

კვლევაში ჩართული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ალ. ალადაშვილის სახელობის საუნივერსიტეტო კლინიკის კარდიო-ლოგიური განყოფილების მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე 105 პაციენტი, რომელთაც

ჩაუტარდათ კანგაგლითი კორონარული ინტერვენცია (PCI). მიუხედავად იმისა, რომ კორონარული ანგიოპლასტიკის გამოყენება მრავალ წელს ითვლის და მისი ტექნიკა კარგად არის დამუშავებული, პროცედურის ჩატარების დროს შესაძლებელია მიოკარდიუმის მიკროდაზიანების განვითარება, რასაც ჩვეულებრივ არ გააჩნია კლინიკური და ელექტროკარდიოგრაფიული გამოვლინებები და დიაგნოსტირდება მხოლოდ კარდიომარკერების დონის მატებით. კვლევის მონაცემებით, CK-MB მასის მატება წარმატებული PCI-ის შემდეგ აღინიშნა

პაციენტთა 34.4%-ში რომელთაგან უმრავლესობას ჰქონდა STEMI. დადგენილია, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტით პაციენტებში წარმატებული PCI-ის შემდეგ CK-MB მატების პრედიქტორებად შეიძლება ჩაითვალოს ასაკი, შაქრიანი დიაბეტი, დისლიპიდემია, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია <40% და დაზიანებული კორონარების რაოდენობა. პროცედურის შემდეგ CK-MB მყარი მატება, ასოცირდება ადრეული (ჰოსპიტალური) გართულებების და შორეული (30-დღიანი და 6-თვიანი) ჰოსპიტალიზაციის და სიკვდილობის სისშირის მატებასთან.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРА МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ (ОБЗОР)

Табидзе Г.А., Кезели Т.Д., Цибадзе Т.А., Долидзе Н.М.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент фармакологии;
Институт клинической кардиологии, Грузия*

Метаболические нарушения (МН), такие как метаболический синдром (МС), ожирение и сахарный диабет (СД) рассматриваются доминирующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [40]. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее часто встречаемым фактором риска среди больных с МН. Так, АГ у больных СД встречается три раза чаще, чем у пациентов без СД [36,40]. У больных СД риск развития ССЗ при наличии АГ более высокий, чем у больных с нормогликемией, что показано в исследованиях MRFIT [13] и PROCAM [38]. Эксперты Международной федерации диабета (МФД) придают большое значение лечению АГ и достижению целевого уровня артериального давления (АД) у лиц с МС [35].

С учетом наличия у пациентов МС гипотензивные препараты делятся на 3 группы:

- с положительным действием – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), агонисты имидазолиновых рецепторов и селективные α_1 блокаторы;
- с нейтральным действием-антагонисты кальция (АК), тиазидоподобные диуретики, высокоселективные β -блокаторы;
- с неблагоприятным действием – неселективные β -блокаторы, тиазидные и петлевые диуретики [14].

За последние годы в лечении целого ряда категорий пациентов с АГ, имеющих и другие факторы сердечно-

сосудистого риска (нарушение толерантности к глюкозе, МС, СД, дислипидемия, гиперурикемия, пожилой возраст и т. д.) АК вместе с ИАПФ и АРА занимают ведущее место.

Основой механизма действия АК на молекулярном уровне является торможение поступления Ca^{2+} внутрь клеток через цитоплазматические потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа. Эффективность АК также обусловлена уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопресина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, что ведет к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления (АД) [1]. Характеризуясь хорошей переносимостью, АК обладают весьма широким спектром фармакологических эффектов – антигипертензивным, антиангинальным (антиишемическим), антиаритмическим, антитромбоцитарным, антиатерогенным и достоверно уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Все АК метаболически нейтральные и не оказывают отрицательного действия на углеводный липидный и пуриновый обмены. Дигидропиридиновые АК являются препаратами первого ряда, в частности, у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), изолированной систолической артериальной гипертензией (иСАГ), у больных АГ пожилого возраста, а также у беременных [1,4].

Основанием для широкого использования АК при АГ послужила способность этих препаратов расслаблять гладкую мускулатуру стенок артерий мышечного типа и артериол и, таким образом, уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление. Кроме того, АК обладают рядом эффектов, которые весьма полезны при АГ:

- способность к обратному развитию ГЛЖ, которая является независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений ритма сердца;
- оказывают нефропротективный эффект и, таким образом, замедляют и приостанавливают поражение почек при АГ;
- наличие длительно действующего дигидропиридинового АК в составе комбинации антигипертензивных препаратов во многом определяет ее способность корректировать параметры центральной гемодинамики и, по крайней мере частично восстанавливать демпфирующую функцию стенки аорты и ее магистральных ветвей [6,17,23,41].

Среди АК особое место занимает препарат третьего поколения лерканидипин – дигидропиридиновый антагонист кальциевых каналов. Отличительными свойствами его являются высокая липофильность, медленное начало и большая продолжительность действия в сравнении с другими препаратами этой группы. Коэффициент распределения лерканидипина между различными липидными образованиями в буферной среде с рН 7 выше, чем у амлодипина, почти в 15 раз. Соответственно в силу своей высокой липофильности и хорошей растворимости в мембранных структурах препарат длительно задерживается в липидном бислое мембран, что обуславливает его продолжительное действие при относительно недолгом периоде циркуляции в крови (период полувыведения составляет 8,5-10 часов). Показано, что прием лерканидипина однократно в сутки в дозе 10-20 мг обеспечивает его терапевтическую активность более 24 часов [8,12,20,39].

Препарат демонстрирует также высокую вазоселективность. В экспериментальных исследованиях на животных выявлено избирательное накопление препарата в кальциевых каналах клеток сосудов и незначительное – в тканях сердца [8,39]. Это означает, что лерканидипин в большей степени накапливается в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, не проявляя негативной инотропной активности за счет рефлекторной активации симпатической нервной системы. Соответственно в силу большой продолжительности действия и высокой вазоселективности лерканидипин хорошо переносится, частота его побочных эффектов ниже, чем у других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [16,20,39].

В ряде исследований лерканидипин [13,30] проявляет и нефропротективные свойства. В экспериментальных

работах при использовании малых доз лерканидипина, не оказывающих гипотензивного действия у крыс со спонтанной гипертензией, продемонстрировано, что нефропротективный эффект связан не только с влиянием лерканидипина на АД, но и с его вазодилатирующим эффектом приводящих и отводящих артериол. Эти экспериментальные данные подтверждены в многоцентровых контролируемых исследованиях по определению эффективности лерканидипина в сравнении с рамиприлом в отношении снижения уровня экскреции альбумина и АД у больных СД типа 2 и персистирующей микроальбуминурией, период наблюдения составил 9-12 месяцев. Из 180 пациентов, участвующих в исследовании, 91 получал лерканидипин в дозе 10 мг/сут, а 89 – рамиприл в дозе 5 мг/сут. Показано, что лерканидипин приводил к значительному снижению альбуминурии у больных СД типа 2 с микроальбуминурией и АГ [15,21,39]. В другом рандомизированном исследовании ZAFRA приняли участие 175 пациентов с хронической почечной недостаточностью, терапия которых ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II была без антигипертензивного эффекта. Добавление к терапии лерканидипина в дозе 10 мг/сут у 89,2% пациентов приводило к снижению АД, и у 58,5% был достигнут целевой уровень АД. Кроме того, комбинированная терапия 6 месяцев спустя обеспечила увеличение клиренса креатинина и снижение уровня холестерина [28]. Кроме того, у больных АГ и СД лерканидипин снижал уровень гликизированного гемоглобина, проявлял нейтральный метаболический эффект в отношении липидного обмена [39].

Лерканидипин обладает также потенциальными антиатерогенными свойствами, не зависящими от его антигипертензивной эффективности. Лабораторными исследованиями показаны антипролиферативные свойства лерканидипина, его способность уменьшать степень атеросклеротических изменений сосудов [9,11].

Лерканидипин в одинаковой степени выводится почками и через печень, что является значимым его преимуществом при лечении больных пожилого возраста с печеночной и почечной дисфункцией, не требующим уменьшения дозы [21].

Одним из значительных аспектов применения лерканидипина является его органопротективное действие, что весьма актуально у пациентов с СД, в частности, способность вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц с АГ, сопоставимый с соответствующим эффектом АРА (лозартана) и ИАПФ (эналаприла) [26].

Терапия лерканидипином в суточной дозе 10-20 мг в течение года вызывала уменьшение гипертрофии миокарда [9].

Лерканидипин оказывает антиангинальный эффект. У больных со стабильной стенокардией прием лерканидипина в дозе 10-20 мг в течение 2 нед. вызывал уменьшение числа приступов стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке; по данным Холтеровского мониторирования уменьшились проявления ишемии миокарда, не изменялась ЧСС [33].

Отмечена способность лерканидипина оказывать нейропротекторное действие, более выраженное, чем у нимодипина. В эксперименте показано, что у животных со спонтанной гипертензией снижалась плотность нейронов в отдельных зонах коры головного мозга, введение лерканидипина предотвращало уменьшение плотности нейронов [29].

Необходимо отметить, что АК достаточно перспективны с точки зрения предупреждения и прогрессирования умеренных когнитивных расстройств, связанных с сосудистой деменцией у больных АГ [19]. С этой точки зрения лерканидипин был объектом целенаправленного изучения: показано, что 4-недельное лечение им больных АГ в возрасте старше 40 лет ассоциировано с достоверным улучшением когнитивной функций [34,37].

Целесообразным является применение лерканидипина у больных МС. V. Vagios и соавт. [10] сопоставили переносимость лерканидипина (20 мг/сут) с амлодипином (10 мг/сут) и нифедипином- GITS (60 мг/сут) у пациентов с АГ и МС. Число специфичных для дигидропиридиновых антагонистов кальция нежелательных явлений, выявленных у пациентов, которые получали лерканидипин, оказалось достоверно меньше, чем у принимавших амлодипин или нифедипин-GITS.

В клинических испытаниях лерканидипин в сравнении с аналогичным классом препаратов по переносимости оказался значительно лучше. При обобщенном анализе данных 20 клинических исследований, в которые были включены почти 1800 пациентов с АГ, нежелательные побочные эффекты обнаружены у 11,8% (n=1317) пациентов, принимавших 10 или 20 мг лерканидипина однократно в сутки, по сравнению с 7% (n=227) пациентов, получавших плацебо. Доля пациентов, прекративших терапию ввиду плохой переносимости, в обеих группах была сопоставимой [25,27]. Отмечая высокую терапевтическую эффективность АК третьего поколения лерканидипина, следует подчеркнуть, что при его применении побочные эффекты, связанные с активацией симпатико-адреналовой системы (САС) возникают значительно реже и в меньшей степени развиваются отеки голеней [5].

Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, для достижения целевого уровня АД большинству больных требуется комбинация 2

антигипертензивных препаратов и более, монотерапия может быть эффективной лишь в 20-30% случаев [15]. Известно, что особенно тяжело достигается эффективный контроль АД у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском ССО [34]. Это связано с тем, что в развитии АГ участвует несколько патогенетических механизмов: активация симпатико-адреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение реабсорбции натрия и задержка жидкости в организме, изменение транспорта ионов [3]. По результатам крупных клинических исследований достижение целевых уровней АД в большинстве случаев возможно только на фоне двух или более препаратов. В исследовании SHEP число таких больных составило 45% [32], ALLHAT-62% [7], INVEST-80% [24].

В исследовании [26] оценивали эффективность лерканидипина и нитрендипина в составе комбинированной терапии пациентов с резистентной АГ. У больных отмечалась недостаточная эффективность комбинации ателолола и эналаприла или гидрохлортиазида с амилоридом в адекватных дозах. В течение 12 недель в одинаковых суточных дозах (10 мг) дополнительно к перечисленным препаратам назначали лерканидипин либо нитрендипин. Уже спустя 4 недели лечения 76% пациентов в группе лерканидипина достигли целевого уровня ДАД (менее 90 мм рт.ст) в сравнении с 65% в группе нитрендипина [26].

Тактика использования комбинированной терапии с подбором препаратов разного механизма действия уже в начале лечения дает значительно больше шансов на успешный контроль АД. Комбинированная терапия наиболее эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и приводит к уменьшению числа ССО у пациентов с АГ. Все преимущества комбинированной терапии, присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. Одной из таких рациональных комбинаций, часто встречающихся в практике врача, является достаточно хорошо исследованное эффективное и безопасное сочетание АК и ИАПФ. Данное сочетание антигипертензивных препаратов особенно показано при сочетании АГ с СД, МС, ИБС, ГЛЖ, дислипидемией, а также у пожилых пациентов и больных с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) [17]. Применение лерканидипина у больных МС сопровождается достоверным снижением уровня глюкозы натощак и уровня триглицеридов в сыворотке крови при комбинации этого препарата с ИАПФ или АРА [6].

Поскольку комбинированная терапия стала одним из основных направлений в лечении больных с АГ, широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке два лекарственных средства, что

улучшает психологический настрой больного на лечение и дает возможность снизить риск развития осложнений и побочных эффектов. Оптимальное сочетание компонентов подразумевает отсутствие нежелательной гипотонии, которая может привести, особенно у пожилых пациентов к повышению сердечно-сосудистого риска. На сегодняшний день на медицинском рынке появились новые комбинированные препараты, сочетающий в себе два рационально подобранных уже хорошо известных в практике препарата: лерканидипин и эналаприл [6,7,24].

Таким образом, по данным выполненных в последние годы клинических исследований, для коррекции артериальной гипертензии при наличии дополнительных метаболических нарушений, препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II и антагонисты кальция. Лерканидипин, относящийся к третьему поколению дигидропиридиновых антагонистов кальция, отличается значительно большей селективностью к так называемым медленным кальциевым каналам гладкомышечных клеток сосудов, что ассоциируется с хорошим гипотензивным, органопротективным и метаболическим действием. Комбинированная терапия ингибитором АПФ и антагонистом кальция или блокатором рецепторов к ангиотензину II и антагонистом кальция также является оправданной тактикой для ведения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium-medicum*. 2006;8:113-117.
2. Максимов М.Л., Малыхина А.И. Клиническая эффективность блокатора медленных кальциевых каналов третьего поколения лерканидипина в лечении больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2013;6:85-90.
3. Мамедов М.Н., Ковригина М.Н., Тогузова З.А. Рациональный подход в лечении артериальной гипертензии у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями. *Кардиология* 2013; 2:85-90.
4. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Капченков И.И. Антагонисты кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(1).
5. Стрюк Р.И. Место лерканидипина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология* 2013;4: 100-103.
6. Фомин В.В., Свистунов А.А. Лерканидипин: эволюция дигидропиридиновых антагонистов кальция продолжается. *Кардиология* 2012, 11:75-79.
7. The ALLHAT officers and Coordinators Marjo

- outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288:2881-2997.
8. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A., Testa R. Vascular-Selective effect of Lercanidipine and after 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J. Pharm Pharmacol*. 1999; 51: 709-714.
9. Bang L.M., Charman T.M., Goa K.L. Lercanidipine – a review of its efficacy management of hypertension. *Drugs* 2003; 22:2449-2472.
10. Barrios V., Escobar C., de la Figuera M. et al. High doses of Lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008;62:723-728.
11. Beckey C., Lundy A., Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. *Ann Pharmacother* 2007;41:465-473.
12. Bianchi G., Passoni A., Griffini P. L. Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375, on cardiac contractility of conscious rabbits. *Pharmacol. Res.* 1989; 21:193-200.
13. Brancati F.L., Whlton P.K., Randal B.L. et al. Risk of end stage renal disease in diabetes mellitus, a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997; 278:2069-2074.
14. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment Nifedipine GITS Study. international as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
15. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et. al. Effect of Lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabetes, Hypertension, Albuminuria, Lercanidipina) *Diabetes NutrMetab* 2004; 17:259-266.
16. Epstein M. Review Lercanidipine: a novel dihydropyridine calcium channel blocker. *Heart Dis.* 2001; 3:398-407.
17. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003; 21:1011-1053.
18. Herbet L.G., Vecchiarelli., Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997;29: 19-24.
19. Levine D.A., Longa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011; 83:361-373.
20. Meredith P.A. Lercanidipine: a novel Lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with Long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investing Drugs* 1999;8:1043-1062.
21. McClellan K.J., Jarvis B. Review Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2000;60:1123-1140.
22. Morgan T.O., Adneron A.I., MacInnis R.J. ACE Inhibitors, beta-blockers calcium Blockers and diuretics for

- the control of systolic hypertension. *Am J. Hypertens.* 2001;14:241-247.
23. Parving H.H., Tarnow I., Rossing P. Renal protection in diabetes: an emerging role calcium antagonists. *Cardiology.* 1997; 88:56-62.
24. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-deHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
25. Policicchio D., Magliocca R., Malliani A. Efficacy and tolerability of Lercanidipine in patients with mild moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 20 Suppl. 2:31-35.
26. Rachmani R., Levi Z., Zadok B. S. et al. Losartan and Lercanidipine attenuate low-density Lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72(3):302-307.
27. Rengo F., Romis L., Activity of Lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of patients with resistant essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 29 (Suppl). 2: 54-58.
28. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in patients with chronic Renal Failure: The ZAFRA study. *Ren Fail.* 2005; 27:73-80.
29. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta E. Influence of treatment with Ca²⁺ antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 2001; 122:795-809.
30. Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;35: 775-779.
31. Sakurai-Yamashita Y., Harada N., Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. *Cell Mol Neurobiol* 2011; 31:561-567.
32. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of Stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991;265:3255-2264.
33. Speccia G., Saccaggi S. P., Chezzi C. et al. Cardiovascular safety of Lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Cur. Ther Res Clin Exp* 2001; 62:3-15.
34. The BHS Guidelines Working Party Guidelines for Management of Hypertension: Report of the Fourth working Party of the British Hypertension Society 2004; BHS IV *J of Hum Hyp.* 2004; 8:139-185.
35. The Report on the result and main activities of the ministry of health and Social Development of the Russian Federation and the budget planning for 2011 and for the period up to 2013 (www.minzdravsoc.ru/ministry/budget).
36. Teuscher A., Egger M., Herman J. B. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med.* 1989; 149:1942-1945.
37. Tisaire-Sanchez J., Roma J., Comacho-Azcargorta I. et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with Lercanidipine. *Vasc. Health Risk Mang.* 2006; 2:491-498.
38. VaLensi P. ALL in one. *Monde Moderne (France)* 2004:71-110, 184-209.
39. Viviani G. L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002; 40:133-139.
40. WHO/FAO. Diet, Nutrition and the Prevention of chronic diseases. Technical Report Series no 916. WHO. Geneva: 2003.
41. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFÉ Investigators Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFÉ Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113:1215-1225.

SUMMARY

CLINICAL EFFICACY OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS SLOW THE THIRD GENERATION OF LERCANIDIPINE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC DISORDERS (REVIEW)

Tabidze G., Kezeli T., Tsibadze T., Dolidze N.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Pharmacology; Institute of clinical cardiology, Georgia

Arterial hypertension is the most common risk factor in patients with metabolic disorders. In the selection of antihypertensive therapy it is necessary to consider not only the anti-hypertensive and organoprotective effects of drugs and their metabolic effects, which has prognostic value. Calcium antagonists, along Lercanidipine related to the third generation dihydropyridine calcium antagonist, has been much more selective for the so-called slow calcium channels of vascular smooth muscle cells, which is associated with a good hypertensive, organo and metabolic action. Combination therapy with an ACE inhibitor and a calcium channel blocker is also a justified tactic for the management of patients with high-risk cardiovascular and metabolic disorders. Attention is paid new fixed combinations, including angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists.

Keywords: metabolic disorders, arterial hypertension, combination antihypertensive therapy.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРА МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ ЛЕРКАНИДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ (ОБЗОР)

Табидзе Г.А., Кезели Т.Д., Цибадзе Т.А.,
Долидзе Н.М.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент фармакологии; Институт клинической кардиологии, Грузия

Артериальная гипертензия является наиболее часто встречаемым фактором риска среди пациентов с метаболическими нарушениями. При подборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать не только антигипертензивные и органопротективные свойства препаратов, но и их метаболические эффекты, что имеет прогностическое значение. Лерканидипин, относящийся к третьему поколению дигидропиридиновых антагонистов кальция, отличается значительно большей селективностью к так называемым медленным кальциевым каналам гладкомышечных клеток сосудов, что ассоциируется с хорошим гипотензивным, органопротективным и метаболическим действием. Комбинированная терапия ингибитором АПФ и антагонистом кальция также является оправданной тактикой для ведения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями. Уделено внимание новым фиксированным комбинациям, включающим ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция.

რეზიუმე

მესამე თაობის კალციუმის ნელი არხების ბლოკატორის ლერკანიდიპინის კლინიკური ეფექტურობა პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით და მეტაბოლური დარღვევებით (მიმოხილვა)

გ. ტაბიძე, თ. კეზელი, თ. ციბაძე, ნ. დოლიძე

ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი; კლინიკური კარდიოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

არტერიული ჰიპერტენზია წარმოადგენს მაღალ რისკ-ფაქტორს პაციენტებში მეტაბოლური დარღვევებით. ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის შერჩევისთვის აუცილებელია არა მხოლოდ პრეპარატის ანტიჰიპერტენზიული და ორგანოპროტექციული თვისებების, არამედ მათი მეტაბოლური ეფექტების გათვალისწინებაც, რასაც უდიდესი პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს. დიჰიდროპირიდინების ჯგუფის მესამე თაობის კალციუმის ანტაგონისტი ლერკანიდიპინი გამოირჩევა მაღალი სელექციურობით კალციუმის არხების მიმართ, რაც ასოცირდება კარგ ჰიპოტენზიურ, ორგანოპროტექციულ და მეტაბოლურ მოქმედებასთან. ასევე, გამართლებულია გულ-სისხლძარღვოვანი რისკით და მეტაბოლური დარღვევებით მიმდინარე პაციენტების კომბინირებული მკურნალობის ტაქტიკა ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებით და კალციუმის ანტაგონისტებით; ყურადღება ექცევა ასევე, ახალ ფიქსირებულ კომბინაციებს ამავე პრეპარატების გამოყენებით.

VASOPLEGIA IN SEPTIC SHOCK (REVIEW)

Gamkrelidze M., Intskirveli N., Vardosanidze K., Chikhladze Kh., Goliadze L., Ratiani L.

Tbilisi State Medical University; Elizabeth Blackwell Hospital, Tbilisi, Georgia

Vasoplegia is thought to be a key aspect in the pathogenesis of cardiovascular alterations during severe sepsis and a key factor responsible for the death of patients with septic shock, due to persistent and irreversible hypotension [21]. It is a form of vasodilatory shock with low systemic arterial pressure despite high cardiac output and adequate fluid resuscitation and characterized by markedly low systemic vascular resistance resulted from vascular hyporeactivity to vasoconstrictors. The latter can be defined as the inability to increase arterial blood pressure despite high vasopressor

infusion in septic shock patients [16]. Clinical evidence of vascular hyporeactivity is that volume-resuscitated septic shock patients remain hypotensive despite elevated levels of endogenous and exogenous catecholamines and maximal activation of renin-angiotensin system. Persistent and irreversible hypotension, associated with vascular hyporeactivity is a significant independent prognostic factor of mortality in severe sepsis. Loss of control of the vascular tone occurs through the complex, multifactorial mechanism and implicates deeply disrupted balance between vaso-

constrictors and vasodilators [18]. Critical modulator of vascular resistance is nitric oxide (NO). NO is thought to play a key role in pathogenesis of sepsis. Large amounts of NO and peroxynitrite (ONOO⁻), among other factors, are implicated as mediators for the late phase of hypotension, vasoplegia, cellular suffocation, apoptosis, lactic acidosis, and multiorgan failure in septic shock. NO is produced from L-arginine by nitric oxide synthetase (NOS). Neuronal NOS (nNOS) and endothelial NOS (eNOS), are constitutively expressed in many tissues producing relatively low concentrations of NO in calcium-dependent way. Endothelial NO synthase (eNOS) is responsible for most of the vascular NO produced. Certain studies have reported a mitochondrial source of NO (mtNOS) which may represent a significant source of the molecule [1,12].

The constitutive NOS forms are responsible for a constant, low rate of NO production, which can be increased acutely (in the nano-molar range) for a short time as part of the acute inflammatory response. The inducible form of nitric oxide synthase (iNOS) is expressed on demand and requires several hours to be activated, depending on the organ and the species; however, once expressed, it produces micromolar amounts of NO. Interestingly, under conditions of reduced substrate (like L-arginine) or co-factor availability, it can also produce superoxide [8].

iNOS expression can be induced in many cell types, including macrophages and vascular smooth muscle cells, with suitable agents such as bacterial lipopolysaccharides (LPS), proinflammatory cytokines -tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interferon-gamma (IFN), and interleukin-1 (IL-1), and other compounds. Activation of the transcription nuclear factor-kappa B (NF-κB) seems to be an essential step for the expression of the iNOS gene [11]. In vivo inhibition of NF-κB activation prevented inducible nitric oxide synthase expression and systemic hypotension in a rat model of septic shock. Signaling pathways initiated by engagement of Toll-like receptors (TLRs), by bacterial products or cytokine receptors lead to nuclear accumulation of NF-κB and enhanced transcription of genes responsible for the expression of cytokines, chemokines, adhesion molecules, apoptotic factors and other mediators of the inflammatory response associated with sepsis. Furthermore, NF-κB increases the expression of molecules such as TNF and IL-1, which can amplify activation of NF-κB via TNF and IL-1 receptor-mediated pathways [40]. In addition, NF-κB can inhibit apoptosis and prolong inflammatory cell survival. NF-κB activation can thus exacerbate inflammation through two mechanisms: increased expression of proinflammatory mediators and prolongation of life spans of cell populations, such as neutrophils participating in acute inflammatory processes. Increased nuclear levels of NF-κB are present in peripheral blood mononuclear cells from patients with sepsis. In clinical studies activation of NF-κB in differing cell types has been shown to correlate with the severity of sepsis and organ injury, as well as

with lethality. Non-survivors showed greater and more prolonged NF-κB activation than survivors [13,44].

Overproduction of NO by activation of iNOS has been well documented both in animal models of sepsis and in septic patients. Elevated NO production by the way of iNOS have been implicated in both the vascular relaxation associated with hypotension in sepsis [6] and in hyporesponsiveness to vasopressor catecholamines. Vascular NO dilates all types of blood vessels by stimulating soluble guanylyl cyclase and increasing cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in smooth muscle cells. Vasodilator effects of NO have been widely studied. For example, vascular response to norepinephrine was found to be deeply altered in isolated vessels from endotoxemic rats. Though in presence of NOS inhibitors such as NG-monomethyl-L-arginine (LNMMA) or Methylene blue, norepinephrine response was completely restored independently of the presence or absence of endothelium. Implication of iNOS in hypovasoactivity during stimulation by LPS has been clearly established in iNOS knock-out mice [5].

Studies targeted toward NOS inhibition and scavenging NO in animal models of sepsis showed improved outcome. However, other studies on iNOS-deficient mice or clinical study of the nitric oxide synthase inhibitor failed to lead to improvement for the treatment group and in some instances even increased mortality. In a study on patients with severe sepsis, L-NMNA (N omega monomethyl-L-arginine) caused an increase in blood pressure and systemic vascular resistance with a fall in cardiac output [15,20]. Another clinical study has shown that the increased blood pressure and vascular resistance values were sustained during prolonged inhibition of nitric oxide synthesis with N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) in patients with severe septic shock, although the hemodynamic changes were most significant in the early stages of L-NAME infusion. The high mortality rate in these patients suggested that L-NAME had only limited effects on outcome [27]. Investigators have also observed raised mortality despite an improvement in the general haemodynamic parameters with usage of NOS inhibitors. In animal model of septic shock L-NMMA produced a significant increase in *mean arterial pressure* (MAP) and *systemic vascular resistance* (SVR) at the expense of a significant decrease in tissue oxygenation [43].

Several studies have demonstrated beneficial effect from selective inhibition of iNOS during sepsis. It prevented hypotension and attenuated metabolic derangements while preserving the important vascular function associated with endothelium-dependent vasodilation in septic rats. In vivo animal studies have demonstrated that selective iNOS inhibition attenuates sepsis-induced acute kidney injury [38].

The functional status of constitutive forms of NOS in sepsis-induced vascular alterations has not been fully elucidated.

Several experimental studies have demonstrated a decrease in constitutive NOS activity resulting in impairment of endothelial-dependent relaxation during endotoxemia and experimental sepsis possibly as the result of a cytokine- or hypoxia-induced shortened half-life of constitutive NOS mRNA [14], or because of altered calcium mobilization. Other studies have demonstrated increased endothelial NO release immediately after endotoxin administration. Interestingly, the results of a study suggested that the elevated NO production in sepsis syndrome elicited by cecal ligation and perforation was due to eNOS up-regulation and not to iNOS. During sepsis eNOS knockout mice demonstrated a greater drop in blood pressure from baseline compared to wild-type mice, and showed worsening of non-linear hemodynamic parameters. Inhibition of eNOS worsened both heart rate and blood pressure variability during sepsis and did not lead to improved survival [2,10].

Nardi GM et al. have shown that inducible isoform of nitric oxide synthase levels decrease in later stages of sepsis, whereas levels and activity of soluble guanylate cyclase increase. Therefore, they studied the putative role of other relevant nitric oxide sources, namely, the neuronal nitric oxide synthase in sepsis, and found out that both nNOS and soluble guanylate cyclase are expressed in higher levels in vascular tissues during sepsis; and that both proteins physically interact and nNOS blockade inhibits cyclic guanosine monophosphate production. Selective inhibition of nNOS isoenzyme restores the responsiveness to vasoconstrictors [17]. Deletion of nNOS prevented impaired vasodilation in septic mouse skeletal muscle [24]. In ovine sepsis model nNOS inhibition significantly attenuated severe hypotension resistant to aggressive fluid resuscitation and improved impaired myocardial contractility [19]. Therefore, inhibition of nNOS (and possibly soluble guanylate cyclase) may represent a valuable alternative to restore the effectiveness of vasopressor agents during late sepsis and improve vascular dysfunction. Though another study on animal model of sepsis deficiency and inhibition of nNOS increased mortality, suggesting that nNOS may be important for survival, bacterial clearance, and regulation of cytokine response during infection and sepsis [9].

Vascular hyporeactivity is contributed by up-regulation of prostacyclin (PGI₂), a lipid mediator, belonging to the prostaglandin family. It is produced in the endothelium by action of the enzymes cyclooxygenase (COX) and prostacyclin synthase (PGIS). PGI₂ has potent vasodilator and antithrombotic effects and acts through the G_s protein-coupled receptor located in vascular smooth muscle cells (VSMCs) [7]. PGI₂ is up-regulated in animals treated with LPS or proinflammatory cytokines, as well as in septic shock patients. However, LPS induced hypotension was not prevented in knock-out mice for COX-2, suggesting that COX-2 may not be essential for vascular reactivity [42]. Furthermore, in a clinical trial, non-specific inhibi-

tion of prostaglandin synthesis during septic shock failed to decrease mortality in patients.

Vasopressin deficiency is a significant factor implicated in cardiovascular dysfunction during septic shock. Vasopressin is an endogenous hormone essential for both osmotic and cardiovascular homeostasis. Vasopressin induces vasoconstriction and increasing blood pressure. This action is mediated by vascular V₁-receptors, which are coupled to phospholipase C and increased intracellular Ca²⁺ concentration [37]. Arginine vasopressin also decreases nitric oxide-mediated vasodilation. Circulating vasopressin levels are almost always increased at the initial phase of septic shock and significantly decreases afterward in patients with advanced septic shock, indicating impaired baroreceptor-mediated vasopressin secretion. The reason for the latter is unknown, though it may be a consequence of endotoxemia, which directly depresses the postsynaptic sympathetic nerve fibers innervating vascular smooth muscle cells and down-regulates the baroreflex function. Relative vasopressin deficiency is seen in approximately one-third of late septic shock patients. Patients with septic shock are highly sensitive to the pressor effects of exogenous vasopressin [3]. Arginine vasopressin has been advocated by certain group of investigators as an important adjunctive therapy for the hemodynamic management of septic shock [31]. However in large, double-blind, randomized clinical trial low-dose vasopressin when used in conjunction with catecholamine vasopressors in patients with septic shock did not show a significant reduction in mortality rates with vasopressin [33]. Other investigators trying higher doses of arginine vasopressin for the replacement of norepinephrine, had mixed results in patients with septic shock [23].

Endothelin-1 is a peptide that has a very powerful vasoconstrictive function. It is mainly produced by endothelial cells but other cells have also been found to produce it like vascular smooth muscle cells, mucosa epithelial cells, macrophages, mast cells, myocardial cells, tracheal epithelial cells, medullary cells of the kidney, some nervous cells and Kupffer cells [32]. Endothelin-1 production is triggered by mechanical stress of the endothelium, hypoxia, endotoxins, TNF, IL-1, TGF, adrenaline, thrombin and angiotensin-2 while prostacyclin, NO, ANP and heparin inhibit the production of endothelin-1. In septic shock circulating endothelin levels are significantly elevated and seem to correlate with sepsis morbidity [30]. The great amounts of circulating endothelin are related to the pathophysiological disorders in various organs such as the heart, lungs, liver, intestine, kidney and others. Contributing factors to vasodilatation include increased concentrations of vasodilator peptides such as adrenomedulin (AM) and calcitonin gene-related peptide (CGRP). AM is produced and secreted from various cells, including peripheral blood granulocytes, lymphocytes, monocytes, monocyte-derived macrophages, and fibroblasts; all of these being involved in the inflammatory process. AM synthesis during sepsis

is stimulated by angiotensin II, endothelin-1, hypoxia, oxidative stress, and inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β . AM possesses anti-inflammatory, bactericidal, positive inotropic, and perhaps most importantly, vasodilatory activities. Several clinical studies have demonstrated that plasma levels of AM increases significantly in septic patients and is correlated with disease severity. In patients with septic shock, AM peptide levels are 25-30-fold higher than in normal individuals [45]. Clinic studies revealed that circulating AM on ED admission was much higher in patients who progressed to severe sepsis or septic shock than in those who were relatively stable, and it was the only independent predictor of deterioration. Therefore, AM may be a valuable early predictor of subsequent organ failure and outcome of septic patients in ED [39].

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a neuropeptide which exists in two forms, α and β . In peripheral nerves, CGRP is present in small unmyelinated C-type fibers and in a small population of motor neurons. CGRP-containing nerve endings are present around blood vessels, in skin and mucosal surfaces, and in bone [28]. It is one of the most potent vasodilators. In addition to its vasoregulatory actions, CGRP has a number of immunoregulatory and inflammatory functions. Its overall role appears to be integration of inflammatory and immune responses in local microenvironments [41]. It enhances the vascular permeability induced by various inflammatory mediators including IL-1, Platelet activating factor (PAF), histamine, bradykinin. It can alter cytokine production, adhesion molecule expression CGRP stimulates the adhesion of leukocytes to vascular endothelial cells [25].

In a clinical study high systemic CGRP levels were associated with lethal outcome already at the onset of sepsis, whereas high levels of sensory neuropeptide substance P (SP) identified as late predictive indicators of lethal outcome. Plasma and pulmonary level of vasodilator SP was significantly increased after induction of sepsis in mice and genetic deletion of SP greatly attenuated inflammation and damage in the lung [26]. Both CGRP and SP are released at local sites after stimulation of sensory nerve endings. These peptides are normally present in blood at very low levels. They may enter the blood stream in small quantities as a result of increased permeability of the vessel wall during inflammation.

Oxidative stress during severe sepsis is one of the factors inducing endothelial dysfunction and vascular hyporeactivity to vasoconstrictors. Reactive oxygen species (ROS) are produced by a variety of cell types, including VSMCs, endothelial cells and mononuclear cells. The main sources of ROS are mitochondria, NADPH oxidase, cytochrome P450, cyclooxygenase and xanthine oxidase, as well as the uncoupling of NOS under conditions of deficiency of suitable cofactors, L-arginine or tetrahydrobiopterin. NO readily reacts with superoxide to form peroxynitrite

(ONOO⁻) [22]. Increased formation of NO and superoxide leads to production of large quantities of peroxynitrite which results in DNA and cell membrane damage. Formation of peroxynitrite has been demonstrated by using LPS as the inducer of shock with a time course similar to that of iNOS expression in muscle and aorta. Inactivation of alpha-adrenoceptors by peroxynitrite may be a possible mechanism of cardiovascular hyporeactivity to catecholamines and systemic hypotension in sepsis [35]. It has been demonstrated that peroxynitrite scavenging improves contractile responses in aorta and microvasculature and has protective effect from vascular dysfunction in sepsis. In endotoxic shock model it has been shown that inhibitors of peroxynitrite formation and genetic suppression of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) reduce the amount of aortic peroxynitrite and reverse vascular hyporesponsiveness. Studies have shown that the final moment of the deleterious effect of peroxynitrite on vascular responsiveness is linked to the activation of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP), which are proteins involved in many cellular processes such as DNA repair and apoptosis [34]. Despite these promising experimental results, there is no current clinical trial assessing the effects of peroxynitrite inhibition. Another mechanism involved in vascular hyporeactivity may be inactivation of catecholamines by oxidation. The findings obtained by Macarthur H et al. suggested that the observed hyporeactivity to exogenous norepinephrine (NE) in sepsis patients may be explained by the fact that this vasoconstrictor is easily deactivated through in vivo generation of superoxide anion. Administration of superoxide dismutase (SOD) mimetic to a rat model of septic shock to remove excess superoxide anion restored the vasoconstrictor responses to NE, it also reversed the hypotension, suggesting that deactivation of endogenous NE by superoxide anion is a significant contributor to vascular hyporeactivity. Interestingly, NO also has the ability to chemically react with, nitrate and deactivate catecholamines in vitro. ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} channels) are over-activated during septic shock and participate in vascular dysfunction. K_{ATP} channel is an ion channel critical to the cardiovascular stress response, they are over-activated by hypoxia, acidosis, hyperlactatemia, NO and peroxynitrite. Normally channel opening at the plasma membrane promotes K⁺ loss from the cell and maintenance of membrane resting potential. In vascular smooth muscle, K(ATP) channels are extensively regulated by signalling pathways and cause vasodilation, contributing both to resting blood flow and vasodilator-induced increases in flow. Excessive activation of K⁺ channels on VSMC membranes leads to membrane hyperpolarization, inhibition of Ca²⁺ entry through voltage-gated Ca²⁺ channels, inducing cell relaxation, vasodilatation, and eventually resulting in hypotension and vascular hyporeactivity. Some researchers advocate therapeutic blockade of these channels; however, outside the vasculature, channel opening may actually represent a protective mechanism against cellular damage [29,36].

Conclusion: The loss of vascular tone control occurs through the complex, multifactorial mechanism and implicates deeply disrupted balance between vasoconstrictors and vasodilators in the pathogenesis of septic shock. Overproduction of nitric oxide (NO) by the inducible form of nitric oxide synthase (iNOS); up-regulation of prostacyclin (PGI₂); vasopressin deficiency; elevated levels of circulating endothelin; increased concentrations of vasodilator peptides such as adrenomedullin (AM) and calcitonin gene-related peptide (CGRP); oxidative stress inducing endothelial dysfunction and vascular hyporeactivity to vasoconstrictors; inactivation of catecholamines by oxidation; over-activation of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} channels) and their involvement in vascular dysfunction – all these factors combined together lead to steady refractory shock with the lethal outcome in patients.

REFERENCES

- Alvarez S, Boveris A: Mitochondrial nitric oxide metabolism in rat muscle during endotoxemia. *Free Radic Biol Med* 2004; 37:1472-1478.
- Araújo AV, Ferezin CZ, Pereira Ade C, Rodrigues GJ, Grando MD, Bonaventura D, Bendhack LM. Augmented nitric oxide production and up-regulation of endothelial nitric oxide synthase during cecal ligation and perforation. *Nitric Oxide*. 2012; 27(1):59-66.
- Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:33-40.
- Beer S, Weighardt H, Emmanuilidis K, Harzenetter MD, Matevossian E, Heidecke CD, Bartels H, Siewert JR, Holzmann B. Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis. *Crit Care Med*. 2002; 30(8):1794-8.
- Boyle WA, Parvathaneni LS, Bourlier V, Sauter C, Laubach VE, Cobb JP. iNOS gene expression modulates microvascular responsiveness in endotoxin-challenged mice. *Circ Res* 2000, 87:18-24.
- Cauwels A. Nitric oxide in shock. *Kidney International* 2007; 72: 557-565.
- Cui X, Besch V, Khaibullina A, Hergen A, Quezado M, Eichacker P, Quezado ZMN. Neuronal nitric oxide synthase deficiency decreases survival in bacterial peritonitis and sepsis. *Intensive Care Medicine* 2007; 33(11): 1993-2003.
- Enkhbaatar P, Traber DL. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalational injury. *Clin Sci (London)* 2004;107:137-43.
- Enkhbaatar P, Lange M, Nakano Y, Hamahata A, Jonkam C, Wang J, Jaroch S, Traber L, Herndon D, Traber D. Role of neuronal nitric oxide synthase in ovine sepsis model. *Shock* 2009; 32(3):253-257.
- Graier WF, Myers PR, Rubin LJ, Adams HR, Parker JL. *Escherichia coli* endotoxin inhibits agonist-mediated cytosolic Ca²⁺ mobilization and nitric oxide biosynthesis in cultured endothelial cells. *Circ Res*. 1994;75:659-68.
- Griscavage JM, Wilk S, Ignarro LJ. Inhibitors of the proteasome pathway interfere with induction of nitric oxide synthase in macrophages by blocking activation of transcription factor NF-κβ. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 3308-3312.
- Hauser B., Bracht H., Matejovic M., Radermacher P., Venkatesh B. et al. Nitric Oxide Synthase Inhibition in Sepsis? Lessons Learned from Large-Animal Studies. *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 101 (2): 488-498.
- Hayden MS, West AP, Ghosh MS. NF-κB and the immune response. *Oncogene*. 2006; 25: 6758-80.
- Heemskerk S, Masereeuw R, Russel FGM, Pikkers P. Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol*. 2009; 5: 629-640.
- Kim HW, Greenburg AG. Nitric oxide scavenging, alone or with nitric oxide synthesis inhibition, modulates vascular hyporeactivity in rats with intraperitoneal sepsis. *Shock*. 2002; 17:423-426.
- Kimmoun A, Ducrocq N, Levy B. Mechanisms of Vascular Hyporesponsiveness in septic shock. *Current Vascular Pharmacology* 2012; 10: 1570-1611.
- Kwiat ME, LaChant J, Zanotti S, Hollenberg SM. Endothelial Nitric Oxide Synthase Inhibition Causes Alterations in Nonlinear Hemodynamic Parameters in a Murine Model of Sepsis. *Circulation*. 2011; 124: 139.
- Landry D.W., Juan A., Oliver J.A. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2001; 345:588-595.
- Lidington D, Li F, Tyml K: Deletion of neuronal NOS prevents impaired vasodilation in septic mouse skeletal muscle. *Cardiovas Res* 2007; 74(1):151-158.
- Lopez A, Lorente JA, Streingrub J, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32:21-30.
- Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2009; 25: 721-731.
- Macarthur H, Westfall TC, Riley DP, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *PNAS*/2000; 97(17): 9753-9758.
- Mutlu GM. Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:1276-91.
- Nardi GM, Scheschowitsch K, Ammar D, de Oliveira SK, Arruda TB, Assreuy J. Neuronal nitric oxide synthase and its interaction with soluble guanylate cyclase is a key factor for the vascular dysfunction of experimental sepsis. *Crit Care Med*. 2014; 42(6):e391-400.
- Nin N, El-Assar M, Sánchez C, Ferruelo A, Sánchez-Ferrer A, Martínez-Caro L, Rojas Y, Paula Md, Hurtado J, Esteban A, Lorente JA. Vascular dysfunction in sepsis: effects of the peroxynitrite decomposition catalyst MnTMPyP. *Shock*. 2011; 36(2):156-61.
- Pacher P, Szabo C: Role of the peroxynitrite-poly(ADP-ribose) polymerase pathway in human disease. *Am J Pathol* 2008; 173:2-13.
- Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovas Res*. 1994;28:34-39.

28. Puneet P, Hegde A, Ng SW, Lau HY, Lu J, Mochhala SM, Bhatia M. Preprotachykinin-A gene products are key mediators of lung injury in polymicrobial sepsis. *J. Immunol.* 2006; 176: 3813-3820.
29. Rodrigo GC, Standen NBATP-sensitive potassium channels. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(15):1915-40.
30. Russell JA, Walley KR, Joel Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper J, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, B.Sc.N., Cook DJ, Presneill JJ. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877-887.
31. Sayk F, Vietheer A, Schaaf B, Wellhoener P, Weitz G, Lehnert H, et al. Endotoxemia causes central downregulation of sympathetic vasomotor tone in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295:891-898.
32. Seth R, Bauer, Pharm D, Simon W. Lam, Pharm Arginine Vasopressin for the Treatment of Septic Shock in Adults. *Pharmacotherapy* 2010; 30(10):1057-1071.
33. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* 2003; 31(6):1752-8.
34. Shieh CC, Coghlan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev* 2000; 52:557-594.
35. Shintani F, Kinoshita T, Kanba S, Ishikawa T, Suzuki E, Sasakawa N, Kato R, Asai M, Nakaki T. *J Biol Chem.* 1996; 271: 13561-13565.
36. Sordi R, Fernandes D, Heckert BT, Assreuy J Early potassium channel blockade improves sepsis-induced organ damage and cardiovascular dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2011; 163(6):1289-301.
37. Staehr M, Madsen K, Vanhoutte PM, Hansen PB, Jensen BL: Disruption of COX-2 and eNOS does not confer protection from cardiovascular failure in lipopolysaccharide-treated conscious mice and isolated vascular rings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301:412-420.
38. Strunk V, Hahnenkamp K, Schneuing M, Fischer LG, Rich GF. Selective iNOS inhibition prevents hypotension in septic rats while preserving endothelium-dependent vasodilation. *Anesth Analg.* 2001; 92(3):681-7.
39. Sung CP, Arleth AJ, Aiyar N, Bhatnagar PK, Lysko PG, Feuerstein G CGRP stimulates the adhesion of leukocytes to vascular endothelial cells. *Peptides.* 1992; 13(3):429-34.
40. Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001; 107:7-11).
41. Takakura K, Taniguchi T, Muramatsu I, Takeuchi K, Fukuda S. Modification of α 1-adrenoceptors by peroxynitrite as a possible mechanism of systemic hypotension in sepsis. *Crit Care Med.* 2002; 30(4):894-9/
42. Vane J, Corin RE: Prostacyclin: a vascular modulator. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 26:571-578.
43. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1781-85.
44. Xuemei Li, Junwu Su, Xizhong Cui, Yan Li, Amisha Barochia, and Peter Q Eichacker Can we predict the effects of NF- κ B inhibition in sepsis? Studies with parthenolide

and ethyl pyruvate. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009; 18(8): 1047-1060.

45. Yun-Xia Chen, Chun-Sheng Li. The Predictive Value of Adrenomedullin for Development of Severe Sepsis and Septic Shock in Emergency Department BioMed Research International Volume 2013; ID 960101:6 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/960101>

SUMMARY

VASOPLÉGIA IN SEPTIC SHOCK (REVIEW)

Gamkrelidze M., Intskirveli N., Vardosanidze K., Chikhladze Kh., Goliadze L., Ratiani L.

Tbilisi State Medical University; Elizabeth Blackwell Hospital, Tbilisi, Georgia

Vasoplegia is considered as a key factor responsible for the death of patients with septic shock, due to persistent and irreversible hypotension. The latter associated with vascular hyporeactivity to vasoconstrictors is a significant independent prognostic factor of mortality in severe sepsis. Loss of control of the vascular tone occurs through the complex, multifactorial mechanism and implicates deeply disrupted balance between vasoconstrictors and vasodilators. The aim of this review is to discuss in detail the recent suggested alternative mechanisms of vasoplegia in severe sepsis: Overproduction of nitric oxide (NO) by activation of inducible form of nitric oxide synthase (iNOS); up-regulation of prostacyclin (PGI₂); vasopressin deficiency; significantly elevated levels of circulating endothelin; increased concentrations of vasodilator peptides such as adrenomedullin (AM) and calcitonin gene-related peptide (CGRP); oxidative stress inducing endothelial dysfunction and vascular hyporeactivity to vasoconstrictors; inactivation of catecholamines by oxidation; over-activation of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} channels) during septic shock and their involvement in vascular dysfunction. The review also discusses some therapeutic approaches based on pathogenetic mechanisms of severe sepsis and their efficacy in treatment of patients with septic shock.

The loss of vascular tone control occurs through the complex, multifactorial mechanism and implicates deeply disrupted balance between vasoconstrictors and vasodilators in the pathogenesis of septic shock. Overproduction of nitric oxide (NO) by the inducible form of nitric oxide synthase (iNOS); up-regulation of prostacyclin (PGI₂); vasopressin deficiency; elevated levels of circulating endothelin; increased concentrations of vasodilator peptides such as adrenomedullin (AM) and calcitonin gene-related peptide (CGRP); oxidative stress inducing endothelial dysfunction and vascular hyporeactivity to vasoconstrictors; inactivation of catecholamines by oxidation; over-activation of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP} channels) and their involvement in vascular dysfunction – all these factors

combined together lead to steady refractory shock with the lethal outcome in patients.

Keywords: Vasoplegia, severe sepsis, septic shock, vascular dysfunction, treatment, review.

РЕЗЮМЕ

ВАЗОПЛЕГИЯ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ (ОБЗОР)

**Гамкрелидзе М.М., Инцкирвели Н.А.,
Вардосანიძე К.Д., Чихладзе Х.Э., Голиадзе Л.Ш.,
Ратиани Л.Р.**

Тбилисский государственный медицинский университет; Госпиталь им. Елизавет Блеквел, Тбилиси, Грузия

Вазоплегия считается фактором, играющим ключевую роль в летальном исходе пациентов с септическим шоком из-за развития персистирующей и необратимой гипотензии. Последняя ассоциируется с васкулярной гипореактивностью к вазоконстрикторам и является значимым независимым прогностическим фактором смертности при тяжелом сепсисе. Утрата контроля над сосудистым тонусом происходит через сложный, мультифакторный механизм и подразумевает глубокое нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами. В обзоре обсуждаются недавно выявленные альтернативные механизмы вазоплегии при тяжелом сепсисе, такие как избыточная продукция оксида азота (NO) путем активации индуцибельной формы синтазы оксида азота (iNOS); повышение уровня простациклина (PGI₂); дефицит вазопрессина; значительное повышение уровня циркулирующего эндотелина; повышенные концентрации сосудорасширяющих пептидов, таких как адrenomедулин (AM) и кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP); оксидативный стресс, индуцирующий эндотелиальную дисфункцию и васкулярную гипореактивность к вазоконстрикторам; инактивация катехоламинов окислением; гиперактивация АТФ-чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} каналы) при септическом шоке и их участие

в сосудистой дисфункции, а также некоторые терапевтические подходы, основывающиеся на патогенетических механизмах тяжелого сепсиса, и их эффективность для лечения пациентов с септическим шоком.

რეზიუმე

ვაზოპლეგია სეპტიური შოკის დროს (მიმოხილვა)

მ. გამყრელიძე, ნ. ინწკირველი, ქ. ვარდოსანიძე, ხ. ჩიხლაძე, ლ. გოლიადე, ლ. რატიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ელიზაბედ ბლექველის ჰოსპიტალი, თბილისი, საქართველო

სეპტიური შოკის დროს პაციენტთა სიკვდილობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს, მდგრადი და შეუქცევადი ჰიპოტენზიის გამო, წარმოადგენს ვაზოპლეგია. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს სიკვდილობის მნიშვნელოვან დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს მძიმე სეფსისის დროს. ვასკულური ტონუსის კონტროლის დაკარგვა ხდება მულტიფაქტორული მექანიზმით და გულისხმობს ვაზოკონსტრიქტორებსა და ვაზოდilatატორებს შორის მკვეთრად დარღვეულ ბალანსს. სტატიაში განხილულია ვაზოპლეგიის სხვადასხვა მექანიზმები სეპტიური შოკის დროს: აზოტის ოქსიდის (NO) ჭარბი პროდუქცია აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინდუცირებადი ფორმის (iNOS) გააქტივების გამო; პროსტაციკლინის (PGI₂) ჭარბი პროდუქცია; ვაზოპრესინის უკმარისობა; მოციკულირე ენდოთელინის დონის მნიშვნელოვანი ზრდა; ვაზოდilatაციური პეპტიდების – ადრენომედულინის (AM) და კალციტონინის გენტან დაკავშირებული პეპტიდის (CGRP) კონცენტრაციის მატება; ოქსიდაციური სტრესი, რომელიც იწვევს ენდოთელურ დისფუნქციას და ვაზოკონსტრიქტორების მიმართ ვასკულურ ჰიპორექტიულობას; სეპტიური შოკის დროს ატფ-მგრძობიარე კალიუმის არხების ჭარბი აქტივაცია და სისხლძარღვანი დისფუნქციის განვითარებაში მათი მონაწილეობა.

СОВРЕМЕННЫЕ ЗНАНИЯ О КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ КОРИ

Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Девдариани Х.Г., Алшынбекова Г.К., Дюсембаева А.Е.

*Карагандинский государственный медицинский университет,
кафедра детских инфекционных болезней, Казахстан*

В прошлом заболеваемость и летальность от кори были весьма высокими и занимали лидирующее место среди инфекционных заболеваний детского возраста. Корь по сей день остается одной из причин смертности среди детей раннего возраста и развития тяжелых осложнений, несмотря на наличие безопасной и эффективной вакцины [1,3,6,9,11,12].

За последние десятилетия удалось добиться снижения заболеваемости, однако эпидемиологическое благополучие не достигнуто. Несмотря на резкое снижение заболеваемости корью за последние десятилетия, корь продолжает оставаться весьма актуальной инфекцией [3,11]. В 2010 году от кори умерло 122000 больных, большинство из них дети в возрасте до 5 лет [6].

В настоящее время случаи кори и летальные исходы регистрируются не только в странах с низким доходом на душу населения и слабой инфраструктурой здравоохранения, но и в развитых странах: Франция, Израиль, Германия и др. [6,8].

По данным ВОЗ, периодические пики заболеваемости являются результатом неудовлетворительного охвата населения профилактическими прививками. Вакцинация против кори в организме вырабатывает специфические антитела, которые в 80,8% сохраняются до 25-летнего возраста [4]. Ликвидация заболеваемости может быть достигнута при 95% охвате детского населения прививками и 90% взрослых [10].

Несмотря на то, что корь изменила свои возрастные параметры, среди детей с раннего возраста продолжает оставаться высокий уровень заболеваемости [2]. В отечественной и зарубежной литературе прочно закрепилось мнение, что корь у детей первого года жизни нередко протекает тяжело и длительно ввиду раннего развития осложнений (пневмония, бронхит, стоматит и др.) [7]. Согласно данным некоторых авторов [4], у новорожденных и детей раннего возраста преобладают легкие и среднетяжелые формы, отмечается сокращение продолжительности лихорадки и числа осложнений.

Согласно данным Цвиркун О.В. [9], в последние годы изменились и эпидемические закономерности кори: не отмечается периодичность, отсутствует влияние сезонного фактора, изменилась возрастная структура, сказывается влияние социального статуса, заболеваемость регистрируется преимущественно спорадическая.

В Республике Казахстан практически ежегодно регистрируются случаи кори, отмечаются отдельные вспышки [4].

С января по май 2014 года во многих регионах Республики Казахстан отмечался значительный рост случаев заболеваемости корью как среди детей, так и взрослых.

Противоречивые и немногочисленные исследования клинических проявлений кори в межэпидемический период в сравнительном возрастном аспекте послужили основанием для настоящих разработок.

Целью исследования явилось сравнительное изучение случаев заболеваемостью корью детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет включительно, госпитализированных в областную инфекционную больницу г. Караганды в период вспышки 2014 года в Центральном Казахстане.

Материал и методы. В работе использованы клинические материалы госпитализированных детей, архивные медицинские карты стационарных больных и личные наблюдения авторов (курация больных, интерпретация клинико-лабораторных данных, анализ литературных источников).

Под наблюдением находилось 209 детей от 1 мес. до 18 лет. В возрасте до 1 мес. был один ребенок, с 2 до 3 месяцев – 8, с 4 до 6 месяцев – 12, с 7 до 12 месяцев – 45 детей; с одного года до трех лет – 53, с 4 до 7 лет – 14, с 8 до 10 лет – 7, с 11 до 18 лет – 69 детей.

Клинический диагноз кори устанавливался на основании клинико-эпидемиологических и серологических данных, которые выполнены у всех больных методом иммуноферментного анализа с определением в плазме крови антител IgM к вирусу кори.

При необходимости применялись и дополнительные методы исследования: рентгенография органов грудной клетки, консультации отоларинголога, окулиста, кардиолога и др. Изучались данные прививочных карт (форма 063/у).

Как показали результаты исследования, корь у детей в возрасте до одного года (I группа) и с года до 18 лет (II группа) имеет ряд отличительных особенностей, что явилось основанием для их раздельного изучения и проведения сравнительного анализа.

Особенности течения кори у детей грудного возраста (I группа)

Под наблюдением находились 66 детей в возрасте до одного года. Мальчиков было 34, девочек - 32. Из них до одного месяца - 1 (1,5%), с 2 до 3 месяцев - 8 (12,1%), с 4 до 6 месяцев - 12 (18,2%), с 7 до 12 месяцев - 45 (68,2%) детей. Распределение детей по возрасту показано на диаграмме 1.

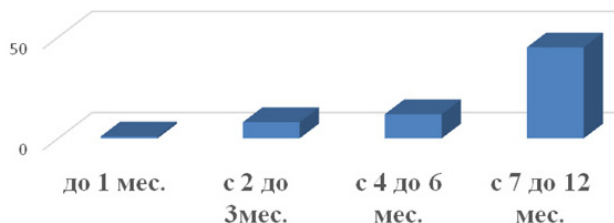


Диаграмма 1. Распределение детей, больных корью по возрасту

Как показали результаты исследования, достоверных различий в клинике кори между возрастными группами детей грудного возраста выявить не удалось, что послужило основанием для их обобщенного изучения.

Все дети были неорганизованными, 59 (89,4%) из них находились на естественном вскармливании. У 56 (84,8%) детей установлен контакт с больными корью. У 10 (15,2%) детей из группы заболевших, контакт с больными корью не выявлен.

Анализируя возрастную структуру детей до одного года выявлена интересная закономерность, связанная со значительным возрастанием числа детей по мере увеличения возраста. Так, если детей до 3 месяцев было 9, а с 4 до 6 месяцев - 12, то во втором полугодии было зарегистрировано 45 больных. Эта закономерность подтверждает напряженность трансплацентарного иммунитета в первые три месяца жизни с постепенным истощением в последующем и увеличением числа заболевших детей. Безусловно, значение имеет более частый контакт детей с окружающей средой по мере их роста.

Практически у всех детей заболевание начиналось остро, с симптомами интоксикации и катаральным синдромом. У 31 (46,9%) ребенка выраженность катаральных явлений была незначительна и проявлялась катаральным конъюнктивитом, влажным кашлем, ринореей. У 60 (90,9%) детей отмечалась легкая отечность верхних век. У 52 (78,8%) детей в начальном периоде выявлялся синдром секреторной диареи, как следствие тропности вируса к тканям эктодермального происхождения (кожа, видимые слизистые, эндотелий кишечника). Частота диареи не превышала 3-4 раз в сутки и не требовала проведения регидратационной терапии. Продолжительность диареи не превышала 2-4 дней и в период высыпания, как правило, стул

нормализовался. В копрограмме отмечались незначительные нарушения, связанные с дисфункцией тонкого кишечника без воспалительных изменений.

Продолжительность катарального периода, составила в среднем, 1,9 дня. В этом периоде у 62 (93,9%) детей видимые слизистые ротовой полости приобретали характерный вид - становились гиперемированными, шероховатыми, с единичными кровоизлияниями (симптом «жженого кирпича» или коревая энантема). Обнаружить такой патогномоничный признак как симптом Бельского-Филатова удалось лишь у 28 (42,4%) детей, в основном, у больных второго полугодия жизни. Сплошные наложения серого цвета на деснах, щеках, довольно часто описываемые в литературе, в наших наблюдениях не встречались.

Окончание катарального периода характеризовалось незначительным усилением катаральных явлений, но характерный вид, присущий для больных корью (одутловатость лица, отечность крыльев носа, губ, грубый лающий кашель, слезотечение), наблюдался лишь у 6 (9,1%) детей.

Температура в течение всего этого периода продолжала оставаться в пределах субфебрильных цифр, без резкого подъема перед высыпаниями. Ухудшение состояния детей к концу катарального периода отмечено у 9 (13,6%) больных.

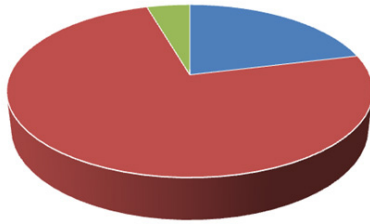
Появление сыпи знаменовало начало периода высыпания, который проявлялся полиморфной сыпью, без ухудшения общего состояния и новой волны лихорадки. Сыпь у 28 (42,4%) детей начиналась с лица и в дальнейшем в течение 1,7 дней распространялась по всему телу, захватывая поэтапно туловище, верхние и нижние конечности. У 38 (57,6%) детей сыпь не имела тенденции к этапности распространения и первые элементы нередко появлялись на шее, животе, туловище с дальнейшим распространением по всему телу и лицу. Наиболее яркая сыпь с тенденцией к слиянию была на лице, шее. На туловище и животе она была гораздо бледнее, с меньшей склонностью к слиянию. У 34 (51,5%) больных сыпь на дистальных отделах верхних и нижних конечностей отсутствовала.

В периоде высыпания у 31,8% детей были отмечены осложнения: бронхиты - у 3 (4,5%), двусторонние мелкоочаговые пневмонии - у 5 (7,6%), инфекции мочевыводящих путей у 7 (10,6%), стоматиты - у 4 (6,1%), отиты - у 2 (3,0%) детей. Все осложнения протекали благоприятно и заканчивались полным выздоровлением.

В периоде пигментации происходило обратное развитие всей патологической симптоматики (нормализация температуры, уменьшение и исчезновение катаральных

симптомов) и появление пигментации у 39 (59,1%) детей. Тяжесть состояния больных оценивалась по критериям - выраженность интоксикации и катарального синдрома, состояние гемодинамики и наличие осложнений.

Наблюдения выявили у 14 (21,2%) детей легкую, у 49 (74,2%) – среднетяжелую, у 3 (4,6%) – тяжелую форму. Распределение больных по тяжести заболевания представлено на диаграмме 2.



■ легкая форма ■ среднетяжелая форма ■ тяжелая форма

Диаграмма 2. Распределение больных по тяжести заболевания

Гематологическая картина у детей грудного возраста в период высыпания характеризовалась умеренно замедленной СОЭ у 44 (66,7%), лейкопенией - у 49 (74,2%) и относительным нейтрофилезом - у 11 (16,7%) детей. Перед выпиской гематологическая картина практически у всех больных приближалась к возрастной норме.

Клиническое течение кори у детей старше 1 года (II группа)

Наблюдались 143 ребенка в возрасте от 1 до 18 лет, из них мальчиков было 73, девочек - 70. Анализируя течение кори у детей второй группы, следует отметить, что у 132 (92,3%) выявлен контакт (семья, дошкольные учреждения, школа, работа) с больными корью. Вакцинацией и ревакцинацией охвачены 138 (96,5%) детей. Пассивную иммунизацию (иммуноглобулиновую профилактику) контактные дети не получали.

Из анамнеза заболевания удалось уточнить, что инкубационный период у детей варьировал в пределах от 9 до 15 дней.

Заболевание начиналось остро, с подъемом температуры от 38° до 39° С. Выраженные катаральные явления (грубый лающий кашель, одутловатость лица, склерит, конъюнктивит, ринорея) наблюдались у 98 (68,5%) детей. Продолжительность катарального периода составила 2,4 дня.

Опорным признаком для постановки диагноза кори в катаральном периоде является обнаружение такого патогномичного признака, как симптом Бельского-Филатова.

Необходимо подчеркнуть, что излюбленной локализацией этого симптома является слизистая щек напротив коренных зубов. У 92 (64,3%) детей при осмотре ротовой полости на слизистой щек и десен обнаружены пятна Бельского-Филатова в виде сероватых островков, возвышающихся над гиперемированной слизистой, не сливающихся между собой и не снимающихся шпателем. У 8 (5,6%) больных пятна Бельского-Филатова наблюдались и на слизистой твердого и мягкого неба. У 12 (8,4%) больных на деснах отмечались сплошные наложения серого цвета.

Поражение кишечника в виде секреторной диареи было кратковременным (1-2 дня) и отмечено у 28 (19,6%) детей первых пяти лет жизни.

У 19 (13,3%) больных детей в катаральном периоде в течение нескольких часов появлялась бледно-розовая сыпь розеолезно-папулезного, аллергического характера, которая никакого диагностического и тем более прогностического значения не имеет.

К концу катарального периода все проявления катарального и токсического синдрома усиливались, кашель приобретал частый лающий характер. У 10 (7,0%) детей первых трех лет жизни быстро нарастала осиплость голоса с развитием стеноза гортани I степени. Продолжительность лихорадки у больных составила, в среднем, 3 дня.

Постановка диагноза в этом периоде чрезвычайно затруднительна и требует тщательного эпидемиологического расследования, обнаружения пятен Бельского-Филатова, проведения дифференциального диагноза с такими заболеваниями как аденовирусная инфекция, парагрипп и др. и серологического подтверждения.

Период высыпания был ознаменован новым подъемом температуры до высоких цифр, повторной рвотой, вялостью, анорексией, усилением катарального синдрома у 120 (83,9%) больных.

Сыпь появлялась классически. Первые элементы сыпи появлялись сначала на лице, шее, плечевом поясе и в дальнейшем в течение 2,5 суток распространялись на остальные кожные покровы у 126 (88,1%) у детей. По своей морфологии сыпь была полиморфной (пятнисто – папулезно - эритематозная) с тенденцией к слиянию. Более насыщенные и сливающиеся элементы были на лице и туловище; чем ниже спускалась сыпь, тем она становилась мельче и бледнее.

У 7 (4,9%) больных наблюдалась инвазивная диарея как результат бактериального поражения кишечника в результате экзогенного заражения или эндогенной активации микрофлоры.

В литературе бытует мнение, что с появлением сыпи у больного корью пятна Бельского-Филатова исчезают. В группе наших больных в период высыпаний эти патогномоничные признаки были отмечены у 24 (16,8%) больных.

Осложнения в группе детей до 1 года и старше 1 года были аналогичны с таковыми детей раннего возраста: пневмонии, бронхиты, пиелонефриты, инфекции мочевыводящих путей, отиты, гаймориты, но во II группе они наблюдались у большего числа больных - у 64 (44,8%) и протекали тяжелее, что отразилось на длительности госпитализации. Если у детей грудного возраста она составила, в среднем, 5,1 дня, то в группе до года и старше - 6,8.

Половых различий в течение катарального и периода высыпаний в первой и второй группах не наблюдалось.

Во второй группе детей корь протекала в легкой форме у 30 (21,0%), среднетяжелой - у 73 (51,0%) и в тяжелой - у 40 (28,0%).

На диаграмме 3 наглядно показано распределение больных II группы по тяжести заболевания.

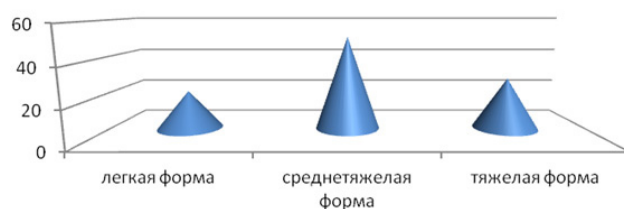


Диаграмма 3. Распределение больных II группы по тяжести заболевания

Как видно из представленных на диаграмме данных, у детей второй группы преобладали среднетяжелые и тяжелые формы.

Стадия пигментации характеризовалась значительным улучшением состояния, нормализацией температуры, уменьшением или исчезновением катаральных симптомов. Начало этого периода фиксировалось с появлением элементов пигментации в том же порядке, в каком высыпала сыпь. Пигментация была постоянным признаком и была отмечена у 132 (92,3%) больных. Пигментированная сыпь отличалась темно-синюшным оттенком и не исчезала при растягивании кожи. У 5 (3,5%) больных пигментация сопровождалась отрубевидным шелушением.

Результаты и их обсуждение. В литературе при описании клинического течения кори у детей дошкольного и школьного возраста подчеркивается типичность проявления болезни, ярко выраженная экзантема с

3-дневной этапностью высыпания, переходящая в дальнейшем в пигментацию. Отмечались умеренные интоксикация и катаральные симптомы, относительно легкое течение. У детей грудного возраста, напротив, преобладали тяжелые формы, с более частым развитием осложнений.

Сравнительное изучение кори в возрастном аспекте в период вспышки 2014 года в Центральном Казахстане выявило следующие закономерности: девочки и мальчики болели одинаково часто, причем каких-либо особенностей в течение заболевания у них не выявлено.

Заболеванию были подвержены дети всех возрастов, однако наибольшее количество детей приходилось на возраст от 1 года до 3 лет и от 11 до 18 лет, наименьшее - на первое полугодие жизни.

Начало заболевания у всех детей было острым, но продолжительность катарального периода у больных II группы была несколько длительной (2,4 дня против 1,9).

Сравнительный анализ клинических проявлений катарального периода больных I и II групп позволяет констатировать, что интоксикация как и катаральные явления, были более выражены у детей старшего возраста ($p < 0,05$).

Пятна Бельского-Филатова обнаружены у половины детей в возрасте до первого года и у 2/3 старшего возраста ($p < 0,05$). Коревая экзантема выявлена практически у всех больных, что позволяет еще раз признать эти симптомы патогномоничными для детей всех возрастных групп.

Секреторные диареи достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечались преимущественно у детей грудного возраста (78,8%). Поражение тонкого кишечника в виде водянистой диареи выявлено и у старших детей (19,6%), чаще наблюдалось у детей с 1 года до 5 лет.

Появление сыпи сопровождалось резким ухудшением состояния у детей II группы (подъем температуры, рвота, вялость). У детей I группы лихорадка оставалась субфебрильной, и только у 13,6% детей отмечалось незначительное ухудшение состояния в виде нарастания симптомов интоксикации и лихорадки.

Сыпь по своей природе была полиморфной (папула, розеола, макула, эритема), красно-бордового цвета, у половины детей первого года жизни она не имела тенденции к этапности и первые элементы появлялись не на лице, а на туловище, животе. У старших детей сыпь появлялась поэтапно ($p < 0,05$) в течение 2,5 суток, против 1,7 дней в первой группе.

Таблица. Сравнительная клиническая характеристика кори у детей первого года жизни и старше одного года

Симптомы (%)	до 1 года n=66			старше 1 года n=143			t	p-уровень
	p%	-95%ДИ	+95%ДИ	p%	-95%ДИ	+95%ДИ		
Пятна Бельского-Филатова	42,4	26,45	58,35	64,3	51,22	77,38	2,11	0,036*
Выраженность катаральных явлений	46,9	30,13	63,67	68,5	55,00	82,00	1,99	0,047*
Ухудшение состояния к концу катарального периода	13,6	4,57	22,63	83,9	68,96	98,84	7,94	0,000*
Этапность распространения сыпи	42,4	26,45	58,35	88,1	72,79	100,0	4,09	0,000*
Диарея	78,8	57,06	100,0	19,6	12,38	26,82	5,16	0,000*
Осложнения	31,8	17,99	45,61	44,8	33,88	55,72	1,47	0,144
Пигментация	59,1	40,27	77,93	92,3	76,63	100,0	2,69	0,007*
Легкие формы	21,2	9,92	32,48	21	13,53	28,47	0,03	0,976
Среднетяжелые формы	74,2	53,10	95,30	51	39,35	62,65	1,92	0,056*
Тяжелые формы	4,6	0	9,85	28	19,37	36,63	4,56	0,000*

Осложнения в обеих группах были однотипны, но у детей II группы они наблюдались несколько чаще и протекали тяжелее, что отразилось на длительности госпитализации (5,1 дней в I группе и 6,8 дней – во II). Если в раннем возрасте осложнения у детей первого года жизни были вирусно-бактериальной природы, то в старшем возрасте наблюдались обострения хронических заболеваний (гайморит, пиелонефрит). Осложнения во II группе отмечены у 44,8% детей, в I группе – у 31,8%.

Пигментация, как ретроспективный симптом перенесенной кори, была почти у всех больных II группы и у 59,1% больных до I года ($p < 0,05$).

Корь у детей грудного возраста протекала преимущественно в легкой и среднетяжелой формах (95%), в старшем возрасте ($p < 0,05$) - напротив, в среднетяжелых и тяжелых (79%). Гипотетически можно предположить, что преобладание легких и среднетяжелых форм у детей грудного возраста является результатом влияния трансплацентарного иммунитета и естественного вскармливания.

Суммарные данные детей, больных корью в возрастном аспекте, представлены в таблице.

Выводы

1. Корь у детей старше 1 года протекает тяжелее в сравнении с детьми грудного возраста.
2. Тяжелое течение кори в старшем возрасте, преобладание случаев заболеваемости детей в возрасте от 11 до 18 лет, косвенно, свидетельствует о снижении или исчезновении поствакцинального иммунитета,

что диктует необходимость проведения ревакцинации против кори школьникам старших классов.

3. Симптом Бельского-Филатова, коревая энантема остаются значимыми диагностическими и дифференциально-диагностическими признаками ранней диагностики кори в любом возрасте; пигментация служит ценным ретроспективным признаком перенесенного заболевания.

4. Большая частота осложнений в дошкольном и школьном возрасте, наряду с симптоматическим и патогенетическим лечением, не исключает раннего применения антибактериальной терапии.

5. Низкий процент обнаружения пятен Бельского-Филатова, нарушение этапности высыпания у детей грудного возраста вызывает затруднение своевременной постановки диагноза корь и требует проведения серологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аралина И.А., Бабакова Е.С. Особенности клинического течения кори у детей. XI конгресс детских инфекционистов. М.: 2012; 5.
2. Аликеева Г.К., Ющук Н.Д., Сундуков А.В., Кожевникова Г.М., Сафиулина Н.Х., Кухтевич Е.В. Корь. Лечащий врач 2011; 6: 82-85.
3. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень 2014; 286.
4. Костинов М.П., Шмитько А.Д., Бочарова И.И., Черданцев А.П., Сависько А.А., Полищук В.Б. Уровень IgG - антител к вирусу кори в пуповинной крови новорожденных с учетом возраста матерей. Эпидемиология и инфекционные болезни 2014; 3: 30-34.

5. Лазарев В.В., Албегова Б.З., Гусоева Н.О., Калагова З.Э. Клиническое течение кори в периоде эрадикации. XI конгресс детских инфекционистов. М.: 2012; 45.
6. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Нестерина Л.Ф., Тебеньков А.В. Клинические особенности течения кори на современном этапе. Педиатрия 2013; 2(1): 18-21.
7. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Тихонова Н.Т., Цвиркун О.В. О реализации мероприятий третьего этапа программы ликвидации кори в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни 2011; 3: 4-9.
8. Стариков Ю.Г., Дюсембаева А.Е. Особенности течения кори у детей и взрослых. Метод. рекомендации. Караганда: 2009; 19.
9. Цвиркун О.В. Эпидемиологический процесс кори в различные периоды вакцинопрофилактики. Автореф. дисс... д-ра мед. наук М.: 2014; 249.
10. Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика кори на современном этапе. Педиатрия 2013; 92(1): 22-26.
11. Worku E.Z., Taame H., Magessie Y., Bekele A., Worku A. Measles outbreak investigation, Kindo Didaya District – Southern region of Ethiopia, 2013. International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance 2014; 102-103.
12. Paul A. Gastañaduy, MD1, Susan B. Redd1, Amy Parker Fiebelkorn, MSN1, Jennifer S. Rota, MPH1, Paul A. Rota, PhD1, William J. Bellini, PhD1, Jane F. Seward, MBBS1, Gregory S. Wallace, MD1 (Author affiliations at end of text). Measles - United States, January 1–May 23; Centres for Disease Control and Prevention MMWR 2014; 496-499.

SUMMARY

THE CURRENT KNOWLEDGE OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF MEASLES

Begaydarova R., Starikov Y., Devdariani H., Alshynbekova G., Dyusembaeva A.

Karaganda State Medical University, Department of Pediatric Infectious Diseases, Kazakhstan

A comparative study was carried out in children with measles aged 1 month to 18 years. They were admitted to the regional infectious diseases hospital in Karaganda during a measles outbreak in 2014 in Central Kazakhstan. 209 children were included into the study, 66 children were under the age of 1 year and 143 children were aged from 1 year to 18 years. The clinical diagnosis of “measles” was diagnosed according to clinical and epidemiological and serological data. In a comparative study of measles in age aspect, it was found that the highest incidence was in age from 1 year to 3 years and from 11 to 18 years.

Measles in children older than 1 year were more severe compared with infants due to severe symptoms of in-

toxication and catarrhal syndrome. The symptom Bielsko-Filatova and measles enanthema the valuable diagnostic and differential diagnostic symptoms, as a pigmentation remains an important retrospective feature of having had measles before.

Keywords: measles, clinical features.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ЗНАНИЯ О КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ КОРИ

Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Девдариани Х.Г., Алшынбекова Г.К., Дюсембаева А.Е.

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра детских инфекционных болезней, Казахстан

Проанализированы случаи заболеваемости корью у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет включительно, госпитализированных в областную инфекционную больницу г. Караганды в период вспышки 2014 г. в Центральном Казахстане. Под наблюдением находилось 209 детей, из них 66 в возрасте до 1 года и 143 - с 1 года до 18 лет. Клинический диагноз кори диагностирован на основании клинико-эпидемиологических и серологических данных. Сравнительное изучение случаев заболеваемости корью в возрастном аспекте позволило установить, что наибольшее число случаев приходится на возраст от 1 года до 3 лет и от 11 до 18 лет.

У детей старше 1 года корь протекала тяжелее по сравнению с детьми грудного возраста за счет выраженных симптомов интоксикации и катарального синдрома. Симптом Бельского-Филатова и коревая энантема продолжают оставаться ценными диагностическими и дифференциально-диагностическими симптомами, а пигментация остается важным ретроспективным признаком, перенесенной кори.

რეზიუმე

წითელას კლინიკური თავისებურებანი თანამედროვე ეტაპზე

რ. ბეგაიდაროვა, გ. სტარიკოვი, ხ. დევდარიანი, გ. ალშინბეკოვა, ა. დიუსემბაევა

ყარაღანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ინფექციური დავადებების კათედრა, ყაზახეთი

2014 წელს წითელას აფეთქების დროს ცენტრალურ ყაზახეთში, ქ. ყარაღანდის საოლქო ინფექციურ საავადმყოფოში პოსპიტალიზებულ

1 თვიდან 18 წლამდე ასაკის ბავშვებში ჩატარდა შედარებითი ანალიზი. მეტაბოლურურობის ქვეშ იმყოფებოდა 209 ბავშვი, მათ შორის 66 ბავშვი - 1 წლამდე, 143 - 1 წლიდან 18 წლამდე.

წითელას კლინიკური დიაგნოზი დასმული იყო კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური და სეროლოგიური მონაცემების საფუძველზე. წითელას ასაკობრივ ასპექტში შესწავლისას დადგენილია, რომ დაავადებულთა უმრავლესობის ასაკი იყო 1 წლიდან 3 წლამდე და 11-დან 18 წლამდე.

წითელა 1 წელზე უფროს ბავშვებში მიმდინარეობდა უფრო რთულად, ვიდრე ჩვილებში, მკვეთრად გამოხატული ინტოქსიკაციური სიმპტომებით და კატარული სინდრომით.

ბელსკი-ფილატოვის სიმპტომი და წითელას ენანთემა რჩება სარწმუნო სადიაგნოზო და დიფერენციულ-სადიაგნოზო სიმპტომებად; წითელით დაავადებულთა მთავარ რეტროსპექტულ ნიშნად კი რჩება პიგმენტაცია.

ЗНАЧЕНИЕ РОЛИ ЛАКТАТ-АЦИДОЗА В РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Арвеладзе Г.А., Геладзе Н.М., Саникидзе Т.В., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент детской неврологии; лаборатория ЭПР, Грузия*

Лактат-ацидоз представляет собой такое патологическое состояние, которое возникает при различных заболеваниях и сопровождается увеличением уровня молочной кислоты в крови; при этом нарушается процесс глюконеогенеза ввиду недостаточной утилизации молочной кислоты как в печени, так и в почках [7,9,13,14,16,19,25].

Лактат-соль молочной кислоты, возникает в организме при физических нагрузках как конечный продукт во время анаэробного обмена веществ и является продуктом анаэробного метаболизма глюкозы (гликолиза), в ходе которого она образуется из пирувата под воздействием лактатдегидрогеназы. При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях. В анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода пируват преобразуется в лактат. Проникая в головной мозг через гематоэнцефалический барьер этот избыток лактата увеличивает его концентрацию в несколько раз и оказывает нейротоксическое действие [5,10,11,13,15,18,24].

Выделяют два типа лактат-ацидоза - А и В. Лактат-ацидоз А-приобретенный тип, причиной которого является нарушение снабжения тканей кислородом или кровью; к типу В относятся наследственные формы нарушений обмена веществ, вызванные врожденными дефектами, которые отмечаются на уровне ключевых ферментов глюконеогенеза или катаболизма пирувата.

Приобретенный лактат-ацидоз А может развиваться при дистресс-синдроме, болезнях сердца, у онкологических больных, при различных коматозных состояниях, при интоксикации и отравлениях, у больных сахарным диабетом.

Развивается метаболический ацидоз, угнетается функция ЦНС, нарушается дыхание, функция сердечно-сосудистой системы и мочевыделения. Установлена тесная связь между уровнем гиперлактацидемии и неврологическими нарушениями.

Лактат-ацидоз типа В-появляется с первых дней жизни ребенка и проявляется в виде апноэ, полипноэ, различных дыхательных нарушений, а также в виде неврологических синдромов – гипотонии, судорог, арефлексии, рвоты, потери сознания. Впоследствии у ребенка возможны: нарушения координации, общая мышечная слабость, задержка ментального развития. Прогноз при лактат-ацидозе А зависит от течения основного заболевания, от степени выраженности уровня лактацидемии, а также своевременности проводимой терапии.

Важность своевременной диагностики лактат-ацидоза, а также возможного наличия митохондриальной патологии, поиск клинических и лабораторных критериев этих заболеваний необходим для подбора метаболической адекватной терапии и предотвращения прогресса заболевания или инвалидности [7,8,20,21,22,25,26].

Исследователи, работающие в этой области отмечают, что многие наследственные митохондриальные болезни могут иметь скрытый период. Ребенок вначале нормально физически развивается, а затем у него возникает мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, обмороки, понижается уровень сахара в крови, могут развиваться судороги. Ребенок перестает двигаться, в достаточной мере расти. Иногда появляется косоглазие, опущение век [2,3,5,6,8,12,23].

Митохондриальные болезни представляют собой особую проблему для эпидемиологов, так как начало болезни имеет значительную клиническую вариабельность. До развития патогномичных клинических симптомов, таких как офтальмоплегия и птоз, многие больные имеют неспецифические симптомы – тугоухость, кардиомиопатию, сахарный диабет и др. До недавнего времени, большинство исследований было направлено на определение частоты мутаций мтДНК у больных со специфическим фенотипом, однако в последнее время опубликованы работы по исследованию митохондриальных болезней на популяционном уровне.

Проанализировав подобные неопределенные симптомы, оказалось, что в этой разрозненной недифференцированной группе многие заболевания связаны с патологией митохондрий.

Известно, что помимо клинических признаков, указывающих на возможное наличие митохондриальной патологии, для ее диагностики необходимо проведение биохимических исследований, в частности, определение уровня и соотношения молочной и пировиноградной кислот. Не менее важное значение придается и биопсии мышц с помощью электронной микроскопии для определения наличия т.н. рваных красных волокон. В норме их около 1%; тогда как у больного их количество варьирует от 6 до 10%. В то же время биопсия мышц – процедура травматичная.

Проф. П. Новиков и проф. В. Сухоруков [6,9] разработали совместно с итальянскими учеными более простой способ выявления ферментов, участвующих в образовании энергии, а именно в лимфоцитах крови гистохимическим методом окрашивания частиц кристаллов, образующихся в организме при митохондриальных болезнях. Оказалось, что по числу этих кристаллов можно судить о состоянии ферментов, обеспечивающих энергообмен. Таким образом, как отмечают ученые [24,27], определение ферментов в лимфоцитах исключило необходимость в биопсии тканей.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось установление роли лактат-ацидоза, а также возможной митохондриальной морфо-функциональной недостаточности в развитии различных неврологических синдромов в детском и подростковом возрасте; установление нарушения клеточного энергетического обмена и кислотно-щелочного равновесия для разработки тактики специфического лечения.

Материал и методы. Для решения поставленной цели помимо тщательного клинического обследования неврологического статуса были поставлены следующие задачи:

- выявление лактат-ацидоза и митохондриальной дисфункции при различных неврологических синдромах;
- исследование глюкозы, лактата, пировиноградной кислоты и рН параметров в крови;
- определение органических кислот в моче;
- выявление митохондриальной дисфункции, на основании гистохимических и цитохимических методов исследования,
- установление в крови показателей редокс-гемостаза, и активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксид-дисмутаза, глутатион редуктаза);
- установление активности митохондрий лимфоцитов (МТТ-тест).

Таблица 1. Неврологические синдромы и болезни

№	Неврологические синдромы	количество пациентов
1	Различная степень задержки нейромоторного развития	40
2	Эпилепсия	30
3	Эпилептические синдромы	20
4	Головная боль	20
5	Головокружение	10
6	Ранние инсульты	12
7	Синдром вялого ребенка	12
8	Атрофия зрительного нерва	10
9	Катаракта	7
10	Нейросенсорная тугоухость	20
11	Системная миопатия	7
12	Церебральный паралич	12

Кроме перечисленных исследований в план параклинических обследований при необходимости также входили: ЭЭГ исследования в динамике, электронейромиография, ЭКГ, эхокардиоскопия, КТ и МРТ головного мозга, рентгенография черепа, позвоночника, консультации окулиста, сурдолога и генетика.

В таблице 1 представлено распределение неврологических синдромов и болезней у обследованных

200 пациентов, из них девочек было 72, мальчиков 128. Возраст больных колебался в широком диапазоне от периода новорожденности до 18 лет (таблица 2).

Пациенты были разделены на 12 групп в зависимости от имеющегося неврологического синдрома. В таблице 3 показано наличие неврологической симптоматики среди обследованных больных.

Таблица 2. Возрастные подгруппы

Неврологические синдромы	кол. больных	Возраст					
		до 1 г.	1-3 г.	4-6 г.	7-10 г.	11-13 г.	14-18 г.
I. Задержка нейромоторного развития	40	12	22	6			
II. Эпилепсия	30		3	5	5	4	3
III. Эпилептические синдромы	20	5	6	7	2		
IV. Головная боль	20			1	2	9	8
V. Головокружение	10			2	4	4	
VI. Ранние инсульты	12	5	4	2			1
VII. Синдром вялого ребенка	12	12					
VIII. Атрофия зрительного нерва	10	2	4	4			
IX. Катаракта	7	5	2				
X. Нейросенсорная тугоухость	20	3	16	1			
XI. Миопатия	7			4	1	2	
XII. Церебральный паралич	12	2	7	2	1		

Таблица 3. Наличие неврологической симптоматики

Диагноз	Общее кол. больных	Речевые нарушения	Гипотония	Спаст. парезы различной степени	Патология поведения	Дисфункция чер/моз. нервов	Нарушения координации статики	Быстрая утомляемость	Судороги
I. Задержка нейромоторного развития	40	18	8	10	30	24	17	16	
II. Эпилепсия	30	5	2	1	6	2		5	30
III. Эпилептические синдромы	20	10		1	4	3	1	3	20
IV. Головная боль	20					2		9	
V. Головокружение	10		2		1	1	1	2	
VI. Ранние инсульты	12	5	4	10	2	10	4	6	9
VII. Синдром вялого ребенка	12		12						2
VIII. Атрофия зрительного нерва	10	2	1	1	2	10	3	2	1
IX. Катаракта	7		1		1	2	3	4	
X. Нейросенсорная тугоухость	20	20	2	1	7	5	4	5	1
XI. Миопатия	7	2	7		1	2	7	7	
XII. Церебральный паралич	12	12	3	9	10	12	12	12	4

Таблица 4. Частота изменения параметров крови в различных группах

Диагноз	Общее кол-во пациентов	Гипогликемия	Уровень лактата	Уровень пирувата	Уровень рН в крови	МТТ-тест крови	Супероксиддисму-газа	Капагаза	Свободный NO
I. Задержка нейромоторного развития	40	2,2- до 2,7 ммоль/л пац.	292 мг/л -452 мг/л	6.0-8,2 мг/л	6,9-7,2ед	0,4-0,75 соот/ед .	14,82-16,76 соот/ед.	19,1 -26,91 соот/ед .	6,7-13 мм/мг
II. Эпилепсия	20	2,9- 3,0 ммоль/л	240-320 мг/л	6.0-7.0 мг/л	6,9-7,0 ед	0,5-0,65 соот/ед	-	-	-
III. Эпилептические синдромы	20	2.8-2.9 ммоль/л.	250-410 мг/л	6.7-7.05мг/л	6,9-7,0 ед	-	15,62 соот/ед	20,1 -26,99 соот/ед	-
IV. Головная боль	20	2.5-2.8 ммоль/л.	320 мг/л	7.2 мг/л	7.0-7.2 ед	0,5-0,55 соот/ед	-	19,3 -25,99 соот/ед	-
V. Головокружение	10	2.9-3.0 ммоль/л.	230мг/л-293 мг/л	6,4-7,2мг/л;	7,1-7,2 ед	0,4-0,75 соот/ед	14,85-16,95 соот/ед	19,12 -26,96 соот/ед	6,7-13 мм/мг
VI. Ранние инсульты	12	2,2-2,7 ммоль/л	212-453 мг/л	6,2-8,22 мг/л;	7,0-7,2 ед	0,35-0,70 соот/ед	14,85-16,95 соот/ед	16,3 -27,99 соот/ед	-
VII. Синдром вялого ребенка	12	2,8-2,9 ммоль/л	240-458 мг/л	7-8,52 мг/л;	7,0-7,2 ед	0,4-0,60 соот/ед	14,90 -16,95 соот/ед	17,1-28,99 соот/ед	13.5 мм/мг
VIII. Атрофия зрительного нерва	10	3.1 ммоль/л	240-320 мг/л	6.4-8.2 мг/л	-	0,50-0,65 соот/ед	-	-	-
IX. Катаракта	7	2,8-2,9 ммоль/л	310-420 мг/л	6.3-8.4 мг/л	7.15 ед	0,6-0,75 соот/ед	17,05 соот/ед	25,88 соот/ед	-
X. Нейросенсорная тугоухость	20	2,5-2.7 ммоль/л	261-320 мг/л	6.1-6.3 мг/л	7.0-7.2 ед	0,5-0,75 соот/ед	15,85-17,95 соот/ед	19,1 2- 22,91 соот/ед	-
XI. Миопатия	7	3.1 ммоль/л.	410 мг/л	7.2 мг/л	7.248 ед	0,5-0,75 соот/ед	16,09 соот/ед	-	-
XII. Церебральный паралич	12	2,5-2.7 ммоль/л	225-270 мг/л	6.1-6.8 мг/л	7.151-7.21 ед	0,4-0,75 соот/ед	-	-	-

Статистические характеристики оценивали с помощью описательного метода. Описательный статистический анализ проводили в соответствии с SPSS-17 версией.

Результаты и их обсуждение. В группе больных с отсутствием органической симптоматики со стороны ЦНС (40 пациентов III, IV и V групп, таблица 3) общими клиническими признаками были быстрая

утомляемость, общая мышечная гипотония, снижение школьной успеваемости, снижение толерантности к различным физическим нагрузкам, сонливость, раздражительность. Изменения на ЭКГ по типу кардиомиопатии отмечались у 4 больных. Из общего количества больных у 8 пациентов были жалобы на головную боль по типу мигрени с тошнотой или рвотой, у 9 отмечалась транзиторная гипогликемия. В группе больных с

инсультом в одном случае (мальчик 2,5 лет) установлен диагноз MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами) на основании клинического течения, а также повышенного уровня лактата в сыворотке крови и в ликворе и с учетом обнаруженной генетической патологии [1]. Своевременная диагностика этого синдрома помогла разработать адекватную терапию, и состояние пациента улучшилось в первые 2 недели от начала лечения. Известно, что синдром MELAS является генетически детерминированным и относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точковыми мутациями митохондриальной ДНК. Предполагается, что инсультоподобные эпизоды развиваются вследствие недостатка энергии ввиду митохондриальной дисфункции в нервной ткани или в результате митохондриальной ангиопатии как проявление митохондриальной дисфункции в мелких церебральных сосудах (ишемическая гипотеза). Лактат-ацидоз при этом может способствовать ускорению нейронального повреждения.

В таблице 4 представлены показатели изменения в крови изучаемых параметров в соответствии с различными группами.

Особый интерес представляла группа пациентов с задержкой нейромоторного развития (n=40), в которой гипогликемия в 5 случаях колебалась в пределах 2,2-2,7 ммоль/л (N - 3,33-5,55 ммоль/л); увеличение лактата в пределах от 292 мг/л до 452 мг/л (N - 57-220 мг/л) выявлено в 8 случаях. Уровень пирувата в 5 случаях был увеличен и соответствовал 6,0-8,2 мг/л (N - 3,6-5,9 мг/л). Уровень pH в крови был понижен до 6,9-7,2 ед (N - 7,36-7,42) у 8 пациентов. Показатель МТТ-теста лимфоцитов крови был понижен и соответствовал 0,4-0,75 соот/ед (40-75%) (при N - 0,8-1,0 соот/ед – 80-100%) в 4 случаях. Активность супероксиддисмутазы была снижена в 7 случаях и соответствовала 14,82-16,76 соот.ед. (40-75%) (N - 32,81±14,42 соот/ед). Уровень каталазы составил от 19,1 до 26,91 соот/ед (40-75%) (N - 14,0±0,18 отн/ед). Интенсивность сигнала ЭПР свободного NO в крови пациентов составила 6,7-13 мм/мг, что существенно не отличается от нормы (N - 8,0±2,18 мм/мг); значимого увеличения содержания супероксидов и липопероксирадикалов (интенсивности соответствующих ЭПР сигналов) в крови пациентов не обнаружено.

Таким образом, в 54 (27%) случаях обследуемого контингента с различными неврологическими синдромами и болезнями в различных возрастных группах выявлены лактат-ацидоз, увеличение уровня пирувата, в 16 (8%) случаях обнаружена митохондриальная недостаточность, что позволило нам разработать специфическую схему лечения данной группы пациентов.

Проделанная работа позволила авторам вынести следующее заключение: различные неврологические синдромы и болезни, связанные с функциональной недостаточностью митохондрий часто представлены весьма разнообразными симптомами, что затрудняет их своевременную диагностику. В тоже время на догенетическом этапе оценки клинических и параклинических данных указывающих на митохондриальную дисфункцию. Выявлена необходимость своевременного подключения адекватной метаболической терапии, что является гарантом предотвращения прогрессирования заболевания и последующей инвалидизации. Кроме того в каждом отдельном случае наличия у ребенка неврологической симптоматики необходима коррекция параметров энергетического и окислительного метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. გ. არველაძე, ნ. გელაძე, თ. სანიკიძე, ნ. ხაჭაპურიძე, ნ. კაპანაძე, ს. ბახტაძე. ბავშვთა ასაკის ინსულტების მართვა. სამეცნიერო შრომათა კრებული XLVII; 2013; 11-18.
2. გ. არველაძე, ნ. გელაძე, თ. სანიკიძე, ნ. ხაჭაპურიძე, ნ. კაპანაძე, ს. ბახტაძე. ლაქტატ-აციდოზის და მიტოქონდრიების ფუნქციური უკმარისობის როლი ზოგიერთი ნევროლოგიური სინდრომების განვითარებაში ბავშვთა ასაკში. სამეცნიერო შრომათა კრებული XLVI; 2012; 18-23.
3. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальной энцефалопатии. Атмосфера Нервные Болезни 2007; 3: 23-27.
4. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. инсультоподобные нарушения и ишемические инсульты при митохондриальных. Ж. Клиническая медицина 2010; 6: 7-14.
5. Николаева Е.А. и соавт. Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями особенности патогнеза и эффективность лечения. Ж. Педиатрия 2013; 3: 42-48.
6. Новиков П.В., Новикова И.М., Николаева Е.А. и др. Эффективность комплексной терапии при разных формах митохондриальных заболеваний у детей. Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009; 6: 26-30.
7. Пизова Н.В. Инсульты при митохондриальных заболеваниях. Ж. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика 2012; 2: 73-78.
8. Сайкова Л.А., Пустозеров В.Г. Нервно мышечная патология при митохондриальных болезнях, Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии последипломного образования 2009; 2: 37-41.
9. Харламов Д.А., Сухоруков В.С. Влияние дисфункции митохондрий на клинические проявления наследственных миопатий. Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 4: 78-82.

10. Carling PJ, Cree LM, Chinnery PF. The implications of mitochondrial DNA copy number regulation during embryogenesis. *Mitochondrion*. 2011;11:686-692.
11. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol*. 2000;48:188-193.
12. Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Ann Rev. Med*. 2008;50:131-146.
13. Darin N, Oldfors A, Moslemi A, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 2001;49:377-383.
14. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Reltton CL, Chinnery PF. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet*. 2008;83:254-260.
15. Ferrari G, Lamantea E, Donati A, et al. Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA-polymerase- γ A. *Brain*. 2005;128:723-731.
16. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994;9:4-13.
17. Holt IJ. Mitochondrial DNA replication and repair: all a flap. *Trends Biochem Sci*. 2009;34:358-365.
18. Koopman WJH, Willems PHGM, Smeitink JAM, Mongenic mitochondrial disorders. *N. Engl J Med* 2012;366:1132-1141.
19. Milone M, Benarroch EE. Mitochondrial dynamics: General concepts and clinical implications. *Neurology*. 2012;78:1612-1619.
20. MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database: Available at:<http://mitomap.org>. Accessed August 1, 2012.
21. Pfeiffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012;4:CD004426.
22. Ribacoba R, Salas-Puig J, Gonzales C, Astudillo A. Characteristics of status epilepticus in MELAS. Analysis of four cases. *Nerology*. 2006;21:1-11.
23. Russell P. Saneton and Margaret M. Mitochondrial Disease in Childhood: Sedensky mtDNA Encoded. *Neurotherapeutics*. 2013, 10(2) 199-211.
24. Sadikovic B, Wang J, El-Hattab A, et al. Sequence homology at the breakpoint and clinical phenotype of mitochondrial DNA deletion syndromes. *PLOS One*. 2010;5:e15687.
25. Scaglia F, Towgin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2004;114:925-931.
26. Shanske S, Coku J, Lu J, et al. The G13513A mutation in the ND5 gene of mitochondrial DNA as a common cause of MeLAS or Leigh syndrome: evidence from 12 cases. *Arch Neurol*. 2008;65:368-372.
27. Skladal D, Sudmeier C, Konstantopoulou V, et al. The clinical spectrum of mitochondrial disease in 75 pediatric patients. *Clin Pediatr*. 2001;42:703-710.

SUMMARY

THE ROLE OF LACTATE ACIDOSIS IN THE DEVELOPMENT AND TREATMENT OF VARIOUS NEUROLOGIC SYNDROMES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Arveladze G., Geladze N., Sanikidze T.,
Khachapuridze N., Bakhtadze S.

Tbilisi State Medical University, Department of Child Neurology; EPR laboratory, Georgia

The aim of the study was to detect the role of lactate acidosis, also to find the share of mitochondrial insufficiency in development of various neurologic syndromes in children and adolescents. The detection of cellular energetic metabolism and acid based imbalance is also important for finding the specific method of management.

We have studied 200 patients with various degree of neurodevelopment delay with epilepsy and epileptic syndromes, headache, vertigo, early strokes, floppy infant syndrome, atrophy of ophthalmic nerve, cataracta, neurosensory deafness, systemic myopathy, cerebral palsy.

In 27% of cases with various ages we have detected lactate acidosis and increase level of pyruvate. Mitochondrial insufficiency was seen in 8% of cases which gives us opportunity to find the specific method of treatment in this group of patients. Each patient with neurological symptoms requires correction of parameters of energetic and oxidative metabolism.

Keywords: lactate-acidosis, pyruvate, mitochondrias, neurologic syndromes, electric paramagnetic resonance-ERP.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ РОЛИ ЛАКТАТ-АЦИДОЗА В РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Арвеладзе Г.А., Геладзе Н.М., Саникидзе Т.В., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии; лаборатория ЭПР, Грузия

Целью исследования являлось установление роли лактат-ацидоза и возможной митохондриальной морфофункциональной недостаточности в развитии различных неврологических синдромов детского и подросткового

возраста; установление нарушения клеточного энергетического обмена и кислотно-щелочного равновесия для разработки тактики специфического лечения.

Обследовано 200 пациентов с различной степенью задержки нейромоторного развития, эпилепсия, эпилептические синдромы, головная боль, головокружение, ранние инсульты, синдром вялого ребенка, атрофия зрительного нерва, катаракта, нейросенсорная тугоухость, системная миопатия, церебральный паралич.

В 27% случаях обследуемого контингента с различными неврологическими синдромами и болезнями в разных возрастных группах выявлены лактат-ацидоз, увеличение уровня пирувата, в 8% обнаружена митохондриальная недостаточность, что позволило авторам разработать специфическую схему лечения для данной группы пациентов. В каждом отдельном случае наличия у ребенка неврологической симптоматики необходима коррекция параметров энергетического и окислительного метаболизма.

რეზიუმე

ლაქტატ-აციდოზის როლი ნევროლოგიური სინდრომების განვითარებასა და მკურნალობაში ბავშვებსა და მოზარდებში

გ. არველაძე, ნ. გელაძე, თ. სანიკიძე, ნ. ხაჭაპურიძე, ს. ბახტაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ბავშვთა ნევროლოგიის დეპარტამენტი; ეპრ-ლაბორატორია, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ლაქტატ-აციდოზისა და, ასევე, შესაძლო მიტოქონდრიული მორფოფუნქციური უკმარისობის როლის დადგენა სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადების დროს ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში, ასევე, უჯრედული ენერგეტიკული ცვლის და მუავატუტოვანი ბალანსის დარღვევების როლის შეფასება სპეციფიკური მკურნალობის გეგმის შემუშავებისათვის.

გამოკვლეულ იქნა 200 პაციენტი სხვადასხვა ხარისხის ნეირომორფოლოგიური განვითარების - დარღვევებით, ეპილეფსიით, ეპილეფსიური სინდრომებით, თავის ტკივილით, თავბრუსხვევით,

ადრეული ინსულტებით, დუნე ბავშვის სინდრომით, მხედველობის ნერვის ატროფიით, კატარაქტით, ნე-იროსენსორული სმენაჩღუნგობით, სისტემური მიოპათიით, ცერებრული დამბლით.

გამოკვლეული პაციენტების 27%-ში გამოვლინდა ლაქტატ-აციდოზი და პირუვატის დონის მატება, ხოლო 8%-ში აღინიშნა მიტოქონდრიული უკმარისობა. აღნიშნულის საფუძველზე შემუშავებულია მკურნალობის სპეციფიკური სქემა ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის. ნევროლოგიური სიმპტომატიკის მქონე თითოეული პაციენტი მოითხოვს ენერგეტიკული და უანგვითი მეტაბოლიზმის პარამეტრების კორექციას.

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ УЧАЩИХСЯ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Миндубаева Ф.А., Шукуров Ф.А., Салихова Е.Ю., Ниязова Ю.И., Рамазанов А.К.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Оценка адаптационных возможностей организма учащихся является одной из сложных и значимых проблем современной физиологии и медицины. Результаты многочисленных исследований в разных странах мира указывают на крайне неблагоприятную ситуацию по состоянию здоровья школьников [1,13,14,19,4]. Период обучения в современных школах характеризуют

как наиболее насыщенный стрессовыми факторами период жизнедеятельности подрастающего поколения, тогда как именно в это время закладываются основы физического и психического здоровья формирующейся личности. Поиск новых подходов, средств и форм обучения, широкое внедрение в обучение инновационных программ, характеризующихся интенсификацией

учебно-воспитательного процесса, диктует повышение требований к функциональному состоянию и здоровью детей. При всем многообразии стрессовых факторов, вызывающих напряжение регуляторных механизмов и снижение адаптационных возможностей к растущим умственным нагрузкам учащихся, первое место среди них занимает снижение уровня двигательной активности [2,20,15]. Именно двигательной активности, как наиболее сильному физиологическому раздражителю, стимулирующему нормальную жизнедеятельность, отводится основная роль в полноценном становлении и развитии потенциалов растущего организма. Доступным и информативным индикатором адаптационных возможностей развивающегося организма является оценка реактивности мозговых сосудов и функционального состояния сердечно-сосудистой системы, определяющих успешность развития адаптивных реакций к различным внешним и внутренним воздействиям [5,16,21].

Целью данного исследования явилось изучение влияния разных уровней двигательной активности на функциональные изменения, обеспечивающие адаптацию подростков к меняющимся условиям современной школы.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ влияния двух разных режимов двигательной активности на функциональное состояние мозгового кровообращения, биоэлектрическую активность миокарда и состояние регуляторных механизмов. В исследовании участвовали две группы подростков в возрасте 15-16 лет: I группа - 58 подростков, находящихся в условиях обычной повседневной двигательной активности (занятия физкультурой в объеме школьной программы); II группа - 62 подростка с высоким уровнем двигательной активности (занимающихся в спортивных секциях не менее 3 раз в неделю, продолжительностью не менее 1 часа). Все подростки имели первую группу здоровья и обучались в гимназии. Выбор подростков проводился с учетом функциональных возможностей подростково-спортсменов и специфического влияния тренировочного процесса определенных видов спорта на растущий организм [8,9,17,18]. По сей день не имеется данных о функциональном состоянии организма подростков, посещающих спортивные секции в целях укрепления здоровья, и подростков, занимающихся физкультурой в объеме школьной программы.

Изучение мозговой гемодинамики проводили методом биполярной реоэнцефалографии во фронтостойдальном (F-M) отведении с помощью реографического комплекса «Мицар-РЕО». Проведен анализ амплитудных и временных показателей реографической волны (A, I, D, Ом), оценка скорости быстрого и медленного кровенаполнения (Ом/с), тонуса артерий головного мозга большого, среднего (α/T , %) и мало-

го калибра (дикротический индекс), тонуса вен (диастолический индекс) и венозного оттока [3]. Проведен анализ длительности сердечного цикла - RR, с; проводимости и возбудимости миокарда по длительности - P, PQ, QRS (с) и высоте амплитуды зубцов P,Q,R,S и T (мм); длительности электрической систолы желудочков - QT(с); «интегрального показателя» - P/T(%); гемодинамических показателей (хронотропного, инотропного резервов сердца, индекса Робинсона) у подростков с разной двигательной активностью. Запись ЭКГ проводили в покое, в процессе ступенчатой физической нагрузки на тредмиле и в период восстановления. Адаптацию к физической нагрузке оценивали по индексу функциональных изменений (ИФИ), исходный тип регуляции вегетативной нервной системы (ВНС) определяли с помощью вегетативного индекса Кердо [8]. Состояние общей активности регуляторных механизмов, резервные возможности организма изучали с учетом общепринятых статистических характеристик динамического ряда кардиоинтервалов: HR, SDNN, RMSSD, pNN50; показателей вариационной пульсометрии: Mo, AMo, MxDMn; производных показателей: индекс напряжения регуляторных систем (ИН), показатель активности регуляторных систем (ПАРС), вегетативный показатель (ВП).

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты исследования, максимальная амплитуда реограммы (A, Ом) подростков II группы составила $0,148 \pm 0,004$ Ом в правом, $0,149 \pm 0,003$ Ом в левом отведении, тогда как у подростков I группы она составила $0,120 \pm 0,001$ Ом и $0,121 \pm 0,009$ Ом, соответственно. Величина амплитуды реографической волны на уровне инцизуры (I, Ом) и величина амплитуды на уровне дикротического зубца (D, Ом) также была выше у подростков II группы (FMd $0,082 \pm 0,003$, FMs $0,076 \pm 0,009$ и FMd $0,100 \pm 0,005$, FMs $0,089 \pm 0,003$, соответственно). У подростков I группы данные показатели соответствуют FMd $0,070 \pm 0,002$, FMs $0,067 \pm 0,002$ и FMd $0,079 \pm 0,002$, FMs $0,075 \pm 0,001$, что свидетельствует о более интенсивном кровообращении сосудов бассейна внутренней сонной артерии у подростков, имеющих повышенную двигательную активность.

Показатель максимальной скорости быстрого наполнения, характеризующий кровенаполнение крупных артериальных сосудов значительно выше у подростков II группы и составляет $3,54 \pm 0,50$ Ом/с в правом, $2,35 \pm 0,40$ Ом/с в левом полушариях. У подростков I группы эти значения значительно ниже и составляют $1,88 \pm 0,20$ Ом/с и $1,75 \pm 0,35$ Ом/с соответственно. Средняя скорость медленного кровенаполнения, свидетельствующая о раскрытии средних и мелких артериальных сосудов головного мозга, у подростков, имеющих регулярные физические нагрузки, составила $0,78 \pm 0,07$ Ом/с в правом, $0,67 \pm 0,10$ Ом/с в левом полушариях, тогда как у обычных школьников

0,47±0,09 Ом/с и 0,42±0,13 Ом/с, соответственно. Модуль упругости сосудов у подростков II группы, соответствует возрастной норме у 100% исследуемых в обоих полушариях; у подростков I группы - только у 30% исследуемых подростков группы.

Таким образом, анализ амплитудных и временных параметров реоэнцефалограммы показал более высокую эластичность и большее кровенаполнение артериальных сосудов головного мозга подростков, регулярно посещающих спортивные секции.

Проведенный нами электрокардиографический анализ показал, что функциональное состояние миокарда подростков зависит от исходного вегетативного тонуса и уровня двигательной активности.

Более адекватная реакция коронарного кровотока выявлена у подростков II группы, о чем свидетельствуют: более низкая амплитуда зубца Р в предстартовом состоянии и незначительный его прирост в процессе возрастающей физической нагрузки, однонаправленность изменений высоты зубцов Р и Т в сторону прироста у подростков с исходным преобладанием симпатического и парасимпатического влияний вегетативной регуляции, более низкий зубец Р на фоне повышенного зубца Т и удлиненного интервала QT у подростков с уравновешенным типом регуляции ВНС (таблица 1).

Продолжительность интервалов PQ, QT, RR и зубца Р у подростков с высоким уровнем двигательной активности больше. В процессе физической нагрузки

длительность всех интервалов уменьшается независимо от двигательной активности и типа вегетативной регуляции. Более длительное прохождение импульса по желудочкам в предстартовом состоянии, как у обычных школьников, так и у тренированных подростков отмечается в группах со сбалансированной автономной регуляцией сердечного ритма (таблица 2).

Максимальное потребление кислорода в процессе нагрузки, которое коррелирует с объемом выполненной физической работы у тренирующихся подростков, составило 16,5±0.6 ед., тогда как у обычных школьников - только 11,8±1.3 ед. Наибольшее потребление кислорода отмечается у тренирующихся подростков с уравновешенным типом вегетативной регуляции и парасимпатикотоников -17,3±0.1 ед. и 17,2±0.0 ед. соответственно. У симпатотоников эта цифра составила 14,7±0.4 ед. У обычных школьников потребление кислорода при физической нагрузке ниже (ср. значение 11,8±0.4 ед.) и практически не зависит от типа вегетативной регуляции.

Таким образом, повышенное максимальное потребление кислорода в процессе нагрузки у тренирующихся подростков, свидетельствует о развитых механизмах мобилизации внутренних резервов, особенно в группах с уравновешенным и парасимпатическим типом вегетативной регуляции. Анализ гемодинамических показателей, включающий хронотропный (у I группы-70.10±8.32 уд/мин, у II группы-91.74±3.92 уд/мин) и инотропный (у I группы-25.70±4.32 мм.рт.ст, у II

Таблица 1. Амплитудные характеристики основных зубцов ЭКГ подростков с разным уровнем двигательной активности

Группа	Показатели									
	Q, mV	Q1, mV	R, mV	R1, mV	S, mV	S1, mV	P, mV	P1, mV	T, mV	T1, mV
I группа										
1	-0.23	-0.30	1.93	1.98	-0.34	-0.01	0.20	0.22	0.44	0.43
2	-0.21	-0.24	2.46	2.46	-0.37	-0.41	0.24	0.26	0.32	0.31
ср. знач	-0.21 ±0.04	-0.26 ±0.03	2.21 ±0.16	2.24 ±0.18	-0.32 ±0.06	-0.21 ±0.15	0.22 ±0.02	0.24 ±0.02	0.35 ±0.06	0.36 ±0.05
II группа										
1	-0.14	-0.19	2.25	2.41	-0.46	-0.47	0.19	0.23	0.51	0.50
2	-0.16	-0.25	2.03	2.22	-0.36	-0.42	0.22	0.28	0.52	0.55
3	-0.21	-0.18	2.37	2.48	-0.32	-0.62	0.18	0.25	0.15	0.23
ср. знач	-0.15 ±0.20	-0.20 ±0.03	2.38 ±0.13	2.55 ±0.14	-0.43 ±0.09	-0.48 ±0.10	0.19 ±0.02	0.24 ±0.01	0.47 ±0.05	0.48 ±0.05

примечание к таблицам 1,2, I группа - подростки, находящиеся в обычном двигательном режиме, II группа - подростки с высоким уровнем двигательной активности. I группа - подростки со сбалансированной автономной регуляцией СР, 2 группа - подростки с преобладанием симпатических влияний на СР, 3 группа - подростки с преобладанием парасимпатических влияний на СР. Q,R,S,P - зубцы ЭКГ регистрируемые в предстартовом состоянии; Q1, R1, S1, P1, T1 - зубцы ЭКГ на пике нагрузки

Таблица 2. Временные характеристики основных зубцов ЭКГ подростков с разным уровнем двигательной активности

Группа	Показатели									
	RR, ms	RR1, ms	P, ms	P1, ms	PQ, ms	PQ1, ms	QRS, ms	QRS1, ms	QT, ms	QT1, ms
I группа										
1	577.00	583.75	100.0	95.00	127.00	124.00	90.50	88.00	316.5	311.5
2	590.60	528.00	92.0	93.20	116.00	117.20	89.20	88.40	314.4	304.8
ср. знач	572.70 ±22.60	544.30 ±33.70	94.20 ±3.29	93.00 ±2.26	119.60 ±4.52	118.60 ±3.70	89.20 ±2.47	87.40 ±3.29	312.8 ±6.78	305.8 ±7.60
II группа										
1	719.71	593.21	95.43	89.29	163.86	122.14	90.43	85.14	347.0	327.1
2	585.67	532.00	99.33	96.67	128.00	123.33	82.00	78.00	314.6	306.0
3	863.50	680.00	94.00	93.00	132.00	134.00	81.00	78.00	430.0	336.0
ср. знач	713.68 ±26.2	592.68 ±23.0	95.89 ±1.4	90.84 ±2.2	154.84 ±3,8	123.58 ±2.9	88.11 ±1.9	83.26 ±1.7	350.4 ±3.7	324.7 ±4.7

Таблица 3. Статистические, вариационные параметры, производные показатели ВСП подростков с разным уровнем двигательной активности

Параметры	I группа	II группа
SDNN, мс	32,48±3,92	57,53±3,40*
RMSSD, мс	20,63±2,79	42,50±5,64*
pNN50, %	3,84±1,43	18,61 ±3,01**
АМо, у.е.	58,10±4,59	37,38±3,32*
МхDMn, у.е.	0,16±0,02	0,29±0,02*
ИН	319,66 ±65,6	90,30±10,62*
ПАРС	8,6±0,99	4,75± 0,35*
ВП	5±0,45	8± 0,67*

примечание: достоверные различия показателей по сравнению с I группой (* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$)

группы-27.74±3.73 мм.рт.ст) резервы сердца, индекс Робинсона (у I группы-249.07±18.35ед., у II группы-263.91±6.57ед.) показал более экономное расходование хронотропного резерва сердца и лучшую физическую работоспособность тренированных подростков [4].

При анализе variability сердечного ритма (ВСП) снижение активности автономного контура на фоне усиления симпатической регуляции у школьников, не имеющих регулярных физических нагрузок, указывают как на статистические (SDNN - СКО, RMSSD), так и показатели ВСП (АМо, МхDMn). У подростков второй группы выявлена более выраженная активность парасимпатической регуляции сердечной деятельности, которая способствует удовлетворительной мобилизации функциональных резервов при различных стрессовых факторах (таблица 3).

Анализ значений ИН и ПАРС выявил выраженное снижение функциональных возможностей организма

подростков, находящихся в обычном двигательном режиме. Среднее значение ИН у подростков I группы в три раза превышает таковое подростков II группы, при этом 37% подростков первой группы находятся в состоянии перенапряжения и 38% на грани истощения регуляторных систем. Индекс напряжения подростков II группы составляет 90,3±10,62 условных единиц, однако анализ ПАРС выявил их умеренное напряжение в 25% случаев и выраженное напряжение в 67%. При детальном анализе полученных данных, выяснилось, что подростки II группы, находящиеся в состоянии выраженного напряжения регуляторных систем, имеют ИН ниже 40 у.е. на фоне выраженного преобладания парасимпатического отдела ВНС над симпатическим. Однако стабильного хорошего состояния функциональных систем в данной группе, соответствующего наивысшему значению данного показателя (16 единиц и выше), не выявлено, что, по всей вероятности, обусловлено большими учебными информационными нагрузками, неадекватной организацией тренировочного процесса и отдыха [10].

ВЫВОДЫ

1. Скорость кровенаполнения сосудов мозга у тренированных подростков выше на 50%. Эластичность периферических артериальных сосудов головного мозга, тонус вен, венозный отток у подростков, не имеющих регулярной физической нагрузки, значительно снижены.
2. Более адекватная реакция коронарного кровотока выявлена у тренированных подростков, о чем свидетельствуют особенности биоэлектрической активности миокарда в процессе дозированной непрерывной физической нагрузки. Достоверно более длительный период сердечного цикла, продолжительность предсердно-желудочковой, внутрижелудочковой проводимости, при более низких значениях амплитуды зубцов P,R,T, отмечается у подростков, имеющих регулярную физическую нагрузку со сбалансированной автономной регуляцией сердечного ритма.
3. У подростков, имеющих регулярные физические нагрузки, более выражена активность звена парасимпатической регуляции, что свидетельствует о более высоком уровне и качественном управлении резервами организма. Выраженное снижение адаптационных возможностей организма отмечено у 75% подростков, находящихся в обычном двигательном режиме, из них 37% находятся в состоянии перенапряжения, а 38% - на грани истощения регуляторных систем.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что регулярные физические нагрузки корректируют генетически сформированный тип регуляции функциональных систем путем уменьшения напряжения центрального типа регуляции и увеличения активности автономного контура регуляции сердечной деятельности. Оптимальным типом регуляции для успешной адаптации развивающегося организма учащихся в условиях действия различных стрессовых факторов на фоне снижающейся двигательной активности является уравновешенный тип ВНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алифанова Л.А.. Влияние двигательной активности в процессе академического урока на здоровье и развитие школьников. Педиатрия 2002; 6: 37-41.
2. Быков Е.В, Исаев А.П. Адаптация к школьным нагрузкам учащихся образовательных учреждений нового типа. Физиология человека 2001; 27(5): 76-81.
3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. (Руководство для врачей). М.: Медицина; 2004: 640.
4. Криволапчук И.А. Функциональное состояние детей 9-10 лет при напряженной информационной нагрузке и физическая работоспособность. Физиология человека 2009; 35(6): 111-121.
5. Лучицкая Е.С., Русанов В.Б. Функциональные особенности гемодинамики подростков в условиях раз-

- личной двигательной активности. Физиология человека 2009; 35(4): 43-50.
6. Липовецкий Б.М. Функциональная оценка коронарного кровотока у человека. Л.: Наука; 1985: 164.
7. Макарова Г.А. Спортивная медицина. М.: 2004: 158.
8. Мыльникова И.В. Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма у подростков, занимающихся спортом. Материалы V всеросс. симп. с международным участием «Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение». Ижевск: 2011; 288-291.
9. Русанов В.Б, Лучицкая Е.С. Формирование гемодинамики школьников старших классов под влиянием наличия и отсутствия тренировок на выносливость// Патологическая физиология 2007; 8: 104-111.
10. Салихова Е.Ю. Миндубаева Ф.А., Шукуров Ф.А. Состояние регуляторных систем организма учащихся с разным уровнем двигательной активности. Паеми Сино (Вестник Авиценны) 2012; 1: 125-128.
11. Салихова Е.Ю. Мозговое кровообращение подростков с разным уровнем двигательной активности. Медицина и экология 2010; 3(56): 95-98.
12. Салихова Е.Ю. Особенности функционального состояния миокарда подростков с разным уровнем двигательной активности. Медицина и экология 2010; 4(57): 58-62.
13. Соколова Н.В. Характеристика качества жизни школьников. Гигиена и санитария 2006; 5: 74-75.
14. Тыныбеков А.С., Егорычев В.Е., Ахметжанов О.Т. Состояние здоровья школьного возраста в Западных регионах Республики. Педиатрия и детская хирургия 2003; 1: 25-26.
15. Хорошева Т.А., Бурханов А.И. Влияние учебного процесса на физическое развитие учащихся начальных классов инновационных школ. Гигиена и санитария 2004; 4: 57-60.
16. Шарاپов А.Н., Безобразова В.Н., Догадкина С.Б., Кмить Г.В. Особенности функционального состояния миокарда и мозгового кровообращения детей 7-10 лет с разными вариантами автономной нервной регуляции сердечного ритма. Физиология человека 2009; 35(6): 76-84.
17. Шаханова А.В., Кузьмин А.А.. Вариабельность сердечного ритма у юных футболистов и баскетболистов 10-15 лет в зависимости от соматотипа. Материалы V всеросс. симп. с международным участием «Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение». Ижевск: 2011; 335-343.
18. Шлык Н.И, Сапожникова Е.Н, Кириллова Т.Г, Семенов В.Г. Типологические особенности функционального состояния регуляторных систем у школьников и юных спортсменов (по данным анализа вариабельности сердечного ритма).// Физиология человека 2009; 35(6): 85-93.
19. Belojevic G., Jakovljevic B., Stojanov V., Paunovic K., Ilic J. Urban road traffic noise and blood pressure and heart rate in preschool children. Environment International. 2008; 34(2): 226-231.

20. Kozakova M., Palombo C., Mhamdi L., Konrad T. Habitual Physical Activity and Vascular Aging in a Young to Middle-Age Population at Low Cardiovascular Risk. Stroke 2007; 38: 549-555.

21. Lenard D., Studinger P., Mersich B. et al. Maturation of cardiovascular autonomic function from childhood to young adult age. Circulation 2004; 110(6): 2307.

SUMMARY

ON MECHANISM OF FUNCTIONAL CHANGES IN THE ORGANISM OF TEENAGERS AT DIFFERENT LEVELS OF LOCOMOTOR ACTIVITY

Mindubaeva F., Shukurov F., Salikhova Y., Niyazova Y., Ramazanov A.

Karaganda state medical university, Republic of Kazakhstan

Comprehensive study of the cardiovascular system functional condition of 15-16 teenagers while in normal daily locomotor activity and in the mode of regular moderate physical activity was performed.

The features of cerebral circulation and myocardium functional condition of teenagers are studied depending on initial tonus of the autonomic nervous system and locomotor activity level in the process of continuous step physical activity on treadmill. The condition of regulatory mechanisms, providing adaptation of teenagers in the conditions of modern school was studied.

Research results showed, that elasticity of cerebrum arterial vessels, veins tone, venous outflow for teenagers not having regular physical activity, considerably mionectic. More adequate reaction of coronary blood flow in the process of physical activity is educed for the trained teenagers with the balanced autonomic regulation of cardiac rhythm. This group showed a higher level and regulation quality of organism reserve possibilities.

Keywords: adaptation, teenagers, locomotor activity, cerebral circulation, myocardium functional condition, autonomic tone, regulatory systems.

РЕЗЮМЕ

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ УЧАЩИХСЯ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Миндубаева Ф.А., Шукуров Ф.А., Салихова Е.Ю., Ниязова Ю.И., Рамазанов А.К.

Кагарандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан

Проведено комплексное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы подростков 15-16 лет, находящихся в режиме обычной повседневной двигательной активности и в режиме регулярных умеренных физических нагрузок.

Изучены особенности мозгового кровообращения и функционального состояния миокарда подростков в зависимости от исходного тонуса вегетативной регуляции и уровня двигательной активности в процессе непрерывной ступенчатой физической нагрузки на тредмиле. Изучено состояние регуляторных механиз-

мов, обеспечивающих адаптацию подростков в условиях современной школы. Результаты исследования показали, что эластичность артериальных сосудов головного мозга, тонус вен, венозный отток у подростков, не имеющих регулярной физической нагрузки, значительно снижены. Более адекватная реакция коронарного кровотока в процессе физической нагрузки выявлена у тренированных подростков со сбалансированной автономной регуляцией сердечного ритма. Данная группа показала более высокий уровень и качество управления резервными возможностями организма.

რეზიუმე

მოსწავლეთა ორგანიზმში ფუნქციური ცვლილებების ფორმირების მექანიზმი მოძრაობითი აქტივობის სხვადასხვა დონეებზე

ფ. მინდუბაევა, ფ. შუკუროვი, ე. სალიხოვა, იუ. ნიაზოვა, ა. რამაზანოვი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

ჩატარდა ჩვეულებრივ ყოველდღიური მოძრაობითი აქტივობის და რეგულარული ზომიერი ფიზი-

კური დატვირთვის რეჟიმში მყოფი 15-16 წლის მოზარდების გულ-სისხლძარღვთა სისტემის

ფუნქციური მდგომარეობის კომპლექსური გამოკვლევა. შესწავლილია მიზარდებში თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის და მიოკარდის ფუნქციური მდგომარეობის თავისებურებანი ვეგეტატური რეგულაციის საწყის ტონუსთან და მოძრაობით აქტივობასთან კავშირში ტრედმილზე უწყვეტი ფიზიკური დატვირთვის პროცესში.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ თავის ტვინის სისხლძარღვების ელასტიურობა, ვენების

ტონუსი, ვენური სისხლის უკუქცევა მიზარდებში, რომლებსაც არ აქვთ რეგულარული ფიზიკური დატვირთვა, საგრძნობლად დაქვეითებულია. კორონარული სისხლის მიმოქცევის შედარებით უფრო ადეკვატური რეაქცია ფიზიკური დატვირთვის პირობებში გამოვლინდა მოვარჯიშე მიზარდებში გულის რითმის ბალანსირებული ფიზიკური დატვირთვით. აღნიშნულმა ჯგუფმა გამოავლინა ორგანიზმის სარეზერვო საშუალებების მართვის უფრო მაღალი დონე და ხარისხი.

ABDOMINAL ORGAN DONATION: SURGICAL ASPECTS AND RECOMMENDED PRACTICE GUIDELINES FOR CONTROLLED DONATION OF BRAIN-DEAD DONOR

¹Matevossian E., ²Kordzaia D., ³Chkhaidze Z., ³Khodeli N., ⁴Partskhashvili J.,
⁵Khachiperadze Z., ⁶Doll D., ⁷Lobzhanidze G.

¹Technical University of Munich, Transplantation Center Munich Klinikum rechts der Isar, Department of Surgery;
²Tbilisi State University, Institute of Morphology; ³Tbilisi State University, Institute of Morphology,
Scientific Centre of Experimental Surgery; ⁴Orthopedic Clinic "Traumatology", Center of Vascular, Visceral
and Plastic Surgery; ⁵Tbilisi State University, Scientific Research and Development Department;
⁶Department of Surgery, St. Mary's Clinic, Academic Teaching Hospital of the Hannover University,
D-49377 Vechta, Germany; ⁷Tbilisi State University, Department of Surgery, Georgia

The scarcity of suitable donor organs is the main limiting factor for widespread application of organ transplantation. The shortage of people willing to donate organs combined with the increased number of waiting recipients have created the need for new strategies to expand the organ pool from donations after brain death [1]. The German Organ Transplantation Foundation (Deutsche Stiftung Organtransplantation; DSO) coordinated the distribution of an electronic questionnaire. This questionnaire examined the transfer of informed consent of organ donors to transplant centers in Germany and other countries in Eurotransplant organ network (2, Fig. 1). However, owing to various legal, organizational aspects and the specialization of the staffs, safety has always accompanied the donor throughout the process of organ donation. The subsequent management of the brain-dead donor up to the time of excision of the required organ is documented, and a standardized instructions are given concerning the proper conservation and transport of the donor organs [3,4]. This article describes our experience for attenuating the problem of organ shortage for transplantation. It is based on a literature review of predominantly European publications dealing with the issue of organ donation from deceased donors [1,4,6].

The authors tried to identify the most significant factors that have been demonstrated to impact on donation rates from deceased donors and subsequent transplant successes. These factors include optimization of the donation process and surgical techniques. This article sheds light on the surgical aspects of safe retrieval of abdominal organs [1,12].

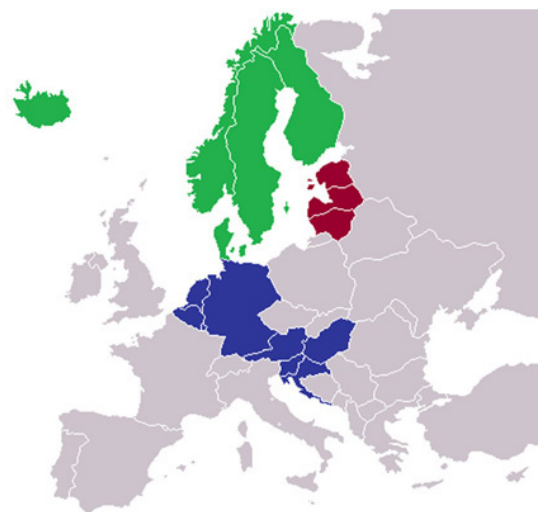


Fig. 1. Structure of Eurotransplant (ET, blue contrys)

1. General recommendations (practice guidelines) for abdominal organ donation (liver, kidney and/or pancreas procurement)

1.1 Check list

Before the start of the (multi)visceral procurement, the following clinical characteristics should be carefully checked by the explantation team (senior surgeon) as well as by the team at the recipient center (Check-list):

- Patient identification and medical history (donor transplant coordinator)
- Death certificate (certification of brain death)
- Organ donation consent
- Blood type
- Laboratory values (Liver enzymes, cholestasis parameters, lipase, sodium, creatinine, HUN), blood-gas analysis and viral status (HBV, HCV, HIV, and CMV)
- Intensive care unit (ICU) medication (especially use of vasopressor or volume therapy) and duration of ICU-treatment [1,5,12].

1.2 General recommendations

- An experienced donor procurement surgical team should procure donor organs. The senior surgeon should have reviewed the local protocol(s), be familiar with these guidelines and should have extensive experience in excision of donor organs.
- Adequate planning of the procurement procedure and sustained communication with the donor coordinator(s) and operating theater personnel is recommended.
- All members of the surgical team should behave professionally and polite throughout their time at the donor facility. All members should always exhibit mutual respect for the hosting facility staff, even in the face of the stressful and demanding nature of organ procurement.
- The rapid surgical technique of exposition, cannulation, perfusion and explantation is recommended for organ procurement.
- A median sternotomy and midline abdominal incisions are performed and the intraabdominal organs are topically cooled by ice and then removed *en bloc* or separately.
- The surgical technique of cannulation of a femoral artery and femoral vein prior to withdrawal of support is recommended. A pre-cooled preservation solution is immediately infused via the femoral artery cannula, and the femoral vein cannula is opened to decompress the venous system by gravity flow.
- Careful consideration of risks and benefits is necessary when deciding whether or not to transplant a donor organ. This applies especially, when additional, extended criteria of the donor or graft organ such as elevated donor age, hepatic steatosis or glomerulosclerosis are taken into account.

1.3 Ischemia times

- Any effort must be made to minimize both the warm and the cold ischemia times during organ procurement and transplantation.

- For liver transplantation warm ischemia times longer than 30–45 min and cold ischemia times longer than 8–10 h might be associated with increased clinical complications.

- For kidney or pancreas transplantation warm ischemia times longer than 45–60 min and cold ischemia time longer than 24h for kidneys and longer than 18 h for pancreas might be associated with increased clinical complications. [4,7,8].

2. GUIDELINE FOR LIVER PROCUREMENT

2.1 Surgical technique

In general, there are two major surgical techniques to retrieve abdominal organs. The rapid technique, “cold dissection” minimizes the operating time, which is mandatory for instable donors. In the second major technique, “warm dissection”, the dissection takes place before cannulation and perfusion. There is evidence that organ dissection prior to cold perfusion causes vasospasm and increased oxygen consumption of the abdominal organs.

To compensate this, the time needed by the thoracic retrieval team will allow for reversing of these changes. Once thoracic organs are not being allocated, a recovery period of 30-45 min (our surgical experience) should be implemented for compensation in case the warm dissection technique is applied.

2.1.1 “Cold dissection” (rapid retrieval technique)

An incision with midline thoraco- and laparotomy from jugulum to symphysis is performed. Application of hemostatic procedures by means of diathermy for all layers, including the skin, is highly recommended. In case of donor haemodynamic instability, the thoracotomy can be delayed until perfusion of the abdominal organs has been established.

Sternotomy and laparotomy procedure:

- Dissection of jugular fossa and subxyphoid precordial region.
- Diathermy transection of retrojugular ligament.
- Sternotomy and hemostasis using bone marrow wax (non obligate).
- Pericardium must be left un-opened until cardio-thoracic teams have arrived and agreed to open the pericardium.
- Fixing of the pericardium to the suprasternal skin after longitudinal opening from apex of heart to vena anonyma [1,4,12]. (Fig. 2).

2.1.1.1 Cannulation and preparation of organ retrieval.

After exploration, all abdominal and thoracic organs must be checked for pathological changes. The palpation and visual inspection of the abdomen has to be performed to rule out gross pathological changes, such as tumors, malignancies, infections, or injuries and to evaluate the donor organs. The following steps are the exposure of the abdominal

aorta, the common iliac arteries and the inferior vena cava (IVC). This is followed by an incision of the peritoneal duplicature of the ileocecal region. The right hemicolon is prepared, followed by the Kocher's maneuver of the duodenum. After this, the infrahepatic region of infrahepatic IVC is exposed and the aortic bifurcation as well as the proximal common iliac artery are identified.

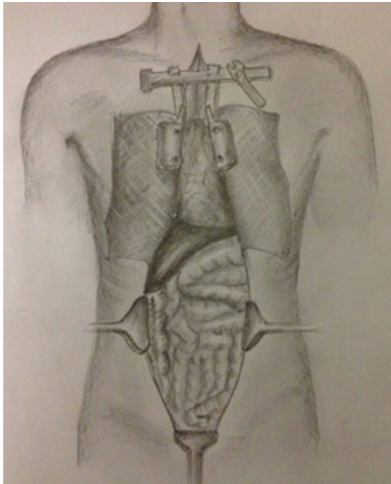


Fig. 2. Exposition by thoraco- and laparotomy

Please note, in 1-3% of all individuals, the lower pole renal arteries arise from the common iliac artery. In this case, the right common iliac artery should be cannulated below the origin of the lower pole arteries. They should only be kinked (ligated). Within 1-3 minutes after administration of heparin (20.0-25.0 IU, standard dose: 300 IU/kg body weight) the cannules are inserted into the common iliac artery or aortic cannula [1,4,12].

2.1.1.2 Exposure of the abdominal aorta for cross-clamping.

Before the (thoraco)abdominal transition of the aorta is exposed, the anatomy and morphology of the common hepatic artery should be investigated by gentle manual examination. The left liver lobe is mobilized and immediately checked for an accessory/aberrant left hepatic artery arising from the left gastric artery running through the lesser sack. The left triangular ligament is dissected with complete subdiaphragmatic mobilization all the way to the *suprahepatic IVC*. At this point it is necessary to check for an accessory/aberrant left *hepatic artery* arising from the *left gastric artery* (Fig. 3).

2.1.1.3 Cannulation and perfusion

Before inserting the perfusion cannula, halt the procedure until the thoracic surgery team is ready to start the perfusion. A dose of 20.0-25.0 IU heparin should be administered at least 1-3 min before cannulation. The first step is the ligation of left common iliac artery, followed by the ligation of distal right common iliac artery. The second step is the incision of the right common iliac artery or, in

the case of severe arteriosclerosis, the distal aorta and the insertion of connected and flushed cannula. In agreement with the thoracic surgery team, a cross-clamping of the thoracic aorta, followed by the incision of the suprahepatic IVC will precede the pressure perfusion of the aorta only. When the perfusion has started, an immediate topical cooling of all abdominal organs with the ice-cold saline is highly recommended. During perfusion the cystic duct is to be identified and suture into the bile duct. The abdominal donor organs are in most cases retrieved after the removal of the thoracic donor organs.

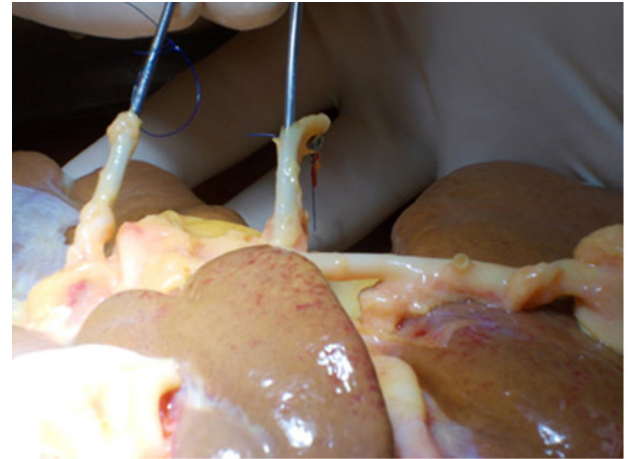


Fig. 3. The check for an accessory/aberrant hepatic artery (*ex situ*)

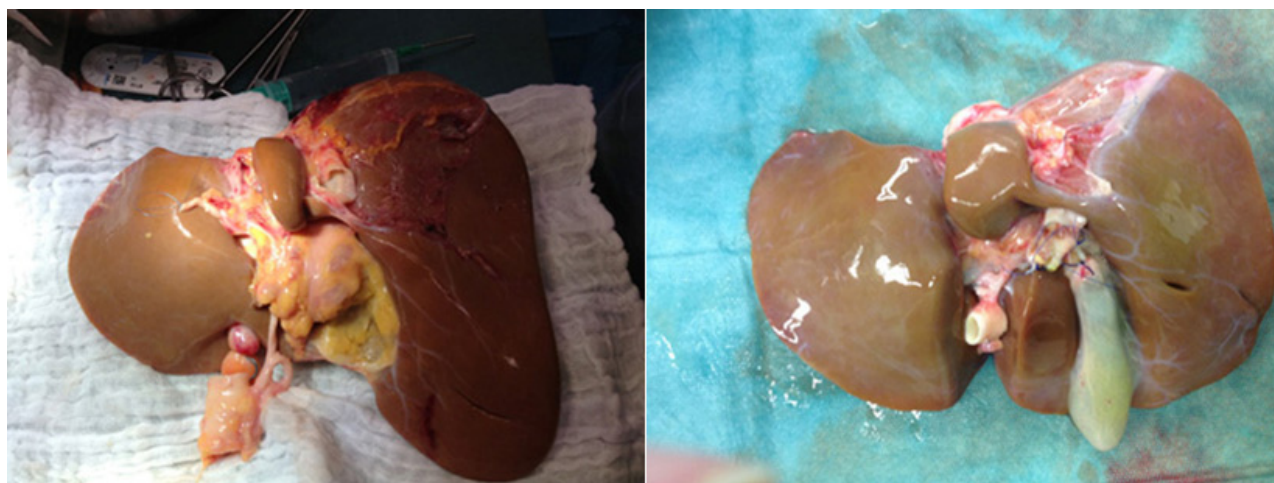
2.1.1.4 En-bloc liver explantation

This surgical procedure involves:

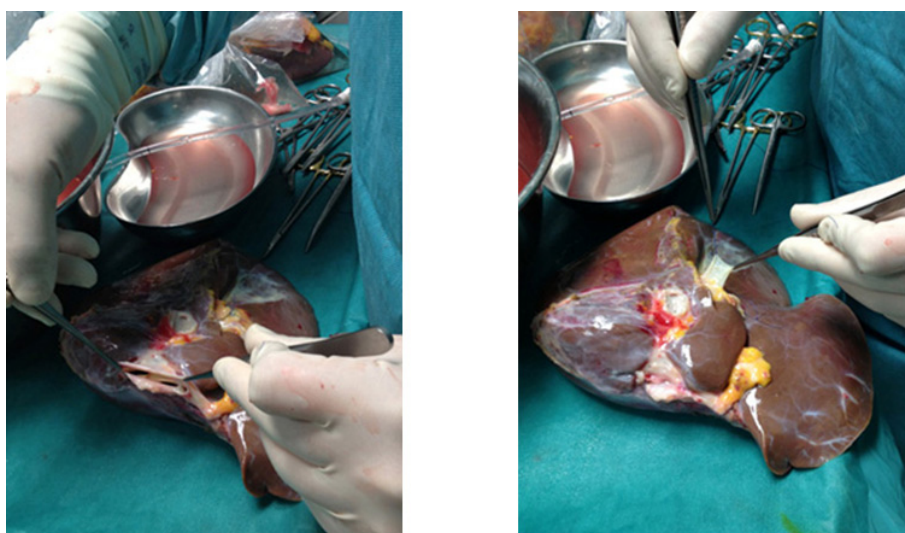
- The Incision of the diaphragm of the left hand side up to the the esophagus and on the right hand side up to the the adrenal gland, while taking great care not to inflict any lesions to the right liver capsule because of torsion.
- Preparation of the infrahepatic IVC, localizing the origins of the right and left renal veins. This is followed by transection of the IVC just above the renal veins.
- Dissection of the hepatoduodenal ligament while dissecting distally to preserve the bile ducts arterial perfusion, thus identifying of the gastroduodenal artery and dissecting of the common hepatic artery in proximal direction.
- Transection of the portal vein clear above the confluence of the splenic and superior mesenteric vein will leave a sufficient amount of the portal vein for the liver as well as for the pancreas.
- The separation of the liver begins with the division of the common hepatic artery and ends with ligation of the cystic duct, distal ductus choledochus and its transection [4,11], (Fig. 4a,b).

2.1.2 „Warm dissection technique”

This technique is more time consuming. Additionally, it is associated with a higher rate of parenchymal and vascular injuries.



*Fig. 4. a - liver after explantation (check ex situ, marked with a surgical suture the left liver artery);
b - liver after explantation with ligation of the cystic duct*



*Fig. 5. a - liver after explantation (check ex situ of the suprahepatic part from vena cava);
b - liver after explantation (check ex situ of the portal vein)*

This technique includes the mobilization of the left liver lobe. Hereby, the left triangular ligament is dissected with complete subdiaphragmatic mobilization up to the suprahepatic IVC. At this point check carefully for the presence of an accessory/aberrant left hepatic artery arising from the left gastric artery. When the thoracic surgery team is ready to start the perfusion, 20.0-25.0 units of heparin are administered just 3 min before insertion of the cannula into the right common iliac artery or aorta and the pressure perfusion is started. For the removal of the liver, the celiac trunk including the aortic patch is dissected. Likewise, the portal vein as well as the IVC just above left renal vein are dissected. While excising the liver with the diaphragm, the transection line should go through right adrenal gland and around suprahepatic IVC (Fig. 5a, b).

2.1.2.1 Removal of the iliac arteries and veins and organ packing

Removal of the iliac arteries and veins along with the organs and transfer to the recipient center is mandatory for a proper re-connection of the donor organ. The 2nd degree branches of the *internal iliac artery* should be transected. In the case of severe arteriosclerosis, procurement of the *brachiocephalic arteries* should be additionally performed.

After retrieving of the liver, the organ should be perfused via the portal vein and immediately checked for vascular, parenchymal or capsular injury which must be reported in any case using the liver report form. For the transfer to the recipients center, the organ is packed in a first bag, suspended in perfusion solution at 4°C. This bag is placed into a second bag, containing sterile, ice cold Ringer's

lactate solution or saline. After this, the organ is placed in a third, empty bag which is labeled "liver/vessels".

The whole retrieval procedure is completed by watertight closing of the thoraco- and laparotomy sites with sutures. Hereby, skin closure of the skin, acceptable wound dressing by removal of all foreign materials and residual fluid and a respectful transfer of the organ donor's body is highly recommended [4,9,12].



Fig. 6. Anatomy and dissection line by donation of kidney

3. GUIDELINE FOR KIDNEY PROCUREMENT

3.1 Surgical technique

3.1.1 Incision and preparation of retrieval

A transperitoneal access should be performed, if possible as a median laparotomy. In obese patients, a combination with a thoracotomy might be necessary. The abdominal aorta and common iliac arteries are exposed on both sides. Hereby, the right hemicolon is translocated to the left hand side and the posterior peritoneum is dissected for an optimal mobilization of the ascending and transverse colon up to the hepatic hilum. The ureters on both sides have to be securely identified and looped. The infrarenal part of the IVC from the bifurcation

up to the renal veins is exposed, followed by the exposure of the aortic bifurcation and the common iliac arteries. The inferior mesenteric artery is looped and ligated. Likewise, the common iliac arteries are looped and distally ligated [1,9,12], (Fig. 6).

3.1.2 Cannulation and perfusion

After clamping of the vessels, the perfusion cannula, a large-lumen perfusion catheter with 20-24 French, pre-flushed and connected to a perfusion system, must be correctly inserted into the right common iliac artery or, in the case of by severe atherosclerosis, into the distal abdominal aorta. The cannula are then fixed with a ligature of the vessels to prevent blood leakage.

After the application of weight optimized heparin (20.0-25.0 IU, standard dose: 300 IU/kg body weight) the aorta is ligated or clamped with an aortic clamp right above the celiac trunk. The perfusion is performed with preservation fluid through the right common iliac artery and abdominal aorta, followed by incision of the infrarenal IVC. Immediately start topic cooling of the abdominal organs with sterile Ringer's lactate or 0.9% NaCl solution at 4°C and visually check the quality of organ perfusion [1,12], (Fig. 3).

3.1.3 Kidney removal

At the end of the organ perfusion, proceed by ventral opening of the IVC above the midline and cut off the left and right renal veins. This is followed by the dissection of both renal veins patches laterally, at the localization the orifices of the renal arteries, and the ventral opening of the abdominal aorta starting at the bifurcation up to the superior mesenteric artery. The potential presence of accessory or aberrant renal arteries must be checked at this time. Both renal artery patches are dissected laterally and the kidney, including the adipose capsule and the ureter is removed. For this, perform a cross-cut over the region of the iliac vessels. The final dissection of the retroperitoneal tissue will allow an en-bloc removal of the kidney (Fig. 7a,b).

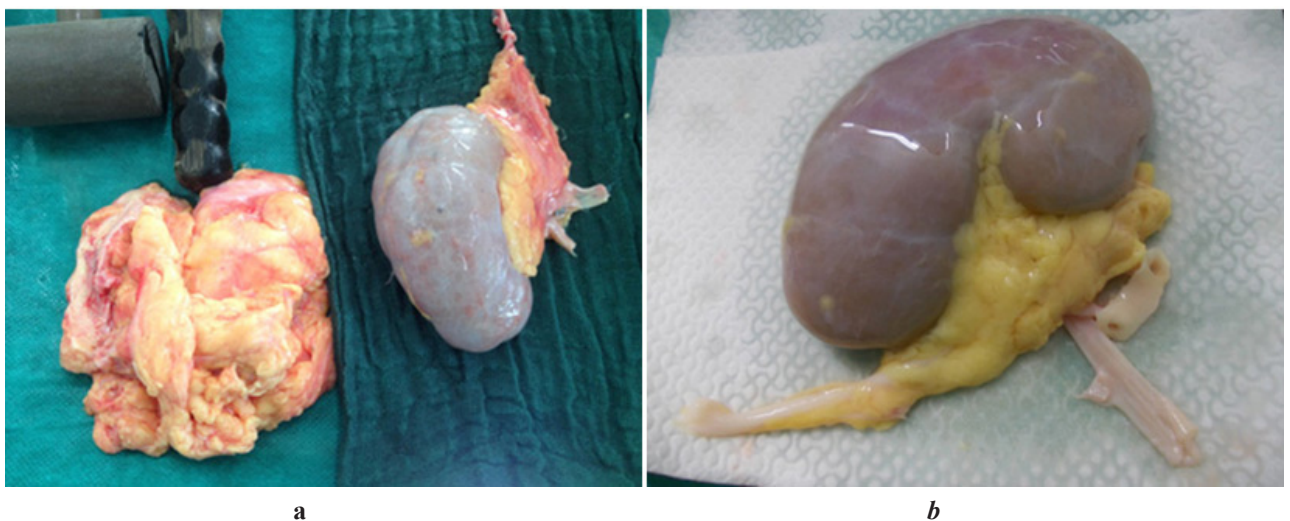


Fig. 7. a - kidney after explantation: specially evaluation ex situ from surgeon and separation of fatty tissue before transferred to separate hypothermic bags; b - kidney after surgical preparation before transplantation (double artery with a aortic patch)

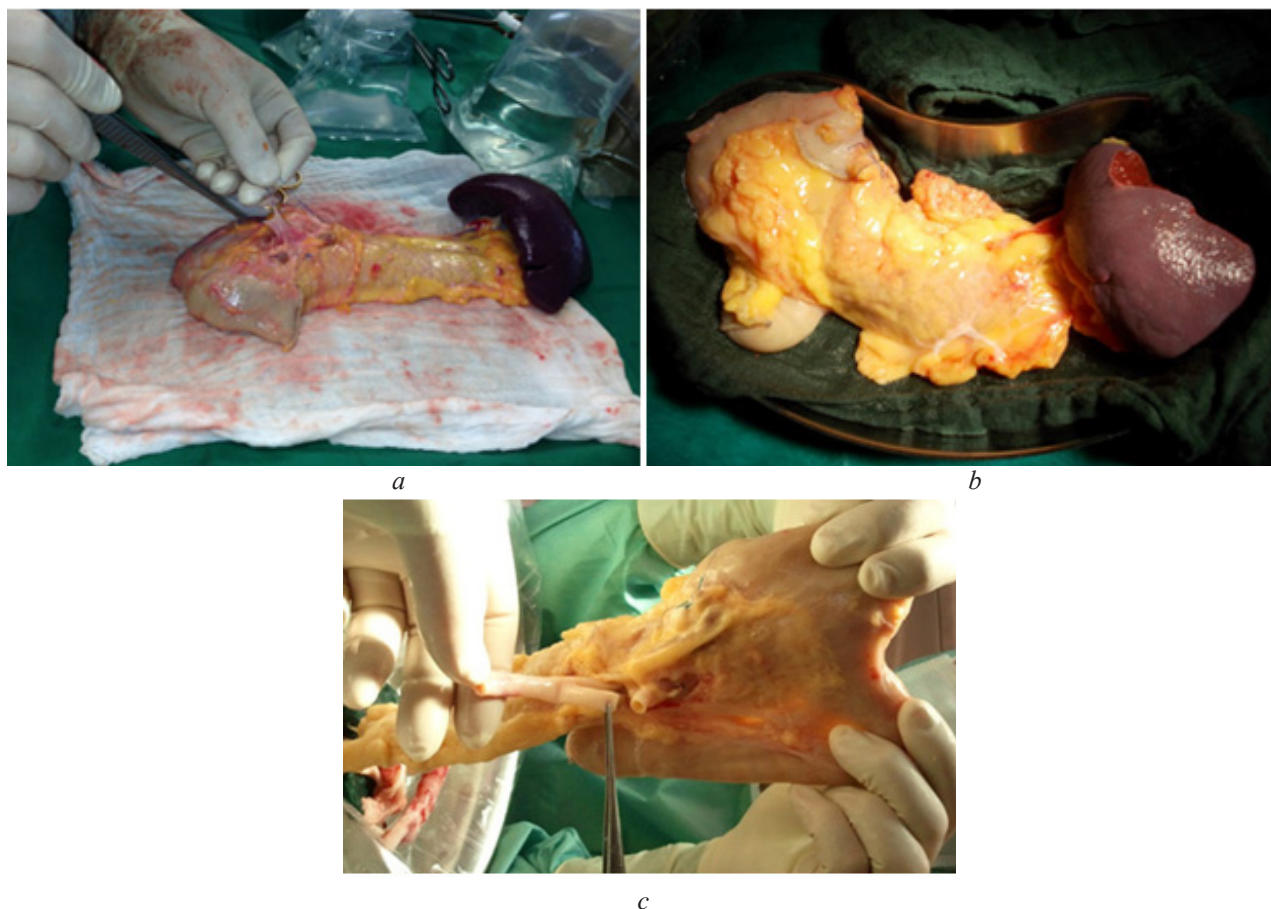


Fig. 8. a - the generally evaluation of pancreas quality after explantation;
b - evaluation of anatomical structures (confluence of portal vein);

c - standardized reconstruction of in-flow-artery with iliacal-interponate of donor (before transplantation)

3.1.4 Back table organ preparation and packing

The back table preparation begins with resecting the renal vein including a patch of the IVC.

The division of the aorta is completed by transection of the anterior wall of the abdominal aorta while maintaining clear view of the renal arterial orifices and paying attention at potential additional arteries, preserving patches for all of them.

To fully evacuate the donor organ, it is necessary to check for a clear flush and potential vascular injuries. Each kidney is transferred to three separate bags and labelled kidney left/right side [1,8,9,12].

4. GUIDELINE FOR PANCREAS PROCUREMENT

4.1 Surgical technique

4.1.1 Incision and preparation of retrieval

The thoraco-abdominal access procedure has been described for kidney procurement and the procedure is identical in the case of pancreas. After the abdominal exploration and the verification of the vascular anatomy of the upper abdomen the pancreas is prepared using the “no-touch technique”. Hereby, the mobilized spleen serves as a handle for preparing the pancreas. The different branches of the celiac trunk,

the superior mesenteric artery and the short segment portal vein (confluence) have to be carefully inspected to clarify the potential presence of vascular variations, followed by the definitive preparation of the pancreas, after the liver explantation should be completed.

Generally, an *in situ* preparation of the pancreas is recommended. In the case of an unstable donor or difficult vascular conditions an *ex situ* preparation of the pancreas can be performed if necessary [1, 3].

4.1.2 Cannulation and perfusion

After the application of the weight optimized dose of heparin (20.0-25.0 IU, standard dose: 300 IU/kg bodyweight), the aorta is ligated or clamped with an appropriate aortic clamp right above the celiac trunk.

The cannula are inserted and the perfusion with preservation fluid is started through the right common iliac artery and abdominal aorta after incision of the infra-renal IVC in order to decompress the venous out-flow. Immediate topical cooling of the abdominal organs with sterile Ringer's lactate or 0,9% NaCl solution at 4°C is commenced and the effectiveness of organ perfusion is evaluated.

For effective arterial perfusion of the pancreatic head, perfusion is accomplished via the superior pancreaticoduodenal artery from the celiac trunk and via the inferior pancreaticoduodenal artery from the superior mesenteric artery [3,10,12].

4.1.3 Pancreas removal

In the case of a combined liver-pancreas explantation, the celiac trunk must remain within the liver graft if the liver recipient should need it.

The arterial/venous iliac bifurcation instead should remain within the pancreas graft. If it is possible, a sufficiently large part of the splenic artery and venous segment, the confluence of splenic vein with superior mesenteric vein, of approximately 10-15 mm, should be preserved in any case (Fig. 8a,b,c).

4.1.4 Back table preparation and packing

Vessels of the organ donor, the common iliac artery with internal/external iliac arteries and the common iliac vein with bifurcation, should be preserved. The pancreas, similar to other abdominal organs is transferred to three separate bags and label *pancreas/vessels* [10,12].

Acknowledgements. We acknowledge the administrative and technical help with this article by Ms. Natalie Schrogl, (Munich/Germany) and Ms. Monika Hane (Department of Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich).

REFERENCES

1. Anstadt MJ, Kuo PC, Ravindra KV. Surgical Aspekts of Thoracic and Abdominal Organ Procurement from Brain-Dead Donors. Springer Science Business media. New York: 2013: 263-270.
2. Hilling DE, Baranski AG, Haasnoot A, van der Boog PJ, Terpstra OT, Marang-van de Mheen PJ. Contribution of donor and recipient characteristics to short- and long-term pancreas graft survival. *Ann Transplant.* 2012, 31;17(4):28-38.
3. Becker T, Ringe B, Nyibata M. Pancreas transplantation with histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution and University of Wisconsin (UW) solution: is there a difference? *JOP* 2007; 8: 304-308.
4. Bentas W, Probst M, Jones J. Qualität der Leichennierenentnahme in Deutschland. *Urologe* 2007; 46: 268.
5. Conditions for coverage for organ procurement organizations (OPOs); final rule. Centers for Medicare and Medicaid Services, Department of Health and Human Services. Medicare and Medicaid Programs. Federal Register 2006; 71: 30981-31054.
6. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242: 724-731.
7. Lee HW, Suh KS, Shin WY et al. Classification and

prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1736-1742.

8. Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: Implications for allocation and preservation. *Am J Transplant* 2007; 7: 1797-1807.

9. Organ Procurement and Transplantation Network Bylaws. United Network for Organ Sharing. Under contract to the Model Elements for Controlled DCD Recovery Protocols, attachment III to appendix B of the optn bylaws.

Accessible at <http://www.optn.org/policiesAndBylaws/bylaws.asp>. Accessed 10/13/2008

10. Stegal MD, Dean PG, Sung R. The rationale for the new deceased pancreas allocation schema. *Transplantation* 2007; 83: 1156-1162.

11. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall JE et al. Organ donation and utilization in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008; 8: 922-934.

12. Wunderlich H, Brockmann JG, Voigt R, Rauchfuß F, Pascher A, Brose S, Binner C, Bittner H, Klar E. German Procurement Guidelines. *Transpl Int* 2011; 24: 733-757.

SUMMARY

ABDOMINAL ORGAN DONATION: SURGICAL ASPECTS AND RECOMMENDED PRACTICE GUIDELINES FOR CONTROLLED DONATION OF BRAIN-DEAD DONOR

¹Matevossian E., ²Kordzaia D., ³Chkhaidze Z., ³Khodeli N., ⁴Partsakhashvili J., ⁵Khachiperadze Z., ⁶Doll D., ⁷Lobzhanidze G.

¹Technical University of Munich, Transplantation Center Munich Klinikum rechts der Isar, Department of Surgery; ²Tbilisi State University, Institute of Morphology; ³Tbilisi State University, Institute of Morphology, Scientific Centre of Experimental Surgery; ⁴Orthopedic Clinic "Traumatology", Center of Vascular, Visceral and Plastic Surgery; ⁵Tbilisi State University, Scientific Research and Development Department; ⁶Department of Surgery, St. Mary's Clinic, Academic Teaching Hospital of the Hannover University, D-49377 Vechta, Germany; ⁷Tbilisi State University, Department of Surgery, Georgia

The shortage of organ donors along with the increased number of waiting recipients have created the need for new strategies to expand the organ pool from donations after brain death. Organ procurement from brain-dead deceased donors is a complex task. Multiple, complicated operations are performed simultaneously. Very often, this involves numerous physicians and transplant coordinators. An extensive coordination between the thoracic and abdominal surgical teams is crucial for the successful procurement of all suitable organs. The quality of donor organs and the successful recovery therefore depends on a good communication.

Organ procurement for transplantation should generally be performed in a calm and dignified atmosphere. The last wishes of the organ donor itself or the relatives must be respected unconditionally. In general, a dignified and respectful treatment of the organ donor is a condition sine qua non for each person involved in the process of organ procurement.

The purpose of this article was to focus on the surgical aspects of organ donation after brain death. The proposed recommendations, in cases where they are applicable, are acceptable, however, one should never forget the importance of the ethical side of the issue with respect to the doctor-donating side relationship.

Keywords: organ donation, transplantation, organ procurement.

РЕЗЮМЕ

ДОНАЦИЯ БРЮШНЫХ ОРГАНОВ: ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОНАЦИИ ПРИ МОЗГОВОЙ СМЕРТИ

¹Матевосян Э., ²Корძაია Д., ³ჩხაიძე ზ., ³Ходели Н., ⁴Парцхაშვილი Д., ⁵Хачипераძე ზ., ⁶Долл Д., ⁷Лобжანიძე Г.

¹Мюнхенский Технический Университет, Мюнхенский Центр Трансплантации Klinikum rechts der Isar, департамент хирургии, Германия; ²Тбилисский государственный университет, Институт морфологии; ³Тбилисский государственный университет, Институт морфологии, Научный Центр экспериментальной хирургии; ⁴Ортопедическая клиника «Травматолог», Центр сосудистой, висцеральной и пластической хирургии; ⁵Тбилисский государственный университет, департамент научных исследований и развития; ⁶Академическая больница Ганноверского университета, Клиника Св. Марии, D-49377 Vechta, департамент хирургии, Германия; ⁷Тбилисский государственный университет, департамент хирургии, Грузия

Дефицит донорских органов с одной стороны и рост числа реципиентов, ожидающих эти органы, с другой стороны стал причиной изыскания новых подходов и стратегий для расширения банка органов за счет пациентов с мозговой смертью. Забор органов от больных с мозговой смертью подразумевает участие нескольких хирургических бригад и координаторов. Для успешного изъятия всех пригодных для трансплантации органов, требуется расширенная, согласованная работа торакальной и абдоминальной хирургических групп. Соответственно, успешное изъятие и качество донорских органов зависят от эффективной коммуникации всех служб, участвующих в данном процессе. Изъятие

органов для трансплантации желательно осуществлять в спокойной и взвешенной обстановке, с учетом всех требований и пожеланий донора, как и его родственников. В общем, в процессе изъятия органов достойное, проникнутое уважением обращение является непреклонной обязанностью всех лиц участвующих в процедуре.

Целью статьи явилась концентрация на хирургических аспектах процедуры изъятия органов брюшной полости (печень, почки, поджелудочная железа) у пациентов с мозговой смертью. Предлагаемые рекомендации, в случаях, когда они осуществимы, являются вполне приемлемыми, однако никогда не следует забывать о важности этической стороны вопроса, касающегося отношения медиков к жертвующей стороне.

რეზიუმე

მუცლის ღრუს ორგანოთა დონაცია: ტვინით მკვდარი დონორებიდან კონტროლირებადი დონაციის ქირურგიული ასპექტები და პრაქტიკული რეკომენდაციები

¹ე. მატევოსიანი, ²დ. კორძაია, ³ზ. ჩხაიძე, ³ნ. ხოდელი, ⁴ჯ. ფარცახაშვილი, ⁵ზ. ხაჭიპერაძე, ⁶დ. დოლი, ⁷გ. ლობჯანიძე

¹ მიუნხენის ტექნიკური უნივერსიტეტი, მიუნხენის ტრანსპლანტაციის ცენტრი Klinikum rechts der Isar, ქირურგიის დეპარტამენტი, გერმანია; ² თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მორფოლოგიის ინსტიტუტი; ³ თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მორფოლოგიის ინსტიტუტი, ექსპერიმენტული ქირურგიის სამეცნიერო ცენტრი; ⁴ ორთოპედიული კლინიკა “ტრავმატოლოგი”, სისხლძარღვთა, ვისცერული და პლასტიკური ქირურგიის ცენტრი; ⁵ თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამეცნიერო კვლევებისა და განვითარების დეპარტამენტი; ⁶ ჰანოვერის უნივერსიტეტის აკადემიური კლინიკა, ვმ. მარიამის კლინიკა, ქირურგიის დეპარტამენტი, D-49377 Vechta, გერმანია; ⁷ თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქირურგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატიის მიზანი ტვინით სიკვდილის შედეგად ორგანოთა დონაციის ქირურგიულ ასპექტებზე ფოკუსირებაა.

ორგანების დონორთა დეფიციტმა და მოლოდინში მყოფი პაციენტების რიცხვთა ზრდამ განსაზღვრა ახალი სტრატეგიების შემუშავების საჭიროება ორგანოთა ბანკის გაფართოებისათვის ტვინით მკვდარი დონორების ხარჯზე. ტვინით მკვდარი დაავადებული დონორებისაგან ორგანოთა მოპოვება საკმაოდ რთული ამოცანაა. ამისათვის მრავალი კომპლექსური ოპერაცია ერთდროულად ტარდება. ხშირად ეს გულისხმობს მრავალი

ქირურგისა და გადანერგვის კოორდინატორთა ჩართულობას. ყველა გამოსადეგი ორგანოს წარმატებულად მოპოვებისათვის უმნიშვნელოვანესია თორაკული და აბდომინური ქირურგიული

ჯგუფების ექსტენსიური კოორდინაცია. დონორი ორგანების ხარისხი და მათი წარმატებით მოპოვება, შესაბამისად, დამოკიდებულია ეფექტურ კომუნიკაციაზე.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР)

Чантурия З.Т., Чумбуридзе Т.Б., Ериашвили В.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, фармацевтический факультет, Грузия

Приоритетным направлением современной фармацевтической науки является фармацевтическая помощь (ФП), которая зародилась на стыке медицины и фармации. Словосочетанию «фармацевтическая помощь» обычно придается традиционный смысл: обеспечение потребителя лекарственными средствами, необходимыми для поддержания его здоровья. Однако, как показывают исследования, содержание понятия «фармацевтическая помощь» далеко не однозначно; более того, оно претерпело значительные изменения за последние 18-20 лет. Причиной чего являются изменившиеся взаимоотношения врачей, фармацевтов, пациентов, повышение информированности и медицинской грамотности населения, новые достижения в производстве эффективных лекарственных средств (ЛС), развитие и расширение фармацевтического рынка. Новые условия работы фармацевтической службы диктуют иные подходы к традиционной фармацевтической деятельности [3,14].

Следовательно, оценка доступности фармацевтической помощи населению на уровне конкретной административной территории тесно связана с анализом экономических факторов, воздействующих на конъюнктуру ее рынка, а также социально-экономического и демографического состава населения территории с использованием методического подхода, адекватного задачам ее объективной оценки.

Основные принципы современной фармацевтической помощи были сформулированы в 1989 г. учеными Helper C.D. и Strand L.M., по мнению которых цель ФП заключается в «обеспечении надежности лекарственной терапии для достижения определенного результата, который улучшит качество жизни пациента» [4,10].

Следует отметить, что ВОЗ содействует развитию данного направления, так как в экономически развитых государствах имеются условия для расширения сферы деятельности специалистов с фармацевтическим образованием. По мнению

экспертов ВОЗ, их приоритетными функциями должны стать консультирование пациентов и врачей по выбору и рациональному использованию ЛС, пропаганда здорового образа жизни, правил санитарии и гигиены. Подтверждением этого стратегического направления современной фармации являются стандарты качества аптечных услуг (GPP - Good pharmacy practice), сфокусированные на интересы пациентов (1998 г.). В ходе международных совещаний ВОЗ, FIP, Всемирной ассамблеи здравоохранения в 90-х годах XX века и в новом столетии требования к фармацевтической помощи постепенно конкретизировались. В частности, профессиональные взаимоотношения между провизором, врачом и пациентом; осуществление сбора и анализа медицинской информации в отношении конкретного пациента; совместное участие лечащего врача и провизора в разработке плана лекарственной терапии пациента с заполнением документации [10,12,13].

В современных условиях проблема совершенствования фармацевтической деятельности может решаться в двух направлениях: во-первых - оптимизация лекарственного обеспечения населения, реализуемая с учетом большого числа факторов и, во-вторых, - развитие сферы фармацевтических услуг, зависящее, прежде всего, от квалификации фармацевтических работников и возможностей фармацевтических организаций.

Однако комплексных исследований, направленных на разработку системы качества оказания фармацевтических услуг для лекарственных средств безрецептурного отпуска до настоящего времени не проводилось, не определены место и роль специалистов с фармацевтическим образованием в этой системе, границы правового поля и фармацевтической компетенции в системе охраны здоровья населения страны [8,13]. Вышеизложенное предопределило выбор темы, цель и задачи исследования.

Целью настоящего исследования явилась разработка теоретических и методических основ совершенствования качества фармацевтических услуг при безрецептурном отпуске лекарственных средств в соответствии с современными требованиями обеспечения эффективной и безопасной фармацевтической помощи населению Грузии с использованием современных данных литературы.

Материал и методы. При создании методологии исследования предусмотрены конституционные принципы и государственные гарантии охраны здоровья граждан; государственная политика в области здравоохранения и лекарственного обеспечения, ее профилактическая направленность; принципы фармацевтической этики и деонтологии; законы рыночной экономики; системный и информационный подходы [6-8].

В процессе исследования используют следующие методы: системный и информационный подходы; исторический; непосредственного наблюдения; сравнительного, документального анализа; логического моделирования; социологические (анкетирования, экспертных оценок, интервьюирования), математической статистики, классификации, контент-анализ, метод групповой дискуссии [6,15].

Под обеспечением безопасности (Hepler and Strand – 1990. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care.) предоставления фармацевтической помощи, подразумевается защита прав не только пациента, но и самого специалиста. Отпуск лекарственных средств безрецептурного отпуска, являясь составной частью создаваемой и регулируемой системы самопомощи в Грузии и выражается в форме лекарственного обслуживания населения, когда решение о выборе конкретного лекарственного средства безрецептурного отпуска, о необходимости его приобретения и применения принимает сам потребитель (пациент) [2,15].

Цель системы безопасности, с точки зрения защиты прав посетителя/покупателя аптеки, заключается в удовлетворении его запросов на качественную, квалифицированную, доступную, своевременную фармацевтическую услугу и его законных претензий в этой сфере [6,14].

В этой связи необходимо обосновать алгоритм оказания фармацевтической помощи, на его основе разработать стандарт такой услуги, затем - организационную структуру системы качества.

Исходя из этого, нами был разработан алгоритм процедуры предоставления информации/совета/консультации в системе самопомощи, включая лекарственные средства безрецептурного отпуска, т.е. оказание фармацевтической помощи.

С ростом роли фармацевта в системе охраны здоровья населения повышаются требования к качеству фармацевтических информационно-консультационных услуг. В этой связи необходимо разработать систему качества фармацевтической помощи, определив ее внешнюю и внутреннюю среду и роль фармацевта в формировании такой социальной ценности, как здоровье человека [1,2,14].

Фармацевт оказывает влияние на формирование такой социальной ценности, как здоровье конкретного пациента/посетителя аптеки посредством фармацевтических информационно-консультационных услуг. При этом фармацевт должен качественно выполнять свои обязанности. Влияние качества фармацевтической помощи на формирование социальной активности пациента/посетителя аптеки представлено на рис. 1.

Таким образом, качество фармацевтической помощи формирует лояльность пациентов/ посетителей к тем фармацевтам, которые их оказывают, а также к тем аптекам, где они оказываются. Следовательно, качество фармацевтической помощи в будущем будет доминирующим фактором конкурентоспособности аптечной организации. В этой связи специалисты постоянно должны будут стремиться повышать качество оказываемых фармацевтических информационно-консультационных услуг на основе обратной связи с потребителями. Благодаря этому будет обеспечен менеджмент качества услуги, как процесса системы менеджмента качества той или иной аптечной организации в соответствии с требованиями международных стандартов, в том числе серии ISO.

Поскольку любая услуга, в том числе фармацевтическая, характеризуется такими нематериальными параметрами, как объемом предоставляемой информации, своевременностью исполнения, завершенностью, культурой обслуживания, постоянно изменяющимися индивидуальными пожеланиями потребителей и др., система качества и менеджмент качества фармацевтической помощи представляет собой сложную задачу, являясь частью общей системы качества аптечной организации. Восприятие оказанной фармацевтической помощи пациентом/потребителем определяется его индивидуальным психологическим состоянием, которое затрудняет стандартизацию требований к ее качеству, однако открывает безграничные возможности их постоянного совершенствования [3,10,11].

При разработке организационной структуры системы качества фармацевтической помощи исходили из анализа функций и услуг этой системы.

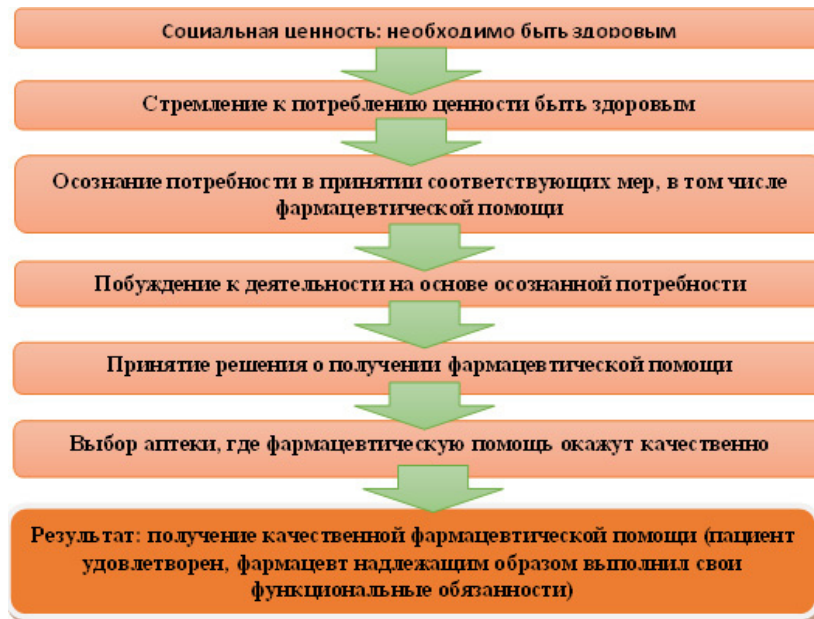


Рис. 1. Влияние качества фармацевтической помощи на формирование социальной активности пациента/посетителя аптеки

В структуре системы качества фармацевтической помощи выделяется два блока: «Управляющая подсистема» и «Управляемая подсистема» (рис. 2).

Блок «Управляющая подсистема» является той частью системы, которая аккумулирует в себе функции по организации, нормативно-правовому обеспечению и осуществлению контрольных функций этой системы.

Блок «Управляемая подсистема» является той частью системы, в которой сосредоточены функции по непо-

средственному обеспечению качества услуг и включает четыре подблока: фармацевт, его информационное и материально-техническое обеспечение, условия работы.

Основные этапы построения и внедрения системы качества фармацевтической помощи в той или иной аптеке должны включать: подготовительный этап, обследование, формирование планов по обучению сотрудников, разработку базовых процедур (СОП) оказания фармацевтической помощи, внедрение стандартов оказания фармацевтической помощи, разработку систе-



Рис. 2. Структурно-функциональная схема системы качества в фармацевтической помощи

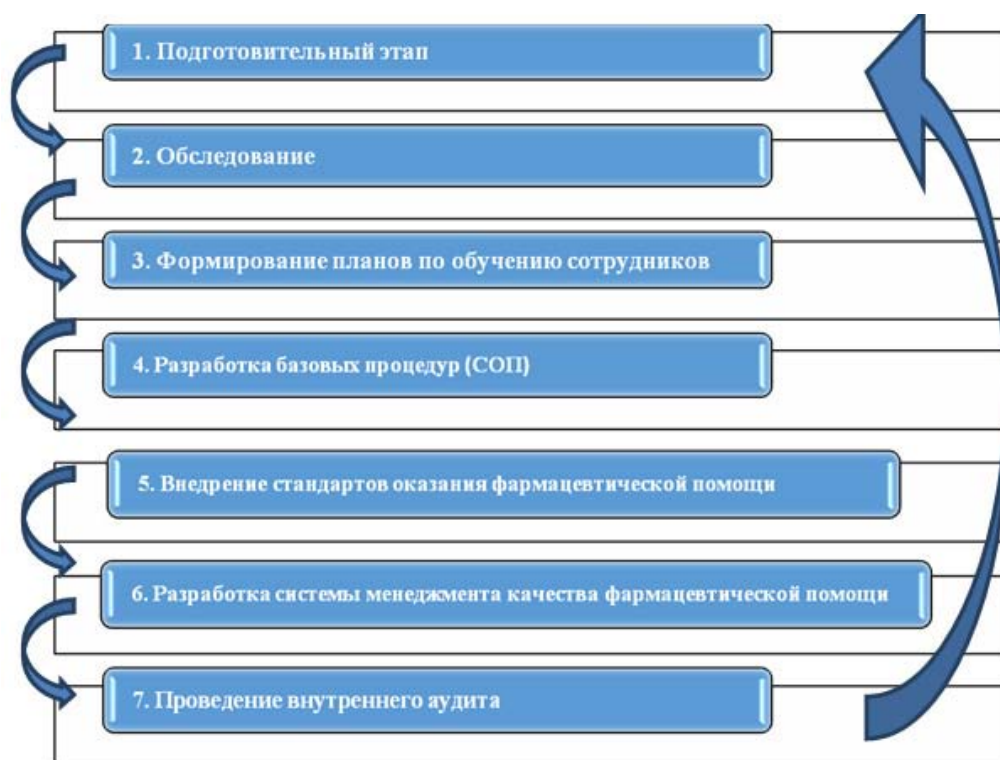


Рис. 3. Этапы построения и внедрения системы качества фармацевтической помощи

мы менеджмента качества фармацевтической помощи, проведение внутреннего аудита (рис. 3).

На подготовительном этапе в аптеке должны проводиться организационные мероприятия, необходимые для обеспечения разработки и внедрения системы качества фармацевтических информационно-консультационных услуг, а именно: подготовка соответствующих приказов о начале работ, назначении ответственного за их проведение и создании рабочей группы.

На этапе «Обследование» следует выявить основные пробелы в знаниях и умениях персонала, который непосредственно оказывает фармацевтическую помощь; недостатки в информационном и материально-техническом обеспечении этих специалистов.

При формировании планов обучения сотрудников следует решить следующие вопросы: на какой базе будет проводиться обучение, кто будет привлекаться в качестве преподавателей; темы каких занятий необходимо предложить сотрудникам.

При разработке базовых процедур (СОП) оказания фармацевтической помощи следует руководствоваться требованиями GPP и на их основе выстраивать алгоритм оказания информационно-консультационных услуг в общем виде. Затем в этот алгоритм «вписывать» конкретные симптомы, недомогания и причины обращения к фармацевтическому работнику. Внедрение стандартов оказания фармацевтических информационно-

консультационных услуг может осуществляться постепенно, по мере разработки базовых процедур (СОП) оказания фармацевтической помощи.

Проведение внутреннего аудита должно осуществляться регулярно как в рамках полномасштабного внутреннего аудита системы качества аптеки, так и в рамках системы качества фармацевтической помощи. В процессе проведения внутреннего аудита выявляются те или иные несоответствия, далее на этой основе ведется разработка мер по их устранению, а именно: проводится корректировка процедур (СОП), документации, программ обучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ядов В.А. Стратегия социологического исследования, описание, объяснение, понимание социальной реальности. М.: Добросвет; 2011: 596.
2. Encouraging self-medication can reduce the healthcare cost burden: An Economic Analysis of Self-Medication, May. (<http://www.aesgp.be/pubs.html>); 2010;
3. Fattore G., Gugiatti A. Economic assesment of the self-medication practices of members of the public on health expenditure and services. Research Centre on Health management (Ce.R. G.; A. S.) Milano: L. Bocconi Business University; 2011.
4. Good Pharmacy Practice in Community and of Hospital Pharmacy Settings. World Health Organization: 2012.
5. Good Pharmacy Practice (GPP) in developing countries. Supplementary guidelines for stepwise implementation. FIP Community Pharmacy Section: 2009.

6. King M. J., Halloran S. P., Kwong P. Y. Blood glucose measurements in the community pharmacy. *Pharm. J.* 2011; 251: 808–810.
7. Latvia Pharmaceutical Index, IMS Health, Switzerland Part, Therapeutic class summary tables by units and 2011 values. Product analysis by therapeutic class 396; 373–374.
8. Medicines in schools. Implementing good practice in mainstream schools - a guide for pharmacists. *Pharm. J.* 2012; 258: 69–72.
9. OTC in Europe - facts and Figures. October 2013 (<http://www.aesgp.be/Figures99/FFtable.html>)
10. Self-medication in Europe. Common of the CP, UEMO, UEMS, AESGP 27 February 2009.
11. Self-Medication and the Pharmacist. AESGP, PGEC, Brussels: 2011.
12. Stroup D.F., Teutsch S.M. Statistics in public health. Quantitative Approaches to Public Health Problems. New York. Oxford University Press: 2012.
13. The Role of the Pharmacist in the Health Care System. Report of a WHO Consultative Group New Delhi, Geneva: 13–16 December 2008.
14. The Individual and Health Care: Added value through Self-medication. AESGP. Brussels: 2009.
15. The Individual and Health Care: Added value through Self-medication. AESGP. Brussels: 2013.

SUMMARY

THEORETICAL AND METHODOLOGICAL BASES OF PHARMACEUTICAL AID FORMATION (REVIEW)

Chanturia Z., Chumburidze T., Eriashvili B.

Tbilisi State Medical University. Faculty of Pharmacy, Georgia

Pharmacists are required to ensure the quality of services provided to each patient. Good Pharmacy Practice (GPP) is a tool of clarifying and fulfilling this commitment. The role of International Pharmaceutical Federation (FIP) is to guide the national pharmaceutical organizations, which, in turn, should initiate the establishment of national standards. A key element is the obligation imposed by the profession throughout the world - to promote different activities for the benefit of those we serve. GPP is recommended to be considered as a list of occupational tasks, the implementation of which would serve the interests of patients or customers in the pharmacy. Ultimately, the quality of pharmaceutical care system will help to ensure not only the commercial interests of the pharmacy, but also the security requirements as those services and products, as well as professionals and patients.

Keywords: pharmaceutical aid, pharmaceutical care system, management.

РЕЗЮМЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (ОБЗОР)

Чантурия З.Т., Чумбуридзе Т.Б., Ериашвили В.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, фармацевтический факультет, Грузия

В статье проведен анализ современной литературы по разработке теоретических и методических основ совершенствования качества фармацевтических услуг при безрецептурном отпуске лекарственных средств в соответствии с требованиями обеспечения эффективной и безопасной фармацевтической помощи населению Грузии.

Фармацевты обязаны обеспечить надлежащее качество услуг, оказываемых каждому пациенту. Надлежащая аптечная практика (GPP) является средством реализации указанных обязательств и стратегического направления качественной эволюции аптечной услуги и роли аптечных специалистов. Роль Международной фармацевтической федерации (FIP) заключается в руководстве национальными фармацевтическими организациями, которые, в свою очередь, должны инициировать установление национальных стандартов. GPP рекомендуется рассматривать как перечень профессиональных задач, осуществление которых послужит интересам больных или потребителей в аптеке. В конечном итоге система надлежащей аптечной практики будет способствовать обеспечению не только коммерческих интересов аптеки, но и требований безопасности как этих услуг и продуктов, так и специалиста и пациента.

რეზიუმე

ფარმაცევტული დახმარების ხარისხის სისტემის ფორმირების თეორიული და მეთოდოლოგიური საფუძვლები (მიმოხილვა)

ზ. ჭანტურია, თ. ჭუმბურიძე, ვ. ერიაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაციის ფაკულტეტი, საქართველო

ფარმაცევტული დახმარების ხარისხის მენეჯმენტის სისტემის შემუშავება წარმოადგენს ფარმაცევტის პროფესიული მუშაობის ხარისხის გარანტს და მოიცავს: სისტემის პროცესების შეფასების კრიტერიუმების შემუშავებასა და მონიტორინგს, შესასრულებელ პროცედურებს და მათი გაუმჯობესებისათვის გასატარებელი ღონისძიებების მონაცემთა და პაციენტის მოთხოვნათა ანალიზს.

ფარმაცევტი ვალდებულია დაიცვას ფარმაცევტული დახმარების ხარისხი. GPP წარმოადგენს ამ ვალდებულებათა განხორციელების საშუალებას, ვინაიდან ის პროფესიული ამოცანების ჩამონათვალია, რომელთა განხორციელება ემსახურება პაციენტის ინტერესების დაცვას.

FIP-ის (International Pharmaceutical Federation – ფარმაცევტთა საერთაშორისო ფედერაცია) როლი მდგომარეობს მსოფლიოს ქვეყნების ნაციონალური

ფარმაცევტული ორგანიზაციების (ასოციაციების), ხელმძღვანელობაში. ასოციაციები, თავის მხრივ, ვალდებულები არიან ინიცირება გაუწიონ GPP სტანდარტების შემუშავებას ნაციონალურ დონეზე.

ფარმაცევტული დახმარების სისტემა უზრუნველყოფს არა მხოლოდ ავთიქის კომერციულ ინტერესებს, არამედ, ასევე, ფარმაცევტული პროდუქტის ხარისხის, პაციენტისა და ფარმაცევტის უსაფრთხოების გარანტიას.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

¹Зедгинидзе А.Г., ²Намчевадзе Э.Н., ¹Никурадзе Т.Д., ³Залинян Г.Г., ³Парсаданян Г.Г.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. Берташвили, Тбилиси;

²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили,

Институт физики им. Э. Андроникашвили, Грузия; ³Ереванский государственный университет, Армения

Развитие атомной промышленности, использование радиоактивных источников в военном оборудовании и, наконец, широкое применение лучей в лечебно-диагностической практике обусловило увеличение несчастных случаев в результате переоблучения людей разными дозами ионизирующей радиации. В настоящее время интенсивно изучается влияние различных доз облучения на организм человека [4,7,15]. Наряду со случаями, в результате которых происходит индивидуальное облучение высокими дозами ионизирующей радиации (>1 Gy), отдельные группы и популяции подвергаются воздействию малых доз облучения. Если в результате облучения высокими дозами развивается легко диагностируемая клиническая картина лучевой болезни или травмы, то малые дозы, действуя исподволь, проявляются спустя длительное время, в основном, в виде онкологических заболеваний [6,11,13].

Основным контингентом, подвергающимся воздействию ионизирующей радиации, является профессиональная группа лиц, имеющих по роду своей деятельности контакт с радиоактивными веществами, жители регионов с высоким радиационным фоном [17] и пациенты, проходящие радиотерапию и многочисленные радиодиагностические процедуры [2,5,9,10].

Своевременное установление факта воздействия радиации на организм и выявление объективных признаков этого воздействия имеет огромное значение для успешного проведения профилактических и лечебных мероприятий. [5,8,11]. Наиболее чувствительным к ионизирующему облучению является генетический аппарат; действуя на живую клетку, ионизирующая радиация индуцирует хромосомные aberrации, поэтому лучшим индикатором для выявления воздействия облучения являются хромосомные нарушения.

Цитогенетические нарушения до настоящего времени считаются лучшими биомаркерами для выявления воздействия ионизирующей радиации на организм [2,7,13,15]. В то же время, весьма актуальной проблемой является поиск оптимальных комбинаций различных биомаркеров.

С начала этого века в Грузии интенсивно проводятся работы по радиационной генетике. Налажена биодозиметрия, методы которой основываются на измерении эффектов вызванных радиацией и дают полное представление о поглощенной человеческим организмом дозе. В рамках нескольких национальных и международных проектов нами выявлены лица, получившие малые дозы или отнесенные к группе риска. Использо-

зовался метод определения хромосомных aberrаций (учет дицентрических хромосом) и уровня микроядер в лимфоцитах периферической крови [16].

Целью данного исследования явилось с помощью биомаркеров определение длительности сохранения повреждающего эффекта облучения в отдаленные от воздействия периоды у лиц, ранее отнесенных к группе радиационного риска и установление генетических нарушений в процессе радиотерапии.

Материал и методы. Объектом исследования явились 37 жителей местностей Даба Вазиани (n=20) и Дедоплис Цкаро (n=17), которые в 2002-2004 гг. были облучены дозой, превышающей 0.2 Gy, или по количеству хромосомных aberrаций были отнесены к группе риска (контролем служили культуры 10 клинически здоровых лиц). Наряду с этим, исследования проведены у 6 онкологических больных в процессе радиотерапии. В 48-часовых культурах периферической крови определялось количество дицентрических хромосом, которые являются цитогенетическими маркерами радиационного воздействия, устанавливалась поглощенная доза облучения, равная или превышающая 0.2 Gy. В каждом случае изучали 200-400 метафаз. Для определения общего уровня повреждений ДНК клеток использовали метод ДНК-комет, а при исследовании через определенные временные интервалы - эффективность процессов репарации. Методом ДНК-комет (щелочная версия) регистрировали одонитевые разрывы ДНК. Исследовали 150-200 лимфоцитов. В качестве показателя повреждения ДНК использовали длину «хвоста» кометы [14].

Для дополнительной регистрации хромосомных нарушений применяли метод определения уровня микроядер (МЯ) в соскобах слизистой ротовой полости. Нанесенный на предметное стекло мазок фиксировали фиксатором Карнуа и затем окрашивали растворами Шифа и Лихт-грюна [12]. Исследования МЯ (>1000 клеток в каждом отдельном случае) проведены на кафедре генетики и цитологии Ереванского государственного университета. Обработка данных проведена по методу Kruskal-Wallis.

Результаты и их обсуждение. Обследовано 20 жителей села Даба Вазиани. Большинство обследуемых в 2002-2004 гг. были включены в группу риска. 10 жителей Даба Вазиани в 2004 г. были облучены дозой 0.2-0.7 Gy, 5 из них, с установленной дозой 0.2, 0.25, 0.3, 0.35 и 0.4 Gy, скончались от опухолей разной локализации. У остальных лиц установлено достоверное повышение частоты хромосомных aberrаций, без установления дозы облучения.

В Дедоплис Цкаро контингент (n=17) для обследования отбирался среди лиц, проживающих или служивших на территории военной базы, где был обнаружен радиоак-

тивный мусор. У 9 из них установлена доза облучения, превышающая 0.2 Gy, у троих выявлено онкологическое заболевание, вследствие чего они скончались. Лица, у которых были обнаружены хромосомные нарушения, а доза не определялась, были включены в группу риска. Количество дицентриков на клетку в этой группе составило 0.015, что в 10 раз превышает показатели, полученные в контрольной группе (0.0015).

Спустя 10 лет (2013 г.) после облучения у обследованных жителей Даба Вазиани и Дедоплис Цкаро серьезных клинических и гематологических нарушений не наблюдалось. Однако в ряде случаев выявлен лимфоцитоз. По количеству хромосомных aberrаций ни у одного из обследованных полученная ранее доза не определялась. Обнаружены единичные дицентрические хромосомы. Предположительно, что к этому времени нестабильные хромосомные aberrации элиминировались. Только в одном случае, в котором в 2002 г. была определена доза облучения в 0.35 Gy, обнаружены хромосомные нарушения (атипичный большой акроцентрик).

Среднее количество ДНК-комет в лимфоцитах крови жителей указанных территорий не отличалось от контрольных показателей. Отсутствие отличий, по всей вероятности, связано с тем фактом, что после облучения малыми дозами прошло около 10 лет.

На сегодняшний день особый интерес представляют исследования по выявлению генетических последствий использования ионизирующих лучей в диагностических и терапевтических целях. Так как изучение генетического эффекта терапевтических доз - новое направление в радиационной генетике, и исследования проводились, в основном, *in vitro* [8,9], нами изучены генетические параметры у 6 больных с одинаковым диагнозом (рак гортани), которым на линейном ускорителе в режиме 2 Gy на фракцию проведено облучение в 40-66 Gy. Всем больным до, в процессе и в конце радиотерапии проведены комплексные исследования, включающие определение хромосомных aberrаций, уровня МЯ в буккальных клетках и регистрацию одонитевых повреждений ДНК.

До начала радиотерапии исследование перечисленных параметров не выявило различий от контрольных данных - количество хромосомных aberrаций 0,12-0,15 на клетку, и 8-12% одонитевых повреждений ДНК. Несмотря на локализацию опухолевого процесса, уровень МЯ соответствовал контрольным данным - $2,00 \pm 0,26$, также как и количество клеток с МЯ - $1,33 \pm 0,21$. После первого облучения изучаемые показатели различались, однако оказались повышенными у всех больных. Уровень хромосомных aberrаций был повышен и

Таблица. МЯ в букальных клетках онкологических больных в процессе радиотерапии

Изученные параметры (%)	Исследованная группа (mean±SE) (n=6)		
	до облучения	после I облучения	после II облучения
Количество клеток с микроядрами	1,33±0,21	2,83±0,60	1,67±0,21
Общее количество микроядер	2,00±0,26	4,33±0,99	2,33±0,33

выявлены дицентрические хромосомы. Уровень повреждений ДНК в кометах повысился до 26-30%. Увеличились уровень МЯ – 4,33±0,99 и число клеток с МЯ - 2,83±0,60.

Согласно литературным данным [1], высокая частота клеток с МЯ и высокий уровень повреждений ДНК после лечения совпадают с хорошим эффектом терапии. Иная картина отмечалась после второго облучения: параметры снизилась до начальных показателей (таблица).

Данные двух больных по изученным показателям отличались от остальных. Количество дицентриков у этих больных (0.05 и 0.07 на клетку) соответствовало полученной дозе 0.6 и 0.8 Gy от общего облучения. У одного больного, помимо нестабильных хромосомных аберраций, обнаружены и атипичные, маркерные хромосомы. Количество микроядер повысилось от 0.5 до 2 при параллельном снижении повреждений ДНК. Спустя несколько месяцев после последнего облучения у 4 пациентов наблюдалось улучшение. У двух пациентов с худшими генетическими показателями, отмечались осложнения: отёк, боли в гортани и отсутствие уменьшения опухоли.

Полученные результаты позволяют предположить, что эффект повреждающих доз радиации исчезает в зависимости от времени, прошедшего с момента воздействия, однако имеет индивидуальный характер.

Результаты наблюдения свидетельствуют о том, что при местном облучении в дозах терапевтического диапазона, проявляются общие реакции, которые имеют информативную ценность и могут позволить регулировать лечебные и профилактические мероприятия.

Благодарность. Работа осуществлена при поддержке МАГАТЭ (проект 7099/RO).

ЛИТЕРАТУРА

1. Пелевина И. Поврежденность генетического аппарата, индукция адаптивного ответа в лимфоцитах крови при раке предстательной железы. Связь с эффективностью лучевой терапии опухолей. Радиозэкология 2009; 49(4):419-424.
2. Agrawala PK, Adhikari JS, Chaudhury NK. Lymphocyte Chromosomal Aberration Assay in Radiation Biodosimetry. J. of Pharmacy and Biol. Sciences. 2010; 2 (3):197-201.

3. Ashok RK, Madhu B, Rajeshwar P. Molecular Mechanisms of Ultraviolet Radiation-induced DNA Damage and Repair Journal of Nucleic Acids. 2010; 12 :16-20.
4. Baliga L, Suresh R. Radioprotective Potential of Mint: A brief review. J of Cancer Research and Therapeutics 2010; 6(3):255-262.
5. Dörr W. Radiation Effect in Normal Tissue - Principles of Damage and Protection. Nuklearmedizin 2010; 49 (1):53-8.
6. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer Risks from Diagnostic Radiology. British Journal of Radiology 2008; 8 (1): 362-378.
7. IAEA. Cytogenetic Dosemetry. 2011.
8. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation Exposure and Pregnancy. Radiographics 2007; 27 (4): 909-917.
9. Roessler U, Oestreicher U, Lang P. Dependent Analyses of Computer Tomography induced DNA Damage with a Special focus on Children Mat. 40 Eur. Radiobiol Conf. 2013: 18.
10. Silva AC. Innovations in CT Dose Reduction Strategy: Application of the Adaptive Statistical Iterative Reconstruction Algorithm. Roentgenol. 2010; 194(1):191-199.
11. Sowa M, Arthurs B, Estes B, Morgan W. Effects of Ionizing Radiation on Cellular Structures Induced Instability and Carcinogenesis. Exp. Cell Res. 2006; 96: 293 -295.
12. Stich HF, Stich W, Parida BB. Elevated of Micronucleated Cells in the Buccal Mucosis. Cancer Let. 1982; 17 (2): 125-134.
13. Terzoudi G, Karachristou I, Pantelias A, The use of Cytogenetic Methods for Absorbed Dose Radiosensitivity and Risk Assessment. Mat. 40 Eur. Radiobiol. Conf. 2013; 43.
14. Tice RR, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H. Single-cell gel. Comet Assay: Guidelines for in vitro and in vivo Genetic Toxicology Testing. Environ Mol. Mutagen 2000; 35: 206-221.
15. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The Linear No-threshold Relationship is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data. Radiology 2009; 251 (1): 13-22.
16. Zedginidze A, Gvimradze Kh, Antelava M, Zkariadze N. Possibilities and Results of Biodosimetry Carried Out in Georgia During Last 10 Years. NIRS_ISTC. Workshop on Cytogenetic Biodosimetry in cooperation with WHO. Proceedings, NIRS, Japan: 2011; 341-368.
17. Zhang W, Wang Ch, Chen D. et al. Imperceptible Effect of Radiation Based on Stable Type Chromosome Aberrations Accumulated in the Lymphocytes of Residents in the High Background Radiation Area in China. J. Radiation Res. 2003; 44: 69-74.

SUMMARY

USEAGE OF GENETIC MARKERS TO DETERMINE THE IMPACT OF RADIATION ON THE HUMAN BODY

¹Zedginidze A., ²Namchevadze E., ¹Nikuradze T.,
³Zalinyan G., ³Parsadanyan G.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi; ²Tbilisi State University. E. Andronikashvili Institute of Physics, Georgia; ³Yerevan State University, Armenia

The timely determination of the fact of radiation impact on the organism is extremely important for preventive and curative interventions. Despite the fact that so far cytogenetic violations are considered to be the best biomarkers to determine the impact of ionizing radiation on the organism, actual problem is to find the optimal combination of different biomarkers. The aim of the work was investigation of the extended set of biomarkers in distant periods of exposure in people previously assigned to the radiation risk group, as well as the identification of genetic disorders in the process of radiotherapy. The object of the study were 37 residents of districts, where at the beginning of this century radioactive sources were discovered, and 6 oncology patients in the course of radiotherapy. Chromosome disorders, the overall level of DNA cells single-stranded damage by comet-assay method and a method of level detection of buccal micronuclei in were investigated. The results showed heterogeneity of different organism response to irradiation. Determination of absorbed dose, identification of various genetic disorders in individuals exposed to identical doses of radiation, offers the opportunity to judge the individual biological effect and is very important for individual preventive activities.

Keywords: radiation impact, radiotherapy, biomarkers of ionizing radiation.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

¹Зедгинидзе А.Г., ²Намчевадзе Э.Н., ¹Никурадзе Т.Д.,
³Залинян Г.Г., ³Парсаданян Г.Г.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт физики им. Э. Андроникашвили, Грузия; ³Ереванский государственный университет, Армения

Своевременное установление факта воздействия радиации на организм чрезвычайно важно для проведения

профилактических и лечебных мероприятий. Несмотря на то, что до настоящего времени цитогенетические нарушения считаются лучшими биомаркерами для выявления воздействия ионизирующей радиации на организм, актуальной проблемой является поиск оптимальных комбинаций различных биомаркеров. Целью данного исследования явилось с помощью биомаркеров определение длительности сохранения повреждающего эффекта облучения в отдаленные от воздействия периоды у лиц, ранее отнесенных к группе радиационного риска и установление генетических нарушений в процессе радиотерапии. Объектом исследования явились 37 жителей местностей, где в начале этого века были найдены радиоактивные источники, и 6 онкологических пациентов в процессе радиотерапии. Исследовались нарушения хромосом, общий уровень однонитевых повреждений ДНК клеток методом комет и методом определения уровня микроядер в соскобах слизистой ротовой полости. Полученные результаты продемонстрировали неоднородность реакций разных организмов на облучение. Определение поглощенной дозы, выявление различных генетических нарушений у лиц, подвергшихся идентичным дозам облучения, позволяют судить об индивидуальном биологическом эффекте и имеют большое значение для определения тактики индивидуальных превентивных мероприятий.

რეზიუმე

ადამიანის ორგანიზმზე დასხივების ზემოქმედების გამოვლინება გენეტიკური მარკერების გამოყენებით

¹ა. ზედგინიძე, ²ე. ნამჩევადე, ¹თ. ნიკურაძე,
³გ. ზალინიანი, ³გ. ფარსადანიანი

¹ი. ბერიტაშვილის სახ. ბიომედიცინის ექსპერიმენტული ცენტრი, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ე. ანდრონიკაშვილის სახ. ფიზიკის ინსტიტუტი, საქართველო; ³ერევნის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სომხეთი

ორგანიზმზე რადიაციული ზემოქმედის ფაქტის დროულ დადგენას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს პროფილაქტიკური და სამკურნალო ღონისძიებების ჩასატარებლად. მიუხედავად იმისა, რომ დღემდე ორგანიზმზე რადიაციის ზემოქმედების გამოსავლენად ქრომოსომული დარღვევები საუკეთესო ბიომარკერად ითვლება, აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს სხვადასხვა ბიომარკერის ოპტიმალური კომბინაციების დადგენა. კვლევის მიზანს შეადგენდა ფართო სპექტრის ბიომარკერების გამოკვლევა პირებში, რომლებიც თავის დროზე მიეკუთვნებოდნენ რისკის ჯგუფს და პაციენტებში სხივური თერაპიის პროცესში. კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა იმ რეგიონის

37 მოსახლე, სადაც ამ საუკუნის დასაწყისში აღმოჩენილი იყო რადიოაქტიური წყაროები, და 6 ონკოლოგიური პაციენტი, რომლებსაც უტარდებოდათ სხივური თერაპია. შესწავლილია ქრომოსომული დარღვევები, უჯრედებში ერთმანეთს დნმ-ის ზოგადი დონე დნმ-კომპლექსით და მიკრობირთვების დონე პირის ღრუს ლორწოვანის ნაცხში. მიღებულმა შედეგებმა გამოავლინა სხვა-

დასხვა ორგანიზმის არაერთგვაროვანი რეაქცია დასხივებაზე. შთანთქმული დოზის და სხვადასხვა გენეტიკური დარღვევის დადგენა პირებში, რომელთაც მიღებული ჰქონდათ იდენტური დოზები, იძლევა ინდივიდურ ბიოლოგიურ ეფექტზე მსჯელობის საშუალებას, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს ცალკეული ავადმყოფისათვის პრევენციული ღონისძიებების შემუშავებისათვის.

EFFECTS OF IMMUNOTOXIC AND ELECTROLYTIC LESIONS OF MEDIAL SEPTAL AREA ON SPATIAL SHORT-TERM MEMORY IN RATS

Dashniani M., Kruashvili L., Rusadze Kh., Mataradze S., Beselia G.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The septum and the hippocampus are heavily interconnected through the fimbria-fornix and are functionally coupled [4], often referred to collectively as the septohippocampal (SH) system [7]. The SH projection includes well-known cholinergic and GABAergic components [4] and a subpopulation of septal glutamatergic neurons [17]. The data of different experimental approaches suggest that the septohippocampal cholinergic system is crucial for normal memory function [1-3,15].

Given the central role the hippocampus plays in memory and the strong input to the hippocampus from the SH pathway, it is tempting to hypothesize that this input is critical for memory processes [11,13]. Lesions of the fimbria-fornix, which conveys SH cholinergic [16] and GABAergic fibers to the hippocampus [12], interfere both with learning and memory tasks and with generation of the theta rhythm in rats [5]. Dysfunction of the hippocampus induced by lesions of the medial septum (MS) therefore may result in behavioral effects similar to those of hippocampal lesions. Although the importance of the SH projections in learning and memory is generally accepted, the degree to which damage to particular set of SH projections contributes to deficits within specific cognitive domains is less clear.

Most basal forebrain functions have been attributed to its cholinergic neurons. However, an increasing body of evidence suggests that behavioral deficits after lesions of cholinergic nuclei are not entirely due to destruction of cholinergic cells. Selective damage of cholinergic MS neurons using 192-IgG saporin has generated equivocal results with both impairments and no impairments reported [6,8]. When deficits are observed, the impairments with selective cholinergic lesions are generally smaller than

those observed with nonselective MS lesions, suggesting a role for noncholinergic MS neurons in spatial memory. The most important of these noncholinergic neurons is the GABAergic SH neurons, which, together with the cholinergic neurons, are responsible for 80-90% of the SH pathway [12]. The involvement of GABA-ergic septohippocampal projections in hippocampal dependent memory is far from resolved.

The SH GABA neurons are well positioned to exert indirect but strong effects on hippocampal pyramidal neurons. The SH GABA neurons selectively innervate only the GABA interneurons of the hippocampus [12]. Via this very selective connectivity, the SH GABA neurons can theoretically produce a powerful disinhibitory effect on hippocampal pyramidal neurons. The involvement of GABAergic SH projections in hippocampal dependent memory and learning process remains unspecified. However, a new more selective toxin for GABAergic neurons would facilitate research. The toxin combines a rabbit polyclonal antibody to the GABA-transporter-1 with the ribosomal toxin saporin (GAT1-saporin). Pang et al [19], characterized the effects of GAT1-saporin on the MS neurons and showed that intraseptal GAT1-SAP preferentially reduced GABAergic neurons as compared to ChAT-ir neurons in the MS.

In the present study electrolytic and immunotoxic lesions of MS were used to investigate the importance of SH projections in spatial working memory. Spatial alternation (SA) is assumed to be a hippocampal-dependent measure of spatial working memory [9, 14]. The underlying assumption is that in order to alternate successfully between locations, the rat must remember its visits to previous places. This assumption is supported in part by the finding that SA is impaired

by removing directional cues or by increasing the interval between arm choices [4, 10]. This task was selected for several reasons. SA testing requires no reward and therefore no food or water motivation, avoiding potential complications of design based on different motivation levels across groups [10, 14]. Similarly, because the task involves relatively low stress, differences in stress responses to training are less likely to interfere with interpretations regarding the bases for possible differences in learning and memory, in contrast to tasks such as the swim task.

Material and methods. A total of 29 male outbred white rats weighing between 200 and 250 gm at the beginning of the experiment were used in the present study. The rats were housed in standard cages at a natural light/dark cycle and were tested during the light period. All animals were given access to food and water *ad libitum*.

Surgery. Rats were anaesthetized with i.p. injection of 4% chloral hydrate (9 ml/kg) and placed in a stereotaxic apparatus. For electrolytic lesions a stainless steel electrode (0.15 mm in diameter), insulated except at the tip, was inserted in the MS (AP – 0.7; ML – 0; DV – 6.5), according to Paxinos and Watson [20] stereotaxic atlas; A 1.0 mA anodal current was passed through the electrode twice for 30 s. Sham operations (n = 4 rats) were performed by inserting the electrode at the same coordinates except that the depth was only 0.5 mm and electrolytic lesion was not produced. All injections of 192 IgG-saporin (1 µg/µl) and GAT1-SAP (325ng/µl) for immunolesion surgeries or mouse saporin (this product serves as a control for the immunotoxin), for control surgeries (Advanced Targeting System, San Diego, USA) were performed stereotaxically at two positions: AP – 0.7; ML – 0; DV - 7.8mm (0,3 µl; 0,05 µl/min) and DV - 6.2mm (0,2 µl; 0,05 µl/min). The needle was left in place for an additional 9 min and 6 min, respectively, after completion of the injection, to allow the toxin to diffuse from the injection site. All injections were made with a 1-µl Hamilton syringe with a microinjection pump (CMA 402 Syringe Pump, Sweden). The rats were allowed to recover from the surgery for two weeks before starting the behavioral experiments.

Spontaneous alternation behavior. Rats were trained in a four-arm plus-shaped maze with floor and walls made of black Plexiglas. The arms of the maze (12.5 cm wide by 46 cm long by 7 cm high) extended radially from a central square platform (sides = 13 cm); the floor of the maze was positioned 0.7 m above the floor. Each rat was placed at the center of the maze and allowed to transverse the maze freely for 20 min. The number and sequence of arms entered were recorded to determine alternation scores [18, 21]. An arm entry was defined as the entry of all four paws into one arm. The sequence of arm entries was recorded with a video camera. An alternation was defined as entry into four different arms on overlapping quintuple sets. Five consecutive arms choices within the total set of arm choices make

up a quintuple set, e.g. a quintuple set consisting of arms choices A, B, A, C, B was not considered an alternation. Using this procedure percentage alternation was calculated as follows: (Actual alternation/possible alternation) × 100; possible alteration sequences are equal to number of arm entries minus four.

Histology. At the end of behavioral testing a random sample of rats from each group (six control, six electrolytic, six 192 IgG-saporin and six GAT1-SAP medial septal lesioned) were killed and brains collected in order to verify lesion sites and lesion effects. The size and location of the electrolytic lesions were determined by microscopic examination of serial coronal sections (25 µm) stained with cresyl violet. The immunotoxic 192 IgG-saporin lesions of MS were verified by observing decreased Acetylcholinesterase (AChE) staining of the MS and hippocampal sections (hippocampal AChE is used as a quantitative measure of lesion extent). The immunotoxic GAT1-SAP lesions of MS were verified by observing decreased Acetylcholintransferase (ChAT) and parvalbumine (PV) staining of the MS. The 20 µ thick coronal sections using freezing microtome were stained with ChAT and PV primary antibody and ABC Staining System. All necessary reagents and buffers were received from Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA). Totally 30 fields per animal were analyzed and average of immunostained cells per field was used to assess the effect of MS lesion on AChE, ChAT and PV-stained neurons. The sections were analyzed with a microscope Leica MM AF.

Differences between groups were determined by the Mann-Whitney *U* test. Two-sample *t*-test was used to compare immunohistological data between control and lesioned groups. All data are presented as mean±standard error of the mean. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results and their discussion. Of the 10 rats that received GAT1-SAP lesions targeted at the MS two animals died before the end of the experiment and were excluded from the analysis. In addition, three MS electrolytic lesioned rats were found to have extraseptal damage and were also excluded. In the remaining cohort for which all data are reported, only minimal gliosis was observed. The number of animals in each group was as follows: MS electrolytic (n=8), MS immunotoxic (192 IgG saporin, n=8 and GAT1-SAP, n=8) lesioned. Since there were no significant differences ($p > 0.05$) between sham-operated (4 rats) and vehicle-injected rats (4 rats) these groups were combined into a single one, as of now designated as control (n=8).

Overall, in our experiments electrolytic lesions destroyed on average 69% (range - 50%–88%) of the intact MS. Examination of the AChE stained sections showed that after injections of 192 IgG saporin into the MS, animals exhibited significantly less AChE staining in MS ($t=2.63$, $P=0.047$, $df=5$) as compared to sections obtained from

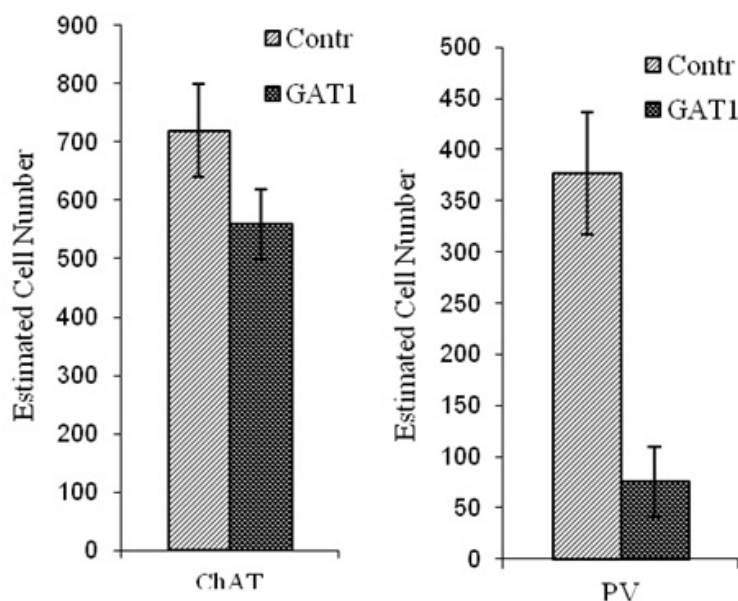


Fig. 1. Number of ChAT-ir and PV-ir neurons in MS of rats administered GAT1-SAP or mouse saporin (Control). The data represent means \pm SEM

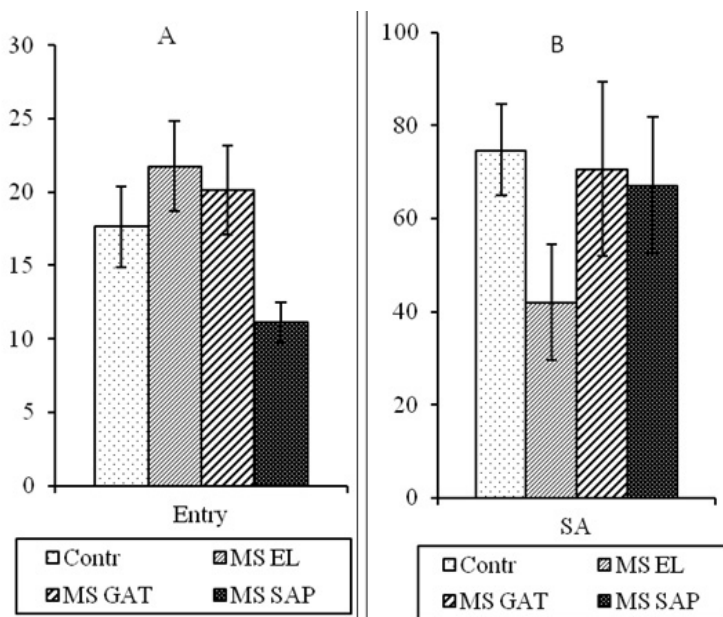


Fig. 2. Behavioral data (Mean \pm SEM) from a single session of spontaneous alternation testing for control and MS lesioned rats. Ordinate: A - total arm entries; B - alternation behavior (%)

control animals. The results showed that after injections of 192 IgG saporin into the MS, animals exhibited significantly less AChE staining in hippocampus as compared to sections obtained from control (CA1 - $t=4.64$, $P=0.01$, $df=4$; CA3 - $t=4.08$, $P=0.01$, $df=4$) animals. Intraseptal GAT1-SAP preferentially reduced GABAergic neurons as compared to cholinergic neurons in the MS. GAT1-SAP reduced the number of PV-ir neurons, representing GABAergic septohippocampal neurons by 78%. Counts of ChAT-ir neurons made in the same rats used to assess PV-ir neurons demonstrated a mild reduction following GAT1-SAP. The reduction of cholinergic neurons represented a

loss of only 26%. Thus, GAT1-SAP when infused into the MS extensively damaged GABAergic MS neurons and spared most cholinergic neurons. The results of histological studies are presented in Fig. 1.

As shown in Fig. 2, electrolytic lesion of MS significantly impaired SA performance. Specifically, the percent alternation scores of MS lesioned rats were significantly lower than control rats ($P<0.05$).

However, the groups did not differ in the number of arms entered during the testing session. According to the data

obtained it could be suggested that the MS is necessary for normal short-term spatial memory function. However, electrolytic lesions are non-specific. Damage as the result of the MS electrolytic lesions technique compromises cholinergic and noncholinergic neurons, afferents fibers, efferent fibers, and fibers of passage.

Interestingly, the findings showed that 192 IgG saporin treated rats, relative to control rats, had a significantly lower level in the number of arms entered during the testing session. However, the groups did not differ in the level of alternation behavior. These findings indicate that septohippocampal cholinergic projections are not necessary for spatial short-term memory and that deficits observed after septal electrolytic lesions cannot be accounted solely to the loss of hippocampal ACh. The present study demonstrates that GAT1-SAP lesions appeared to largely spare cholinergic projections to the hippocampus and primarily affect the septal GABA neurons. The behavioral testing of GAT1-SAP lesioned rats showed that the percent alternation scores and the number of arms that the rat entered in the maze were not significantly different from control rats. The results of present study indicate that spatial short-term memory is affected only by electrolytic lesions but not 192 IgG saporin or GAT1-SAP lesions. It may be suggested that the effects of electrolytic lesions can be caused by the lesion of the fibers of passage, but it is impossible to exclude, that it is related to the combined lesions of the cholinergic and GABAergic septohippocampal projection neurons. To determine more definitively whether septohippocampal projection neurons are required for the spatial short-term memory it would be ideal to produce in future combined lesions of the cholinergic and GABA-ergic septohippocampal projection neurons using 192 IgG-saporin and GAT1-SAP.

REFERENCES

1. Balderas I, Morin JP, Rodriguez-ortiz CJ, Bernudez-rattoni F. Muscarinic receptors activity in the perirhinal cortex and hippocampus has differential involvement in the formation of recognition memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2012; 97: 418-24.
2. Barbosa FF, de Oliveira Pontes IM, Ribeiro AM, Silva RH. Differential roles of the dorsal hippocampal regions in the acquisition of spatial and temporal aspects of episodic-like memory. *Behav Brain Res.* 2012; 232: 269-277.
3. Barker GR, Warburton EC. When Is the Hippocampus Involved in Recognition Memory? *The Journal of Neuroscience* 2011; 31: 10721-1073.
4. Bland BH, Colom LV. Extrinsic and intrinsic properties underlying oscillation and synchrony in limbic cortex. *Prog. Neurobiol.* 1993; 341, 157-208.
5. Brito GN, Brito LS. Septohippocampal system and the prelimbic sector of frontal cortex: a neuropsychological battery analysis in the rat. *Behav Brain Res.* 1990; 36:127-146.
6. Chang Q, Gold PE. Impaired and spared cholinergic functions in the hippocampus after lesions of the medial septum/vertical limb of the diagonal band with 192 IgG-saporin. *Hippocampus.* 2004;14:170-179.
7. Colom LV, Castaneda MT, Reyna T, Hernandez S, Garrido-Sanabria E. Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus. *Synapse* 2005; 558: 151-164.
8. Dashniani M, Beselia G, Maglakelidze G, Burjanadze M, Chkhvishvili N. Effects of the selective lesions of cholinergic septohippocampal neurons on different forms of memory and learning process. *Georgian Medical News* 2009; 166: 81-85.
9. Deacon RM, Croucher A, Rawlins JN. Hippocampal cytotoxic lesion effects on species – typical behaviours in mice. *Behav Brain Res.* 2002; 132, 203-213.
10. Dember WN. Spontaneous alternation behavior. New York: Springer-Verlag; 1989.
11. Drever BD, Riedel G, Platt B. The cholinergic system and hippocampal plasticity. *Behavioral Brain Research.* 2011; 221(2):505-514.
12. Freund TF. GABAergic septohippocampal neurons contain parvalbumin. *Brain Res.*1989; 478:375-381.
13. Hasselmo M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology.*2006; 16(6):710-715.
14. Lalonde R. The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002; 26:91 -104.
15. Lecourtier L, de Vasconcelos AP, Leroux E, Cosquer B, Geiger K, Lithfous S, Cassel JC. Septohippocampal pathways contribute to system consolidation of a spatial memory: sequential implication of GABAergic and cholinergic neurons. *Hippocampus.* 2011; 21: 1277-89.
16. Lewis PR, Shute CCD. The cholinergic limbic system: Projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system, and the subfornical organ and supra-optic crest. *Brain.* 1967; 90: 521-540.
17. Manseau F, Goutagny R, Danik M, Williams S. The hippocamposeptal pathway generates rhythmic firing of GABAergic neurons in the medial septum and diagonal bands: an investigation using a complete septo-hippocampal preparation in vitro. *J. Neurosci.* 2008; 28, 4096-4107.
18. McIntyre CK, Pal SN, Marriott LK, Gold PE. Competition between memory systems: Acetylcholine release in the hippocampus correlates negatively with good performance on an amygdala-dependent task. *Neuroscience* 2002; 22:1171 -1176.
19. Pang ZP, Yang N, Vierbuchen T, Ostermeier A, Fuentes DR, Yang TQ, Citri A, Sebastiano V, Marro S, Südhof TC, Wernig M. Induction of human neuronal cells by defined transcription factors. *Nature* 2011; 476(7359): 220-3.
20. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 4th ed. Academic. San Diego, CA: 1998.
21. Ragozzino ME, Pal SN, Unick K, Stefani MR, Gold PE. Modulation of Hippocampal Acetylcholine Release and Spontaneous Alternation Scores by Intrahippocampal Glucose Injections. *Journal of Neuroscience* 1998; 18(4), 1595-1601.

SUMMARY

EFFECTS OF IMMUNOTOXIC AND ELECTROLYTIC LESIONS OF MEDIAL SEPTAL AREA ON SPATIAL SHORT-TERM MEMORY IN RATS

Dashniani M., Kruashvili L., Rusadze Kh., Mataradze S., Beselia G.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

In the present study electrolytic and the immunotoxins (192 IgG saporin and GAT1-SAP) lesions of medial septal area (MS) were used to investigate the importance of cholinergic and GABAergic MS neurons in spatial working memory using spatial alternation task.

In our experiments electrolytic lesions destroyed on average 69% of the intact MS. Examination of the AChE stained sections showed that after injections of 192 IgG saporin into the MS, animals exhibited significantly less AChE staining in MS as compared to sections obtained from control animals. Intraseptal GAT1-SAP preferentially reduced GABAergic neurons as compared to cholinergic neurons in the MS. The results of present study indicate that spatial short-term memory is affected only by electrolytic but not 192 IgG saporin or GAT1-SAP lesions. The behavioral testing showed that 192 IgG saporin treated rats, relative to control rats, had a

significantly lower level in the number of arms entered during the testing session. However, the groups did not differ in the level of alternation behavior. GAT1-SAP lesioned rats showed that the percent alternation scores and the number of arms that the rat entered in the maze were not significantly different from control rats. These findings indicate that deficits observed after septal electrolytic lesions cannot be accounted solely to the loss of cholinergic or GABAergic septohippocampal projections. To determine more definitively whether septohippocampal projection neurons are required for the spatial short-term memory it would be ideal to produce in future combined lesions of the cholinergic and GABA-ergic septohippocampal projection neurons using 192 IgG-saporin and GAT1-SAP.

Keywords: electrolytic and the immunotoxins lesions, short-term memory, rats.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОГО И ИММУНОТОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МЕДИАЛЬНОГО ЯДРА ПРОЗРАЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ НА ПРОСТРАНСТВЕННУЮ КРАТКОСРОЧНУЮ ПАМЯТЬ У КРЫС

Дашниани М.Г., Круашвили Л.Б., Русадзе Х.З., Матарадзе С.В., Беселия Г.В.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

С целью определения значения холинергических и GABA-ергических нейронов медиального ядра прозрачной перегородки (*medial septal nuclei* - MS) в пространственной краткосрочной памяти применялись электролитическое или иммунотоксические (192 IgG сапорин или GAT1-SAP) повреждения MS.

Выявлено, что при электролитическом воздействии поврежденная часть MS составляет, в среднем, 67%. У животных с микроинъекцией 192 IgG сапорина установлено достоверное уменьшение AChE чувствительных нейронов по сравнению с контрольными животными, а у животных с микроинъекцией GAT1-SAP - преимущественное уменьшение количества GABA-ергических нейронов. В ходе поведенческих экспериментах выявлено, что только электролитическое повреждение MS вызывает дефицит пространственной краткосрочной

памяти. При микроинъекции 192 IgG сапорина количество посещения рукавов лабиринта уменьшается, хотя эти изменения не влияют на уровень выполнения теста спонтанного чередования. При микроинъекции иммунотоксина - GAT1-SAP поведенческие показатели не отличаются от контрольных животных.

На основании полученных результатов следует заключить, что дефицит, описанный при электролитическом повреждении MS, не может быть объяснен исключительно потерей холинергических или GABA-ергических нейронов MS. С целью более точного определения роли септогиппокампальных проекционных нейронов в пространственной краткосрочной памяти следует исследовать эффекты комбинированного повреждения холинергических и GABA-ергических нейронов MS.

რეზიუმე

მედიალური სეპტუმის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით დაზიანების ეფექტები სივრცით ხანმოკლე მესსიერებაზე ვირთავებში

მ. დაშნიანი, ლ. ყრუაშვილი, ხ. რუსაძე, ს. მატარაძე, გ. ბესელია

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

სტატიაში შესწავლილია გამჭვირვალე ძვიდის მედიალური ბირთვის (*medial septal nuclei* - MS) ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების მნიშვნელობა სივრცით ხანმოკლე მესსიერებაში MS-ის ელექტროლიზური და იმუნოტოქსინებით (192 IgG საპორინი და GAT1-SAP) დაზიანების მეთოდის გამოყენებით. სივრცით ხანმოკლე მესსიერება ფასდებოდა სივრცითი მორიგეობის ამოცანით. გამოვლინდა, რომ ელექტროლიზური დაზიანების შედეგად დაზიანების მოცულობა ინტაქტური MS-ის საშუალოდ 69%-ს შეადგენს. MS-ში 192 IgG საპორინის მიკროინექცია მკვეთრად ამცირებს AChE შედეგის ინტენსივობას, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, ხოლო GAT1-SAP მიკროინექცია, ქოლინერგულ ნეირონებთან შედარებით, მნიშვნელოვნად ამცირებს GABA-ერგული ნეირონების რაოდენობას. სივრცითი ხანმოკლე მესსიერების დეფიციტი ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა მხოლოდ ელექტროლიზური დაზიანების მქონე ცხოვე-

ლებში. მიუხედავად იმისა, რომ MS-ში 192 IgG საპორინის მიკროინექცია მნიშვნელოვნად ამცირებს ლაბორინტის მკლავებში შესვლათა რაოდენობას, სპონტანური მორიგეობის მანევრებლები არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებზე მიღებული შედეგებისგან. MS-ში GAT1-SAP მიკროინექციის პირობებში მიღებული ქცევითი შედეგები არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებზე მიღებული შედეგებისგან. ამრიგად, დეფიციტი, რომელიც აღწერილია ელექტროლიზური დაზიანების პირობებში არ შეიძლება აიხსნას მხოლოდ ქოლინერგული ან GABA-ერგული სეპტოპიოკამპური საპროექციო ნეირონების დაზიანებით. სივრცით ხანმოკლე მესსიერებაში სეპტოპიოკამპური საპროექციო ნეირონების როლის უფრო მკაფიოდ განსაზღვრისათვის საჭიროა მომავალში იმუნოტოქსინებით (192 IgG საპორინი და GAT1-SAP) ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების თანადროული დაზიანების ეფექტების გამოკვლევა.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕФЕКТОВ КОЖИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Олешко А.Н., Корниенко В.В., Ткаченко Ю.А., Курганская В.А.

Сумский государственный университет, Сумы, Украина

Кожа - самый большой орган человеческого тела. Эпидермис (наружный слой) и дерма (внутренний или глубокий слой) кожи существуют в стационарном равновесии, образуя защитный барьер от неблагоприятных факторов внешней среды, повреждение или разрушение которого приводит к потере влаги, электролитов и белка с поверхности дефекта а также увеличивает вероятность инфицирования раны. В то же время, нормальный (физиологический) процесс заживления ран способен восстанавливать целостность поврежденной ткани и предотвращать нарушение гомеостаза в организме [6]. После возникновения травмы на коже включается тесно организованный каскад сложных биохимических реакций, направ-

ленных на возмещение ущерба [15]. В классической модели заживления ран выделяют три-четыре последовательные фазы, часто перекрывающиеся друг друга: (1) фаза гемостаза (некоторые авторы не выделяют), (2) воспалительная, (3) пролиферативная и (4) ремоделирования [13,15].

Лечение ран с использованием повязок принято с древних времен. Первоначально применение перевязочных материалов было направлено на остановку кровотечения, защиту раны от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и для предотвращения нарушений водно-электролитного баланса [8]. За последнее столетие понимание процесса лечения ран

претерпело значительные изменения. До середины XX века существовало мнение, что раны заживают быстрее в сухом и открытом виде. Традиционные перевязочные материалы, в том числе вата и марля, использовались для поглощения выделений из раны и, таким образом, поддерживали сухость раны и предотвращали инвазии бактерий в рану [17]. Тем не менее, заживление ран происходит более быстро и успешно, когда эпителиальные клетки могут перемещаться беспрепятственно, т.е. когда рана сохраняется влажной, получает адекватную циркуляцию кислорода, с целью облегчения регенерации клеток и тканей, а также защиты от бактериальных инвазий [11]. Как правило, раневая повязка должна способствовать сохранению влаги, обладать хорошей проницаемостью, быть нетоксичной и апиrogenной и способствовать росту и восстановлению кожи, ускорять заживление раны, предотвращать образование рубцов. Если ведение раны с использованием раневой повязки проводится эффективно, инфекция и обезвоживание раны может быть предотвращено, что способствует заживлению ран и снижает вероятность возникновения осложнений [10].

На сегодняшний день многие виды перевязочных средств направлены на различные аспекты процесса заживления ран. Однако, основные требования к раневой повязке заключаются в создании и поддержании влажной среды, защите раны от вторичной инфекции, поглощении раневого экссудата, предотвращении высыхания раны, стимулировании факторов роста, а также эластичность, не антигенность и биосовместимость [9,14].

С целью внедрения нового материала в клинику необходимо проведение экспериментов *in vitro* и *in vivo* для оценки его биологических свойств и эффективности [5,12,16].

После определения физико-химических свойств нового материала, его острой и хронической токсичности и предварительного проведения эксперимента на культурах клеток возможно проведение исследований на животных моделях. Для этого необходимо формирование адекватной модели раневой экспериментальной поверхности для изучения всех аспектов регенерации кожи.

Известно несколько способов моделирования травм на экспериментальных животных: известный способ создания ожоговой раны, который реализуется с помощью бытового электрического паяльника (220 В) мощностью 100 Вт и наносится в межлопаточной области спины лабораторной крысы с полным поражением всей толщи кожи площадью 320 мм² [4]. Недостатками данного способа моделирования ожога являются невозможность создания заданной площади ожоговой раны, продолжительность процедуры нагрева и неконтролируемость глубины ожога.

Известны способы создания ожоговой раны путем воздействия водяным паром в течение 5 секунд на участок кожи поясничной области лабораторной крысы [1], а также создания ожоговой раны в межлопаточной области крыс, который реализуется использованием наполненной кипятком плоскодонной стеклянной колбы с экспозицией 35 секунд [2]. Недостатком вышеназванных способов является использование в качестве нагревателя водяного пара, который обеспечивает прогрев не только кожи, но и скелетной мускулатуры животного и вызывает раннюю гибель животных уже на 2-3 сутки после нанесения травмы при площади повреждения 1,76 см². Кроме того, ожоги, полученные таким образом, сопровождаются развитием влажного некроза кожи, что дополнительно увеличивает тяжесть травмы и не позволяет точно рассчитать глубину и площадь ожоговой раны. Известны способы нанесения ожогов на кожу с использованием лазерной установки, кипящей воды, однако им также присущи недостатки, ограничивающие их применение в эксперименте.

Целью данного исследования явилась разработка экспериментальной модели формирования дефекта кожи различной этиологии с заданными параметрами глубины и площади повреждения с отсутствием системного влияния на организм животного.

Материал и методы. *Установка для нанесения травмы*
Разработана установка для моделирования механической, ожоговой и химической травм кожи у лабораторных животных в условиях эксперимента [3], которая представлена на рис. 1.

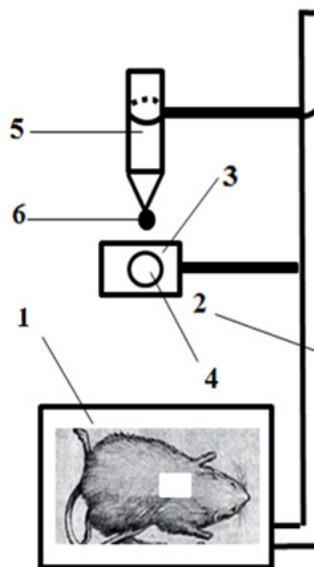


Рис. 1. Установка для нанесения травмы
1 - предметный столик, 2 - штатив, 3 - пластинка дополнительной фиксации, 4 - отверстие пластинки, 5 - бормашина или паяльник, 6 - действующий элемент (медная пластинка, алмазная головка или ватный диск, смоченный в кислоте)

Эксперимент проведен на 18 белых лабораторных крысах самцах полученных из вивария Медицинского института Сумского государственного университета. Животные были разделены на 3 серии в зависимости от типа травмы – ожог, механическая травма и кислотное воздействие. Под наркозом (10% кетамин - 10 мг/кг массы животного) проводили моделирование травмы. Эксперименты проводились согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986) [7], «Общих этических принципов экспериментов на животных», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001) и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Медицинского института Сумского государственного университета (протокол №7/25 от 23.11.2012 г).

Нанесение травмы

I этап – подготовка животного.

Под инъекционным наркозом крысу фиксируют к предметному столику за четыре конечности и бреют на спине в межлопаточной области, формируя квадратный участок площадью 9 см². Дополнительная фиксация нужного участка кожи обеспечивается путем опускания пластинки площадью 20 см² (2x10 см) и массой 0,5 кг, в которой предварительно сформировано отверстие диаметром 1,6 см. Далее, кожу обрабатывают 40% раствором этилового спирта с целью профилактики бактериальной контаминации.

II этап – нанесение дефекта на кожу.

Механическая травма

С целью формирования механической травмы кожи, на нее оказывают воздействие стоматологической алмазной головкой диаметром 1,5 см, которая зафиксирована в приводе стоматологической установки. Скорость движения головки - 5000 оборотов в 1 минуту. Сила, с которой действует алмазная головка на кожу лабораторного животного рассчитывается по формуле: $F=mg=0,5 * 9,8 = 4,9$ Н. Экспозиция действия составляет 2 секунды. [3].

Термическая травма

Для получения термической травмы, на кожу контактно воздействуют жалом паяльника Goot PX-601, который заканчивается металлической пластинкой площадью 1,76 см² (диаметр 1,5 см) и толщиной 0,1 см, разогретой до температуры 250 °С, экспозиция составляет 2 секунды.

Химическая травма

С целью формирования химического ожога, на кожу прикладывают ватно-марлевый диск площадью 1,76 см (диаметр 1,5 см), предварительно смоченный в 10% растворе соляной кислоты. Экспозиция контакта составляет 3 секунды.

Исследование эффективности метода

Эффективность глубины повреждения кожи при моделировании дефектов оценивалась путем гистологического исследования биопсии раны. Через 24 часа после нанесения дефекта проводилась биопсия с поверхности дефекта в его центральных и периферических отделах (5 кусочков из каждой раны). Для изготовления гистологических препаратов кусочки биопсии фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение суток с последующим обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации и заливкой в парафиновые блоки, с которых изготавливали срезы толщиной 7-10 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, препараты изучали с помощью просвечивающего микроскопа «OLYMPUS».

Результаты и их обсуждение. На гистологических препаратах биоптата кожи животных, которым моделировали механическую рану, 24 часа спустя вследствие травмы наблюдается отсутствие эпидермиса; в дерме и подкожно-жировой клетчатке - отек, как следствие роста проницаемости сосудов и рефлекторной реакции на травму (рис. 2). Наблюдается периваскулярный отек и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, местами выявлен стаз эритроцитов, во всех сохранившихся слоях кожи - диффузная смешанная

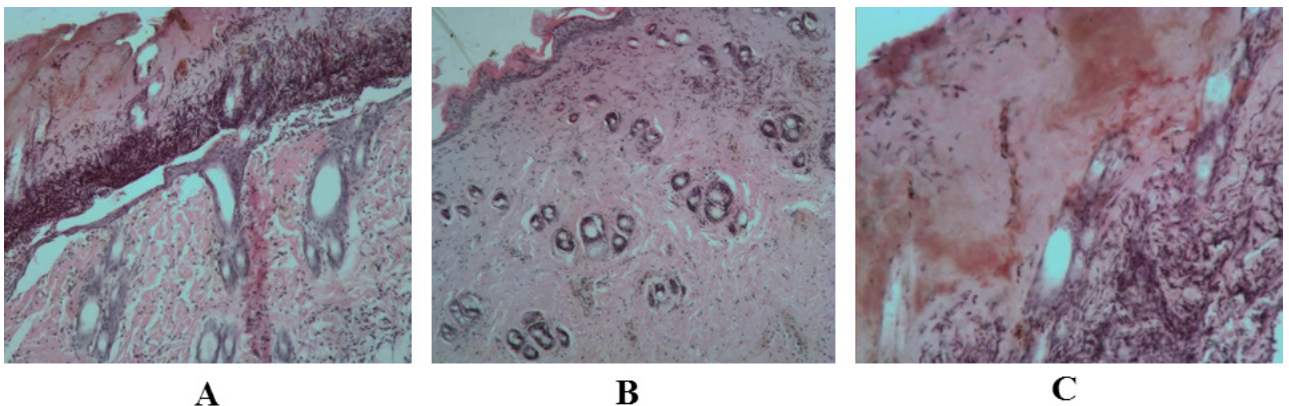


Рис. 2. Участок биопсии с поверхности раны крыс после нанесения (А) - механической травмы, (В) - термического и (С) - химического ожогов. Окраска гематоксилин-эозин. Ув х400

нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация, более выраженная на поверхности дефекта; выявлены также очаги некроза. Волосные луковицы частично сохранены, а погибшие представляют собой бесструктурные массы, интенсивно окрашенные основными красителями (гемаоксилин). Поверхностные мышцы сохраняют структуру и характерную для них окраску, четко видны ядра миосимпластив. Глубина повреждения одинакова на всех препаратах, что позволяет судить о стандартном дефекте.

Гистологические исследования поверхности кожи 24 часа спустя после моделирования термического ожога показали значительное расширение и полнокровие капилляров, а также наличие серозного экссудата в области ожога. Имеющаяся лейкоцитарная инфильтрация и тромбоз кровеносных гемакапилляров, местами кровоизлияния дополнили картину коагуляционного некроза с характерными признаками в виде нарушения структуры и разрушения коллагеновых и эластичных волокон. В глубоких слоях соединительной ткани раневого участка обнаруживались единичные фибриллы без четкой ориентации, утолщенные и гомогенизированные. Глубокий некроз проявлялся и в значительном поражении придатков кожи в виде нарушения их структуры.

Через сутки после нанесения химического ожога на поверхности дефекта визуализируется формирование некротического струпа, функция которого заключается в ограничении распространения кислоты на неповрежденные участки кожи. В глубоких слоях кожи наблюдается выраженная сосудистая реакция в виде полнокровия сосудов среднего и малого калибра, периваскулярного отека и стаза эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла. Кроме того, отмечается выраженный стромальный отек, который является следствием нарушения кровоснабжения пораженного участка. В поверхностных слоях раны наблюдается клеточная инфильтрация преимущественно нейтрофильно-лимфоцитарного характера, которая является более выраженной в периферийных участках дефекта.

Таким образом, гистологическое исследование биоптатов кожи позволяет судить о формировании III степени термического и химического ожогов и глубокой механической травмы у всех экспериментальных животных. При этом глубина повреждения стандартизирована, согласно условиям эксперимента. Все животные после нанесения травмы сохраняют двигательную активность, осложнений не наблюдается, что позволяет изучать процессы регенерации кожи длительное время. Применение фиксирующей пластинки со стандартным отверстием позволило стандартизировать площадь повреждения, что невозможно при применении методов формирования ожога с помощью паяльника и

при воздействии водяного пара. Ограничение зоны повреждения позволило создать локальную травму и избежать системного воздействия экстремального фактора. Контролируемое время и интенсивность воздействия определяют степень нанесения травмы кожи, что особенно важно в процессе изучения механизмов регенерации внешнего покрова в эксперименте. Большинство ранее использовавшихся методик нанесения травмы кожи имеют множество недостатков, которых удалось избежать при применении описанного нами метода.

Выводы:

Предложенный метод позволяет:

- 1) моделировать травму кожи различной этиологии (механическая, термическая, химическая);
- 2) стандартизировать площадь и глубину нанесения экспериментальной травмы кожи;
- 3) избежать повреждения окружающих тканей и снизить процент системных осложнений, что позволяет использовать его в подострых и хронических экспериментах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатова И.П., Паничев А.М., Кокшарова В.П. Структура эндотелиоцитов лимфатических капилляров кожи в условиях коррекции раневого процесса при термическом ожоге. Бюллетень СО РАМН. 2005;1(115): 37-42.
2. Колсанов А.В., Алипов В.В., Лебедев М.С. и др. Способ моделирования термической ожоговой раны кожи у лабораторных животных. Заявка на изобретение №2011110925/14, 24.03.2011.
3. Олешко А.Н., Корниенко В.В., Ткаченко Ю.А., Погорелов М.В. и др. Способ моделирования дозированной травмы кожи с разрушением всех ее слоев в условиях эксперимента на лабораторных животных. Патент Украины №91169. 2014. Бюл. №12.
4. Шин Ф.Е., Стрельников П.И., Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия экспериментальных ожоговых ран. Лазерная медицина 2009; 13: 55-60.
5. Choi Y.S., Lee S.B., Hong S.R., Lee Y.M., Song K.W., Park M.H. Studies on gelatin-based sponges. J Mater Sci-Mater Med 2001;12: 67-73.
6. Chun-Mei D., Lan-Zhen H., Ming Z., Dan Y., Yi Liu C.-M. Deng et al. Biological properties of the chitosan-gelatin sponge wound dressing. Carbohydrate Polymers. 2007; 69; 583-589.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg: 1986; 123: 52.
8. Jayakumar R., Prabakaran M., Sudheesh P. T. et al. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. Biotechnology Advances 2011; 29: 322-337.

9. Lin Y.S., Chen K.S., Run Chu L. Design and evaluation of drug loaded wound dressing having thermo responsive, adhesive, absorptive and easy peeling properties. *Biomaterials*. 2001; 22(22): 2999-3004.
10. Menaker G.M. Wound dressings at the turn of the millennium. *Current Problems in Dermatology*. 2001; 13(2): 86-89.
11. Muzzarelli R., Tarsi R., Filippini O. et al. Antimicrobial properties of N-carboxybutyl chitosan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1990; 34(10): 2019-2023.
12. Newman G.R., Walker M., Hobot J.A., Bowler P. Visualisation of bacterial sequestration and bactericidal activity within hydrating Hydrofiber wound dressings. *Biomaterials* 2006; 27:1129-1139.
13. Olsen J. Tissue Adhesives in Wound Care. *Journal of the American College of Surgeons*. 190; 1: 102.
14. Purna S.K., Babu M. Collagen based dressings – a review. *Burns* 2000; 26(1): 54–62.
15. Stadelmann W. K., Digenis A. G., Tobin G. R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *American journal of surgery*. 1998; 176 (2A Suppl): 26-38.
16. Waring M.J., Parsons D. Physico-chemical characterisation of carboxymethylated spun cellulose fibres. *Biomaterials* 2001; 22(9): 903-912.
17. Ying-Chien Chung, Chih-Yu Chen Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan. *Bioresource Technology*. 2008; 99(8): 2806–2814.

SUMMARY

SKIN DEFECT MODELING IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Oleshko A., Kornienko V., Tkachenko Yu., Kurganskaya V.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

To assess the skin regeneration and explore new medical devices for the treatment of skin defects is necessary to conduct long-term experiments using laboratory animals. Currently, there are many methods for skin trauma modeling but most of them have disadvantages that limit their use.

The purpose of this work - the development of an experimental model of the formation of skin defect of various etiologies with the specified parameters of depth and area of damage to the absence of systemic effects on the animal's body.

We have developed an installation that allows us to form a skin defect of mechanical, thermal and chemical etiology with area from 1.76 cm² to 2.0 cm². The experiment was conducted on 18 male laboratory rats to examine the

effectiveness of current method and control the depth and area of the defect.

As a result of the new methodology, we were able to carry out simulation skin injuries of different etiology on laboratory animals in the short term and reduce the severity of injuries to extend the life span of animals to monitor the repair processes, as well as to standardize the modeling of injuries according to the criteria of area and depth of the defect.

Keywords: Skin defect, skin regeneration, skin trauma modeling.

РЕЗЮМЕ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕФЕКТОВ КОЖИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Олешко А.Н., Корниенко В.В., Ткаченко Ю.А., Курганская В.А.

Сумский государственный университет, Сумы, Украина

Для оценки процессов регенерации кожи и изучения новых средств медицинского назначения для лечения дефектов кожи необходимо проведение длительных экспериментов с использованием лабораторных животных. В настоящее время существует множество методик нанесения ран кожи, однако большинство из них имеют недостатки, которые ограничивают их применение.

Целью данного исследования явилась разработка экспериментальной модели формирования дефекта кожи различной этиологии с заданными параметрами глубины и площади повреждения с отсутствием системного влияния на организм животного.

Разработана установка, позволяющая формировать дефект кожи механической, термической и химической этиологии площадью в пределах от 1,76 см² до 2,0 см². Проведен эксперимент на 18 лабораторных крысах самцах зрелого возраста с целью изучения эффективности метода и контроля глубины и площади дефекта.

В результате применения новой методики выявлена возможность проводить моделирование травм кожи разной этиологии лабораторным животным в короткие сроки и уменьшить тяжесть травмы с целью продления периода жизни животных для наблюдения за ходом репаративных процессов, а также стандартизировать моделирование травм согласно заданным критериям площади и глубины дефекта.

რეზიუმე

კანის დეფექტების მოდელირება ექსპერიმენტულ ცხოველებზე

ა. ოლეშკო, ვ. კორნიენკო, ი. ტაჩენკო,
ვ. კურგანსკაია

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

კანის რეგენერაციის პროცესების შესაფასებლად და მისი დეფექტების სამკურნალოდ სამედიცინო დანიშნულების ახალი საშუალებების შესწავლის მიზნით საჭიროა ხანგრძლივი ექსპერიმენტების ჩატარება ლაბორატორული ცხოველების გამოყენებით. სადღეისოდ არსებობს კანზე ჭრილობის წარმოების მრავალი მეთოდიკა. მათგან უმრავლესობა არასრულყოფილია, რაც ზღუდავს მათ გამოყენებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა ეტიოლოგიის კანის დეფექტის ექსპერიმენტული მოდელის ფორმირება წინასწარ განსაზღვრული სიღ-

რმის და ფართობის პარამეტრებით, ორგანიზმზე სისტემური გავლენის გარეშე.

ავტორების მიერ დამუშავებულია დანადგარი, რომელიც იძლევა მექანიკური, თერმული და ქიმიური ეტიოლოგიის კანის დეფექტის ფორმირების საშუალებას ფართობით 1,76 სმ²-დან 2,0 სმ²-მდე. მეთოდის ეფექტურობის შესწავლის და დეფექტის სიღრმის და ფართობის კონტროლის მიზნით ჩატარებულია ექსპერიმენტი მოწიფულობის ასაკის 18 ლაბორატორულ მამალ ვირთაგავზე.

ახალი მეთოდის გამოყენების პირობებში შესაძლებელია ლაბორატორიულ ცხოველებზე კანის ტრავმის მოდელირება მოკლე ვადებში. ტრავმის სიმძიმის შემცირება, ცხოველების სიცოცხლის გახანგრძლივება რეპარაციის პროცესებზე დაკვირვების ვადების გაზრდის მიზნით.

ავტორების მიერ მოწოდებული მეთოდიკა საშუალებას იძლევა დეფექტის ფართობის და სიღრმის მოცემული პარამეტრების გათვალისწინებით ჩამოყალიბდეს ტრავმის მოდელირების სტანდარტები.

ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS MICROINJECTED INTO DORSAL HIPPOCAMPUS OF RATS IS DUE TO PHARMACOLOGICAL TOLERANCE

Tsiklauri N., Nozadze I., Nebieridze M., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G.

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Pain is an integral phenomenon in the formation and modulation of which a compound nervous mechanisms and chemical substances is involved [13]. It is characterized as a complex experience, dependent not only on the regulation of nociceptive sensory systems, but also on the activation of mechanisms that control emotional processes in limbic brain areas such as the amygdala and the hippocampus [1,7].

For the last several years we carried out extensive investigations on tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgin (metamizol), ketorolac, clodifen and xefocam injected intra-peritoneally (i.p) [17,21], microinjected into the central nucleus of amygdala (CeA) [4,14,15,16], periaqueductal grey (PAG) and the rostral ventromedial (RVM) region of medulla including nucleus raphe [4,9,12,16,18,20], and dorsal hippocampus (DH) [3,19]. Our findings confirm the suggestion that antinoci-

ception and tolerance to NSAIDs are mediated via endogenous opioid system [22,23] by the downstream loop of the PAG-RVM-spinal dorsal horn [2,5,6,8,11,24].

Just recently we have found that repeated microinjection of NSAIDs into the DH of rats for four consecutive days induces antinociceptive tolerance as revealed by a progressively decreasing latency in the tail-flick (TF) and hot plate (HP) tests compared to controls treated with saline into the DH [3,19]. However, the question arises, is it possible that the progressive attenuation of the TF and HP latencies is not due to pharmacological tolerance but to conditioning by repeating testing or hyperalgesia or other nonspecific mechanisms as any mechanical damages to the tail or paw of the rats? Here we report that antinociceptive tolerance is due to strong pharmacological tolerance to these drugs but not to other factors.

Materials and methods. *Animals.* The experiments were carried out on male Wistar rats, 200-250 g in body weight, bred at Beritashvili Center for Experimental Biomedicine. Guidelines of the International Association for the Study of Pain regarding animal experimentation were followed throughout [25].

Surgery. Under anesthesia with ketamine (6 mg/kg, i.p. "Farmak", Ukraine), a 12 mm-long stainless steel guide cannula (Small Parts, Inc, USA) was stereotaxically implanted into the DH bilaterally (AP:-4.3; L:±2.5; H:2.8) according to the coordinates by the atlas of Paxinos and Watson [10]. Guides were anchored to the cranium by dental cement. Thereafter, the rats were handled every day for 3 days for 15 min. During this time, the stylet was removed and 14 mm-long stainless steel microinjection cannula was inserted into the guide cannula to reach the DH, but no drug was injected. This helped to habituate the rats to the injection procedure and to reduce artifacts arising from mechanical manipulation during the test days. Five days after surgery a microinjection cannula, attached to a 50- μ l Hamilton syringe (Hamilton, Inc, USA), was introduced through the guide cannula, and the drug was microinjected while the rat was gently restrained.

Drugs. Clodifen (diclofenac sodium, 75 μ g/0.5 μ l, Rotex-Medica, Germany), ketorolac (ketorolac tromethamine, 90 μ g/0.5 μ l, Zee Drugs, India) or xefocam (lornoxicam, 12 μ g/0.5 μ l, Nycomed, Austria) were injected through the microinjection cannula. Saline was injected in the same volume (0.5 μ l, GalichPharm, Ukraine) and manner in a separate group of rats for controls. Solutions were microinjected in about 15-20 seconds.

Behavioral testing. Twenty minutes post microinjection, i.e. 10-min before the peak of the drugs' effect is normally reached, and animals were tested for antinociception using the TF and HP tests. For the TF test, the distal part of the tail was stimulated with a light beam and the latency measured until the tail was reflexively flicked away from the beam (IITC #33, IITC Life Science, Inc., Woodland Hills, CA, USA). For the HP test, the rat was placed on a 55°C hot plate and the latency to the first hindpaw licking or jumping was measured (IITC #39). The cut-off time was 20 s for both TF and HP latencies. Each rat was tested with both TF and HP in the same session. A similar procedure was followed for the repeated microinjection of clodifen, ketorolac, xefocam or saline for four consecutive days.

We tested rats for the first, fourth and seventh days of the study while microinjection of drugs and saline were continued in the second, third, and fourth days. On the fifth and sixth days, rats were not tested to avoid any conditioning or habituation. On the last seventh experimental day the

NSAIDs and saline were again microinjected into DH and then tested for the TF and HP latencies. The number of animals per groups was four.

Histology. At the end of each set of experiments, the microinjection sites were marked with 2 μ l of saturated solution of Pontamine Sky Blue (Sigma Chemical, Co.) and the animal was euthanized with an overdose of ester. After fixation by immersion in 10% formalin, the brain was sectioned and counterstained with Cresyl Violet. The microinjection sites were histologically verified and plotted according to Paxinos and Watson (1997) stereotaxic atlas coordinates [10].

All data are presented as mean±S.E.M. Analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Tukey-Kramer multiple comparison test were used for statistical comparisons between treated and saline groups. The statistical software utilized was InStat 3.05 (GraphPad Software, USA). Statistical significance between vehicle control and treated groups was acknowledged if $p < 0.05$.

Results and their discussion. We found that on the first day microinjection of NSAIDs into the DH produced antinociception as revealed by a latency increase in the TF and HP compared to the baseline control of intact rats and a control group with saline microinjected into the same site as well. A comparison between all groups revealed significant difference (ANOVA: $F(11,36)=50.656$; $p < 0.0001$). The TF latency significantly increased for ketorolac ($t=13.537$, $p < 0.001$), clodifen ($t=13.085$, $p < 0.001$), and xefocam ($t=18.665$, $p < 0.001$), respectively (Fig. 1). Subsequent NSAIDs microinjections, without testing on the second and third days, caused progressively less antinociception, i.e. developed tolerance, so by day 4 there was no effect for ketorolac ($t=0.8647$, $p > 0.05$), clodifen ($t=0.2162$, $p > 0.05$), and some less effect of tolerance for xefocam ($t=5.992$, $p < 0.01$). After two days resting, by day 7 antinociception was almost completely restored for all the three drugs, for ketorolac ($t=8.376$, $p < 0.001$), clodifen ($t=7.775$, $p < 0.001$), and xefocam ($t=17.719$, $p < 0.001$), respectively (Fig. 1).

We observed almost similar significant differences in the HP latencies for all groups (ANOVA: $F(11,36)=59.95$; $p < 0.0001$). The HP latency was significantly increased for ketorolac ($t=17.011$, $p < 0.001$), clodifen ($t=10.533$, $p < 0.001$), and xefocam ($t=20.978$, $p < 0.001$), respectively (Fig. 2). Subsequent microinjections of NSAIDs, revealed a development of tolerance on the 4th day for ketorolac ($t=2.363$, $p > 0.05$), clodifen ($t=0.8056$, $p > 0.05$), and xefocam ($t=4.149$, $p < 0.01$). However by the day 7 antinociception was almost restored for ketorolac ($t=8.687$, $p < 0.001$), absolutely restored for xefocam ($t=17.803$, $p < 0.001$), and showed a trend effect of restoration for clodifen ($t=4.632$, $p < 0.001$) (Fig. 2).

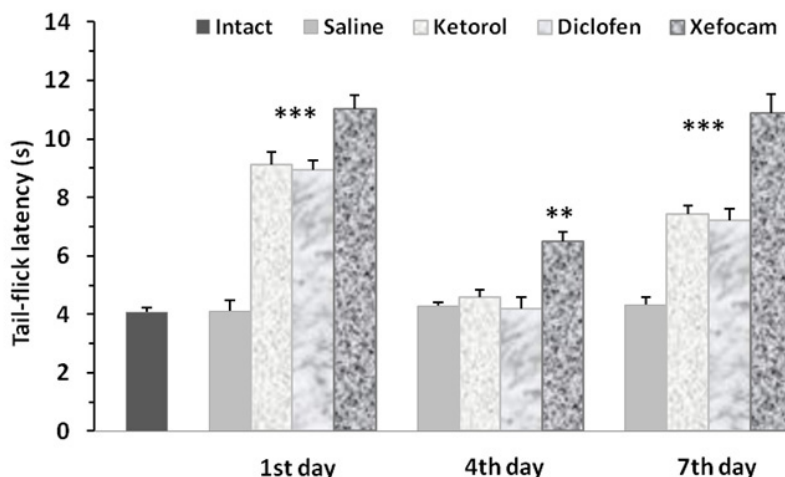


Fig. 1. Microinjections of NSAIDs into the DH for 4 consecutive days result in a progressive decrease in TF latencies as compared to vehicle saline control. On the 7th day antinociceptive effects of NSAIDs was almost completely restored. Here intact group of rats means the total mean of all experimental and control groups value before start experiments (N=16). The number of rats in the saline and all treated groups for ketorolac, clodifen and xefocam is N=4, respectively. *- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$, ***- $p < 0.001$

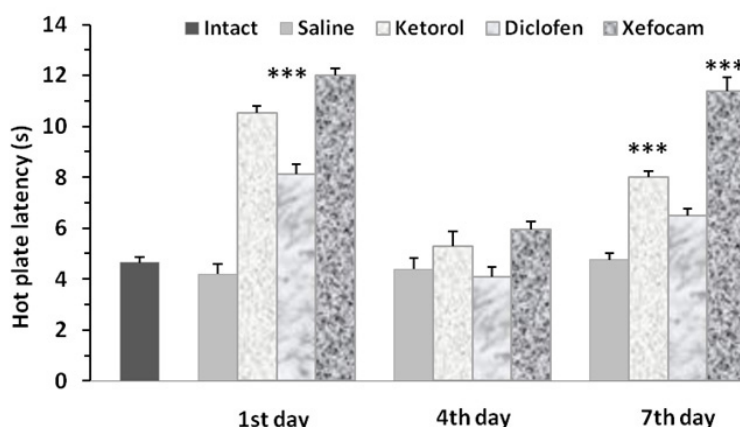


Fig. 2. Microinjections of NSAIDs into the DH for 4 consecutive days result in a progressive decrease in HP latencies as compared to vehicle saline control. On the 7th day antinociceptive effects of NSAIDs was almost completely restored. Here intact group of rats means the total mean of all experimental and control groups value before start experiments (N=16). The number of rats in the saline and all treated groups for ketorolac, clodifen, and xefocam is N=4, respectively. *- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$, ***- $p < 0.001$

The present results, thus, demonstrate that microinjections of the NSAIDs, ketorolac, clodifen, and xefocam, into the DH induce antinociception tolerance as revealed by a progressive decrease of the latency in the TF and HP latencies compared to saline controls into the DH. Repeated microinjections of these NSAIDs on the second, third and fourth days, but without testing of the TF and HP latencies on the 2nd and 3rd days, resulted in a progressive decrease in antinociceptive effectiveness, i.e. induced complete tolerance on the 4th experimental day. The fact that we did not test the TF and HP latencies on the 2nd and 3rd days strongly support our suggestion that progressive decrease in the TF and HP latencies is completely due to pharmacological tolerance but not to any conditioning/habituation effects or hyperalgesia. A detailed examination of the animals did not revealed any damages of the tail or paws, which excludes

the participation of mechanical factors or other nonspecific mechanisms in the development of tolerance.

Overall, our presented data and previous evidence [12-16] definitively confirm the phenomenon of tolerance to NSAIDs that is mediated via endogenous opioid and descending pain control system [2,5,6,8,11,22-24].

REFERENCES

1. Craig K.D. Emotions and psychobiology. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. Wall and Mellzack's Textbook of Pain, 5th ed. London: Elsevier; 2006: 231-240.
2. Fields H.L, Basbaum A.I, Heinricher M.M. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. Wall and Mellzack's Textbook of

- Pain, 5th ed. London: Elsevier; 2006: 125-143.
3. Gurtskaia G., Tsiklauri N., Nozadze I., Nebieridze M., Tsagareli M.G. Antinociceptive tolerance effects of NSAIDs microinjected into dorsal hippocampus. *BMC Pharmacol. & Toxicol.* 2014; 15: Article 10.
 4. Gurtskaia G., Tsiklauri N., Nozadze I., Tsagareli M.G. An overview of antinociceptive tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annu. Res. & Review Biol.* 2014; 4(12): 1887-1901.
 5. Heinricher M.M, Ingram S.L. The brainstem and nociceptive modulation. In: Basbaum AI, Bushnell M.C., eds. *Science of Pain.* San Diego: Elsevier; 2009: 593-626.
 6. Heinricher M.M., Tavares I., Leith J.L., Lumb B.M. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res. Rev.* 2009; 60: 214-225.
 7. Keay K., Bandler R. Emotional and behavioral significance of the pain signal and the role of the midbrain periaqueductal gray (PAG). In: Basbaum AI, Bushnell MC, eds. *Science of Pain.* San Diego: Elsevier; 2009:627-634.
 8. Morgan M.M., Kelsey L., Whittier A., Deborah M., Hegarty A., Aicher S.A. Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain.* 2008; 140(2): 376-386.
 9. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G. Opioid sensitivity of nucleus raphe magnus after analgesia by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Georgian Med. News* 2011; 1(190): 50-55.
 10. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* San Diego: Academic Press: 1997.
 11. Ren K., Dubner R. Descending control mechanisms. In: Basbaum AI, Bushnell MC, eds. *Science of Pain.* San Diego: Elsevier; 2009: 593-626.
 12. Tsagareli M.G., Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G. Tolerance to non-opioid analgesics is opioid sensitive in the nucleus raphe magnus. *Front. Neurosci.* 2011; 5: article 92.
 13. Tsagareli M.G., Tsiklauri N. Behavioral Study of 'Non-Opioid Tolerance'. New York: Nova Biomedical Publishers, Inc.; 2012: 107.
 14. Tsagareli M.G., Tsiklauri N.D., Gurtskaia G.P., Nozadze I.R., Kandelaki R.A., Abzianidze E.V. Tolerance effects induced by NSAID microinjections into the central nucleus of the amygdala in rats. *Neurophysiology* 2009; 41(6): 404-408.
 15. Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Nozadze I., Abzianidze E. The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs. *Health.* 2010; 2(1): 64-68.
 16. Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G. Tolerance effects of NSAIDs microinjected into central amygdala, periaqueductal grey, and nucleus raphe: possible cellular mechanism. *Neural Regen. Res.* 2012; 7(13): 1029-1039.
 17. Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. Study of non-opioid analgesic tolerance in young and adult rats. *Georgian Med. News* 2008; 5(158): 40-44.
 18. Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G. Tolerance induced by non-opioid analgesic

microinjections into rat's periaqueductal gray and nucleus raphe. *Georgian Med. News* 2010; 3(180): 47-55.

19. Tsiklauri N., Gurtskaia G., Nozadze I., Tsagareli M.G. Is hippocampus susceptible to antinociceptive tolerance to NSAIDs like the periaqueductal grey? *Pain Res. & Treatment* 2014.

20. Tsiklauri N.D., Nozadze I.R., Gurtskaia G.P., Tsagareli M.G. Opioid sensitivity of analgesia induced by microinjections of nonsteroidal anti-inflammatory drugs into the nucleus raphe magnus. *Neurophysiology* 2011; 43(3): 213-216.

21. Tsiklauri N., Viatchenko-Karpinski V., Voitenko N., Tsagareli M.G. Non-opioid tolerance in juvenile and adult rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 629 (1-3): 68-72.

22. Tortorici V., Aponte Y., Acevedo H., Nogueira L., Vanegas H. Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats. *Eur. J. Neurosci.* 2009; 29(6): 1188-1196.

23. Vanegas H., Vazquez E., Tortorici V. NSAIDs, opioids, cannabinoids and the control of pain by the central nervous system. *Pharmaceuticals.* 2010; 3:1335-1347.

24. Wessendorf M.W., Vaughan C.W., Vanegas H. Rethinking the PAG and RVM: supraspinal modulation of nociception by opioids and nonopioids. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO, eds. *Proc. 11th World Congress Pain.* Seattle: IASP Press; 2006: 311-320.

25. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain.* 1983; 16(2): 109-110.

SUMMARY

ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS MICROINJECTED INTO DORSAL HIPPOCAMPUS OF RATS IS DUE TO PHARMACOLOGICAL TOLERANCE

Tsiklauri N., Nozadze I., Nebieridze M., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G.

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Pain is characterized as a complex experience, dependent not only on the regulation of nociceptive sensory systems, but also on the activation of mechanisms that control emotional processes in limbic brain areas such as the amygdala and the hippocampus. We have recently found that repeated microinjection of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) into the dorsal hippocampus of rats for four consecutive days induces antinociceptive tolerance as revealed by a progressive decrease of the latency in the tail-flick and hot plate tests compared to controls treated with saline into the dorsal hippocampus.

Here we found that on the first day microinjection of NSAIDs, ketorolac, clodifen and xefocam into the DH

produced antinociception as revealed by a latency increase in the TF and HP compared to the baseline control of intact rats and a control group with saline microinjected into the same site as well. Subsequent NSAIDs microinjections, without testing on the second and third days, caused progressively less antinociception, i.e. developed tolerance. After two days resting, by day 7 antinociception was almost completely restored for all the three drugs.

Thus we demonstrated that this antinociceptive tolerance is due to pharmacological tolerance to these drugs and not to conditioning by repeating testing or hyperalgesia or other nonspecific mechanisms.

Keywords: antinociception, hot plate test, non-opioid tolerance, tail-flick test.

РЕЗЮМЕ

АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К НЕСТЕРОИДНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ, МИКРОИНЪЕКЦИРОВАННЫМ В ДОРСАЛЬНЫЙ ГИППОКАМП КРЫС, ОБУСЛОВЛЕНА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ

Циклаური Н.Д., Нозадзе И.Р., Небнеридзе М.И., Гурцкая Г.П., Абзиандзе Е.В., Цагарели М.Г.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Боль характеризуется как сложное восприятие, зависящее не только от регуляции ноцицептивных сенсорных систем, но также и от активации механизмов, которые контролируют эмоциональные процессы в таких структурах лимбической области головного мозга, как миндалевидное тело и гиппокамп. Авторами выявлено, что повторные (в течение четырех дней) микроинъекции нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в дорсальном гиппокампе крыс вызывали антиноцицептивную толерантность, которая проявлялась в прогрессирующем снижении латентности в тестах поджата хвоста (ПХ) и горячей пластины (ГП) в сравнении с контрольной группой.

В результате проведенного исследования обнаружено, что на первый день эксперимента микроинъекции НПВС в дорсальном гиппокампе вызвали антиноцицепцию, судя по значительному увеличению латентностей ПХ и ГП в сравнении с контрольной группой крыс. Однако, повторные микроинъекции кеторолака, клонидина и ксефокама без тестирования на второй и третий дни эксперимента показали прогрессивное уменьшение антиноцицепции, т.е. развитие толерантности. После двухдневного отдыха животных, на седьмой день эксперимента, антиноцицепция почти полностью

была восстановлена для всех трёх препаратов. Таким образом, полученные результаты выявили, что данная антиноцицептивная толерантность обусловлена фармакологической толерантностью к этим препаратам, а не процессом кондиционирования, гипералгезией или другими неспецифическими механизмами.

რეზიუმე

ანტინოციცეპტური ტოლერანტობა დორსალურ ჰიპოკამპში მიკროინექცირებულ არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების მიმართ განპირობებულია ფარმაკოლოგიური ტოლერანტობით

ნ. წიკლაური, ი. ნოზადე, მ. ნებნიერიძე, გ. ლურწკაია, ე. აბზიანძე, მ. ცაგარელი

ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ტკივილი ხასიათდება როგორც რთული აღქმა, რომელიც დამოკიდებულია არა მხოლოდ ნოციცეპტურ სენსორულ სისტემაზე, არამედ ისეთი მექანიზმების გააქტივებაზე, რომლებიც აკონტროლებენ ემოციურ პროცესებს თავის ტვინის ლიმბური სტრუქტურებში (ნუშისებრი კომპლექსი, ჰიპოკამპი). ავტორთა მიერ აღრიცხულ კვლევებში დადგენილია, რომ ვირთაგვების დორსალურ ჰიპოკამპში ოთხი დღის განმავლობაში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების (ასასპ) მიკროინექციები იწვევდა ანტინოციცეპტურ ტოლერანტობას. ეს ეფექტი გამოიხატებოდა კუდის მოქნევისა და ცხელი ფირფიტის ტესტებში, ფარული პერიოდის პროგრესულ დაქვეითებაში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

წარმოდგენილ ნაშრომში ნახვენებია, რომ ექსპერიმენტის პირველ დღეს ასასპ-ის (კეტოროლაკის, კლოდიფენისა და ქსეფოკამის) მიკროინექციები იწვევენ სარწმუნოდ გამოხატულ ანტინოციცეპციას კუდის მოქნევისა და ცხელი ფირფიტის ტესტებში აღრიცხული ფარული პერიოდის ზრდის მიხედვით. განმეორებითმა მიკროინექციებმა შემდგომ დღეებში გამოიწვია ლატენცობის პროგრესული დაქვეითება, ანუ ტოლერანტობის განვითარება ცდების მეოთხე დღეს. ორდღიანი შესვენების შემდეგ ვირთაგვებმა გამოავლინეს ანტინოციცეპციის უნარის თითქმის სრული აღდგენა ექსპერიმენტის მეშვიდე დღეს.

მიღებული შედეგები ადასტურებს, რომ აღნიშნული ანტინოციცეპტური ტოლერანტობა განპირობებულია ფარმაკოლოგიური ტოლერანტობით ამ პრეპარატების მიმართ, და არა მაკონდიციონირებელი პროცესით, ჰიპერალგეზიით ან სხვა არასპეციფიკური მექანიზმით.