GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 2 (251) Февраль 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии

საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (251) 2016

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 ВИНИТИ 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 ВИНИТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
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), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD
Lauri Managadze - Head of Editorial board
Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, 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. Корректура авторам не высылается, 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 საყურადღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ 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. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შეღებვის 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 ფჩხილებში 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:

Абатов Н.Т., Бадыров Р.М., Абатова А.Н., Асамиданов Е.М., Каукенов Б.Н.
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
ГРЫЖ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ (ОБЗОР).....7

Щербина Н.А., Выговская Л.А., Капустник Н.В.
ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ И РОЛЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ 12

Lagvilava G., Gvenetadze Z., Gibradze E., Danelia T., Gvenetadze G.
INTRA-ARTERIAL INFUSIONS AND DOPLEROGRAPIC CONTROL FOR COMPLEX TREATMENT
OF UPPER AND MIDDLE FACIAL ZONES, CONCOMITANT
WITH TRAUMATIC CRANIOCEREBRAL INJURIES 16

Бездетко П.А., Мартынюк Д.И.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОЙ КОМПЛЕКСНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ
СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ 21

Rybalov O., Yatsenko P., Moskalenko P., Yatsenko O., Lakhtin Yu.
THE EFFECTIVENESS OF PHYSICAL FACTORS IN THE TREATMENT
OF COMPRESSION-DISLOCATION DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT.....26

Zhunussov Y.
CLINICAL AND PHARMACEUTICAL ASPECTS OF USE OF THE ANTITHROMBOTIC DRUGS
FOR THE PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE (REVIEW) 32

Zhunussov Y., Taizhanova D., Abdullabekova R., Bitz U., Visternichan O.
OPTIMUM APPLICATION OF MODERN ANTITHROMBOTIC DRUGS AMONG PATIENTS
WITH THE ACUTE CORONARY SYNDROME WITH THE RISK
OF STRICTURE FORMATION OF CORONARY ARTERIES 40

Omelchuk S., Lymar L.
GENDER AND PROFESSIONAL FACTORS OF MEDICAL STUDENTS'
PSYCHOLOGICAL READINESS FOR PERFORMING PROFESSIONAL DUTIES 45

Нургалиева Р.Е., Аманжолкызы А., Калдыбаева А.Т., Досимов А.Ж., Станкевичус Э.
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В КАЗАХСТАНЕ (НА ПРИМЕРЕ Г. АКТОБЕ) 50

Maximov G., Chokoeva A., Philipov S., Cardoso J., Ivanov G., Wollina U., Tchernev G.
NEVUS FLAMMEUS ASSOCIATED WITH DYSPLASTIC NEVI AND LICHEN SCLEROSUS:
THE FIRST REPORT IN THE MEDICAL LITERATURE.....58

Каминский Р.Ф., Примаченко В.И., Сокуренко Л.М., Чайковский Ю.Б.
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХЛОРИДА РТУТИ НА МИОКАРД В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 64

Koshoridze N., Kuchukashvili Z., Menabde K., Lekiashvili Sh., Koshoridze M.
ALTERATIONS IN BRAIN CREATINE CONCENTRATIONS
UNDER LONG-TERM SOCIAL ISOLATION (EXPERIMENTAL STUDY).....70

Корсак А.В., Чайковский Ю.Б., Сокуренко Л.М., Лиходиевский В.В., Неверовский А.В.
РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОТОНЕЙРОНОВ ДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА
ТРАВМИРОВАННОГО СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ВЫСОКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА 77

Gamkrelidze N., SanikidzeT., Pavliashvili N., Petriashvili T.,Topuridze M.
CHANGES OF LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE ENZYMES
DURING CRUSH-SYNDROME MODELLING 84

-

НАУКА

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ (ОБЗОР)

Абатов Н.Т., Бадыров Р.М., Абатова А.Н., Асамиданов Е.М., Каукенов Б.Н.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Выбор способа оперативного лечения больных грыжами передней брюшной стенки по сей день остается дискутабельной и нерешенной проблемой [2,4,7,9]. Несмотря на внедрение современных синтетических протезирующих материалов и усовершенствование аутопластических способов хирургической коррекции, в сложных клинических ситуациях рецидивы грыж живота достигают 5-24% [3,5,10].

Применяемые в настоящее время и ставшие «золотым стандартом» в герниопластике синтетические материалы политетрафторэтилен (PTFE, тефлон), полиэстер (дакрон, мерсилен) и полипропилен (пролен, марлекс, сурджипро, атриум, трелекс, линтекс) обладают должной прочностью, коммерчески оправданы, не канцерогенны [14] и не вызывают аллергической реакции. Однако остается ряд проблем, связанных с имплантацией синтетического материала в организм больного, а именно: реакция отторжения инородного тела с образованием инфильтратов, сером, слабая сопротивляемость инфекции, невозможность интраперитонеального применения ввиду массивного спаечного процесса в брюшной полости с риском развития эрозий стенок полых органов [6,8,12,26].

Поиск альтернативных материалов, которые позволят минимизировать риск развития осложнений, не снижая функциональности передней брюшной стенки, и как следствие, улучшая качество жизни пациента после операции, выявил эффективность использования имплантатов биологического происхождения для герниопластики.

Биологические имплантаты, состоящие из внеклеточного коллагенового матрикса, получают из донорского материала человека (аллографт) или животного (ксенографт свиной, бычий). Способность данных материалов стимулировать процессы неоваскуляризации и регенерации, а также встраиваться в цепь физиологического метаболизма, предопределяет сбалансированность репаративных процессов без выраженных явлений воспалительных реакций, исключая при этом развитие иммунологического отторжения [29], что теоретически имеет преимущество перед синтетическими протезами в реконструкции передней брюшной стенки.

На сегодняшний день существуют различные биологические материалы, отличающиеся по первичному сырью, из которого получен имплантат, способам обработки – процессы децеллюляризации и стерилизации и номинальным размерам.

AlloDerm (компании Life Cell. Corp., Woodlands, США) – бесклеточный дермальный матрикс, разработанный из человеческого аллогенного трансплантата кожи.

Изучению биоимплантата AlloDerm в качестве материала для герниопластики посвящено множество исследований и публикаций – 984 случая в 23 исследованиях [25].

В сравнительном клиническом исследовании Gupta A. et al. [19] изучалось применение биоимплантата AlloDerm и биоактивной сетки Surgisis (компании Cook Medical) для пластики вентральных грыж. За период трехлетнего исследования под наблюдением находились 74 пациента: 41 пациенту выполнена операция с использованием биоактивной сетки Surgisis, 33 пациентам – с применением материала AlloDerm. Анализ полученных данных показал, что послеоперационный диастаз и рецидив грыжи возникли в 24,2% случаев в группе пациентов, где для герниопластики применялся биоимплантат AlloDerm. С другой стороны, формирование инфильтратов и сером, выраженные послеоперационные боли часто возникали при использовании сетки Surgisis.

В исследовании, проведенном Ko J. et al. [22], сравниваются результаты герниопластики послеоперационных вентральных грыж после применения биоимплантата AlloDerm (n=26) и синтетического полипропиленового протеза (n=28) как в условиях бактериального обсеменения, так и в условно чистых случаях. Результаты показали, что после использования AlloDerm в качестве пластического материала, почти в половине случаев отмечался рецидив заболевания – 46%, что потребовало повторного оперативного вмешательства, в то время как применение полипропиленовой сетки сопровождалось значительно меньшим числом рецидивов – 11%. Выборочный анализ только неинфицированных случаев продемонстрировал частоту рецидивов в 61% и 11% случаях после применения биоимпланта AlloDerm и полипропиленового эндопротеза соответственно.

Sailes F. et al. [27] описывают данные 10-летнего опыта применения синтетических и биологических материалов для пластики грыж передней брюшной стенки.

Из 545 пациентов, прооперированных за этот период, у 100 больных был применен биоимплантат AlloDerm в качестве пластического материала для герниопластики. Результаты исследования показали, что случаи рецидива заболевания остаются на довольно высоком уровне с частотой встречаемости, в среднем, 1 рецидив на 5 случаев (19%).

С целью изучения поведения биоимплантата AlloDerm в инфицированных случаях грыжесечения проведено множество исследований на гетерогенных группах пациентов, где пластика грыжевого дефекта передней брюшной стенки осуществлялась в условиях бактериального обсеменения. Одно из наиболее крупных исследований проведено Lin et al. [25]. Под наблюдением находились 144 пациента, 43% из них – случаи с различной степенью инфицированности. За отчетный период послеоперационного наблюдения в течение 23 недель рецидив заболевания составил 27,1%. В других менее масштабных исследованиях этот показатель варьировал в пределах от 0% до 73% [15,23,28].

Таким образом, исходя из приведенных литературных данных, биоимплантат AlloDerm используется в широком диапазоне клинических ситуаций для реконструкции передней брюшной стенки. В условиях гетерогенности популяции пациентов и ограниченной интерпретации данных были выявлены вопросы, касающиеся высоких показателей рецидивов грыж при использовании бесклеточного дермального матрикса, достигающих до 50% в ряде представленных исследований. Авторы пришли к выводу, что высококачественные данные, полученные из исследований I, II и III уровня, нуждаются в определении показаний для применения биоимплантата AlloDerm и оптимальных хирургических методов для максимизации результатов в реконструкции брюшной стенки.

Несмотря на то, что изучены ключевые вопросы применения данного имплантата в клинической практике, проспективные рандомизированные контролируемые исследования отсутствуют. Более того, широкое распространение биологических имплантатов на основе донорских тканей сдерживается проблемами ограниченного количества их забора, решением юридических вопросов и развития в ряде случаев клинических случаев иммунологического отторжения данных материалов.

Permacol Biological Implant (компания Covidien, Mansfield, США) – пластический материал на основе свиного ацеллюлярного кожного коллагена.

Анализ литературных данных выявил множество работ, посвященных изучению биоимплантата Permacol, его применению для реконструкции передней брюшной стенки, в том числе для герниопластики закрытия свищевых ходов.

Hsu P.W. et al. [21] провели исследование с применением биоимплантата Permacol для реконструкции передней брюшной стенки на 28 пациентах. Все случаи грыженосительства были неосложненными, без инфицирования. За период послеоперационного наблюдения (18 месяцев) частота рецидивов фиксирована в 10,7% случаев.

Другая группа исследователей во главе с Connolly P.T. et al. [16] описывают опыт применения данного биоимплантата в реконструктивной хирургии кишечных свищей, ассоциированных с лапаростомией. Проведено исследование на 61 пациенте с вышеописанной патологией, из них в 12 случаях применялся свиной ацеллюлярный дермальный коллаген Permacol. По результатам исследования выявлен высокий процент осложнений (41,7%) в виде рецидива свища и грыжи. Авторы пришли к мнению, что свиной дермальный коллаген Permacol следует применять с большой осторожностью в случаях, когда реконструкция передней брюшной стенки требует одномоментной пластики грыжи и закрытия свищевого хода.

Описаны случаи успешной пластики грыж передней брюшной стенки в условиях бактериального обсеменения. Armellino et al. [13] опысывают 6 случаев пластики осложненной послеоперационной грыжи с использованием Permacol. В одном случае у женщины наблюдалась послеоперационная грыжа на фоне тонкокишечно-влагалищного свища. В трех случаях представлены тяжелые раневые инфекции, осложнившие послеоперационный период после пластики с использованием полипропиленовой сетки. Ни у одного из пациентов послеоперационных или связанных с трансплантатом осложнений не наблюдалось. За период последующего двухлетнего наблюдения рецидивы не отмечались.

Для оценки отдаленных результатов применения биоимплантата Permacol в США было проведено ретроспективное исследование, включающее период 5-летнего послеоперационного наблюдения за 65 пациентами с высоким риском развития инфекционных осложнений после герниопластики [11]. Из 65 проведенных операций количество чистых, условно чистых, инфицированных и сильно «загрязненных» случаев составляло 49%, 32%, 12% и 6%, соответственно. Анализ полученных результатов показал, что в первые 30 дней после операции у 19 (29,2%) пациентов наблюдались такие осложнения как несостоятельность линии швов между имплантатом и передней брюшной стенкой (n=2), нагноение раны (n=13) и формирование серомы (n=4). После пятилетнего периода наблюдения у 59 из 65 пациентов отмечалось воспаление с последующим инфицированием места имплантации Permacol, в результате чего в 25% случаях потребовалось удаление данного имплантата для ликвидации раневой инфек-

ции. Случаи рецидива грыж, требующие повторного оперативного вмешательства, остались на высоком – до 80% уровне.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что применение материала Permacol у пациентов с высоким риском послеоперационных инфекционных осложнений приводит к высокому числу рецидивов (50-88%) в зависимости от метода расположения и фиксации имплантата, в то время как общее количество случаев раневой инфекции достигло 37%. Использование Permacol в приведенной клинической ситуации далеко от идеальных результатов и общая картина может показаться неудовлетворительной, однако для отдельных пациентов в конкретном клиническом случае выбор данного метода может оказаться полезным.

Surgisis (компания Cook Medical, США) – биологический имплантат, полученный путем обработки свиной подслизистой тонкой кишки.

Пилотное исследование, описанное Franklin M. et al. [18] показало высокую эффективность применения Surgisis – ни одного рецидива (0%) в 19 случаях пластики послеоперационных вентральных грыж за двадцатимесячный период наблюдения. Позже, в 2008 году, той же группой исследователей проведен анализ оперативного лечения 116 пациентов с грыжами передней брюшной стенки различной локализации: послеоперационные, паховые, пупочные. Все случаи грыженосительства были инфицированы либо потенциально обсеменены. По результатам послеоперационного наблюдения в течение 20 месяцев рецидивы отмечались в 5,3% случаях [17].

Группа исследователей во главе с Ueno et al. [30] провела когортное исследование по изучению применения биоимплантата Surgisis на 20 пациентах, которые подверглись герниопластике в условиях бактериального инфицирования. Средний срок послеоперационного наблюдения составлял 16 месяцев, за которые было зафиксировано 6 (30%) случаев рецидивов заболевания. Helton et al. [20] в своем докладе по применению Surgisis приводят данные 53 пролеченных пациентов с вентральными грыжами в условиях потенциального «загрязнения» («чистые» – 41,5%, потенциально обсемененные – 24,5%, «загрязненные» – 34%). Общая частота рецидивов составила 9 (17%) случаев. Существенное влияние на риск развития рецидива оказало состояние послеоперационной раны, что сказалось на конечных результатах исследований: при инфицированных ранах частота рецидивов достигала 39%, в то время как при «чистых» ранах процент рецидива не превышал 5%.

Упомянутое выше сравнительное исследование Gupta et al. [19] показало недостаточную резистентность к инфекционному агенту биоимплантата Surgisis с высоким риском развития послеоперационных инфекционных осложнений, что проявилось в виде формирования инфильтратов и сером и послеоперационных болях в месте имплантации.

Veritas Collagen Matrix (компания Synovis Life Technologies, США) – имплантируемый хирургический пластырь, состоящий из бычьего перикарда.

По данным литературы определено только одно ретроспективное исследование, проведенное Limpert et al. [24] по оценке эффективности бимоимплантата Veritas в качестве материала для герниопластики. У 26 пациентов, прооперированных по поводу первичных или рецидивирующих грыж передней брюшной стенки, частота рецидива в период шестимесячного наблюдения составила 19%. Однако отмечается недостаточность научных доказательств клинической эффективности Veritas Collagen Matrix для использования в качестве имплантатов для хирургического восстановления дефектов мягких тканей.

Данных по клиническому применению таких биоимплантатов животного происхождения как Allomax, FlexHD, FortaGen, Peri-Guard, SurgiMend и Tutopatch не имеется, кроме единичных случаев использования этих материалов в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки.

Исходя из вышеизложенного, следует сделать вывод о том, что в течение последних 10-15 лет были разработаны и внедрены в клиническую медицину новые средства для регенерации дефектов тканей, обозначенные как «биопластические материалы».

Однако с материалами этой группы по сей день остаются нерешёнными вопросы иммунологической толерантности, вирусологической безопасности исходных донорских тканей и ограниченности применения данных материалов в условиях обширных и глубоких дефектов тканей с дефицитом тканево-клеточного резерва реципиента. К сожалению, данные материалы имеют технологические ограничения по объему выпуска и высокую себестоимость, чем и обусловлена их недоступность для широкой клинической практики.

По сей день остается нерешенным вопрос, какое первичное сырье лучше использовать для получения биологических имплантатов. Считается, что разные способы изготовления биоимплантатов определяют эндогенные свойства для каждого материала в отдельности и могут быть причиной различных биологических ответов после имплантации in vivo. Вышеизложенное диктует необходимость продолжения поиска высокотехнологичных, биологически «сходных» с организмом человека и при этом недорогих и эффективных имплантатов, применяемых для герниопластики.

Так, в настоящее время нами проводится исследование по оценке биосовместимости, безопасности и эффективности нового биологического материала на основе внеклеточного матрикса бычьей брюшины в качестве материала для реконструкции передней брюшной стенки [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатов Н.Т., Бадыров Р.М., Огай В.Б., Абугалиев К.Р., Ахмалтдинова Л.Л., Абатова А.Н., Асамиданов Е.М., Каукенов Б.Н. Внеклеточный матрикс ксенобрюшины: изучение аллергизирующих свойств нового пластического материала для герниопластики. Аллергология и иммунология 2015; 16(4): 377.
2. Адамян А.А., Магомадов Р.Х., Кутин А.А. и др. Комбинированная пластика при паховых грыжах. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2007;– 2: 74–79.
3. Алиев С.А. Эволюция методов хирургического лечения паховых грыж. Вестник хирургии им. И. И. Грекова 2010; 169(5): 109–113.
4. Борисов А.Е., Митин С.Е. Современные методы лечения паховых грыж. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2006; 165(4): 45–48.
5. Егиев В.Н Ненатяжная герниопластика. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2005: 144.
6. Малиновский Н.Н., Золотов В.П., Сацукевич В.Н. Результаты хирургического лечения пациентов с наружными грыжами передней брюшной стенки. Актуальные вопросы герниологии: материалы симпозиума. М.: 2001; 6–8.
7. Милюков В.Е., Кисленко А.М. О влиянии паховой грыжи и ее оперативного лечения традиционными способами на репродуктивную функцию мужчин. Анналы хирургии 2006; 3: 13–17.
8. Митрошин А.Н., Баулин А.В., . и др. Результаты применения эндопротезов из полиэфира в эксперименте и клиническое их использование при герниовентропластике. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки 2008; 1(5): 74–86.
9. Нестеренко Ю.А., Газиев Р.М. Паховые грыжи. Реконструкция задней стенки пахового канала. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2008: 143.
10. Островский В.К. Метод пластики задней стенки пахового канала при паховых грыжесечениях. Казанский мед. журнал 2009; 3(10): 434–435.
11. Abdelfatah M.M., Rostambeigi N., Podgaetz E., Sarr M.G. Long-term outcomes (>5-year follow-up) with porcine acellular dermal matrix (Permacol) in incisional hernias at risk for infection. Hernia 2015; 19: 135–140.
12. Amid P. Classifications of biomaterial and their related complications in abdominal wall hernia surgery. Hernia 1996; 1: 15-21.
13. Armellino M.F., De Stefano G., Scardi F. et al. Use of Permacol in complicated incisional hernia. Chir. Ital. 2006; 58(5): 627-630.
14. Bendavid R., Abrahamson J., Arregui M., Flament J., Phillips E. Abdominal wall hernies principles and management. New-York: Springer; 2001: 792.
15. Blatnik J, Jin J, Rosen M. Abdominal hernia repair with bridging acellular dermal matrix e an expensive hernia sac. Am. J. Surg. 2008; 196(1): 47-50.
16. Connolly P.T., Teubner A., Lees N.P. et al. Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. Ann Surg. 2008; 247(3): 440-444.
17. Franklin M.E. Jr, Trevino J.M., Portillo G. et al. The use of porcine small intestinal submucosa as a prosthetic material for laparoscopic hernia repair in infected and potentially contaminated fields: long-term follow-up. Surg. Endosc. 2008; 22(9): 1941-1946.
18. Franklin M.E. Jr, Gonzalez J.J. Jr, Michaelson R.P. et al. Preliminary experience with new bioactive prosthetic material for repair of hernias in infected fields. Hernia 2002; 6(4): 171-174.
19. Gupta A., Zahriya K., Mullens P.L. et al. Ventral herniorrhaphy: experience with two different biosynthetic mesh materials Surgisis and AlloDerm. Hernia 2006; 10(5): 419-425.
20. Helton W.S., Fisichella P.M., Berger R. et al. Short-term outcomes with small intestinal submucosa for ventral abdominal hernia. Arch. Surg. 2005; 140(6): 549-560.
21. Hsu P.W., Salgado C.J., Kent K et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2009; 62(11): 1484-1489.
22. Ko J.H., Salvay D.M., Paul B.C., Wang E.C., Dumanian G.A. Soft polypropylene mesh, but not cadaveric dermis, significantly improves outcomes in midline hernia repairs using the components separation technique. Plast. Reconstr. Surg. 2009; 124(3): 836-847.
23. Kolker A.R., Brown D.J., Redstone J.S., Scarpinato V.M., Wallack M.K. Multilayer reconstruction of abdominal wall defects with acellular dermal allograft (AlloDerm) and component separation. Ann. Plast. Surg. 2005; 55(1): 36-41[discussion 41-2].
24. Limpert J.N., Desai A.R., Kumpf A.L. Repair of abdominal wall defects with bovine pericardium. Am. J. Surg. 2009; 198(5): 60-65.
25. Lin H.J., Spoerke N., Deveney C., Martindale R. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix: a single institution experience. Am. J. Surg. 2009; 197(5): 599-603 [discussion].
26. O'Dwyer P.J. Factors involved in abdominal wall closure and subsequent incisional hernia. Educational Review. Surg. J. R. Coll. Surg., Edinburgh Ireland 2003; 1: 17–22.
27. Sailes F.C., Walls J., Guelig D. et al. Synthetic and biological mesh in component separation: a 10-year single institution review. Ann. Plast. Surg. 2010; 64(5): 696-698.
28. Scott B.G., Welsh F.J., Pham H.Q., Carrick M.M., Liscum K.R., Granchi T.S. et al. Early aggressive closure of the open abdomen. J. Trauma 2006; 60(1): 17-22.
29. Snyder D.L., Sullivan N., Schoelles K.M. Skin substitutes for treating chronic wounds. Technology Assessment Report. - ECRI Institute Evidence-based Practice Center (EPC); 2012: 290.
30. Ueno T., Pickett L.C., S.G. de la Fuente. Clinical ap-

plication of porcine small intestinal submucosa in the management of infected or potentially contaminated abdominal defects. J. Gastrointest. Surg. 2004; 8(1): 109-112.

SUMMARY

BIOLOGICAL IMPLANTS IN ABDOMINAL WALL HERNIA REPAIR (REVIEW)

Abatov N., Badyrov R., Abatova A., Assamidanov E., Kaukenov B.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The use of synthetic meshes as a material for abdominal wall hernia repair does not always ensure a recurrence-free treatment outcome and full recovery of the abdominal wall functional activity. There are well-known disadvantages such as poor resistance to infection, the infiltrate formation in the place of implantation, expressed adhesive process in cases of introperitoneal fixation, to create certain restrictions on the using of these implants for abdominal wall reconstruction.

The search for alternative materials that could minimize the risk of complications, has led to the study of biological grafts. It is known that various methods for the manufacturing biological implants determine endogenous properties for each material separately, and may be cause a variety of biological responses in vivo after implantation. The question has not been resolved, what the fresh raw material is better to use for derive biological implants.

In this review we investigated the interaction of different types of biological implants between the abdominal wall and the organs of abdominal cavity of the recipient, their ability to resist infection and the development of relapses, as a leading indicator of the effectiveness of hernioplasty.

Keywords: biological implant, biological grafts, hernioplasty, xenoperitoneum, AlloDerm, Permacol, Surgisis, Veritas.

РЕЗЮМЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ (ОБЗОР)

Абатов Н.Т., Бадыров Р.М., Абатова А.Н., Асамиданов Е.М., Каукенов Б.Н.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Применение синтетических эндопротезов в качестве материала для герниопластики не всегда обеспечивает безрецидивный результат лечения и полное восстановление функциональной активности передней брюшной стенки. Слабая сопротивляемость инфекции, формирование плотного инфильтрата в зоне имплантации, выраженный спаечный процесс при интраперитонеальной фиксации создают определенные ограничения в использовании данных эндопротезов в реконструкции передней брюшной стенки.

Выявление альтернативного материала, способного минимизировать риск возникновения осложнений, диктует необходимость изучения имплантатов биологического происхождения. Различные способы изготовления биоимплантатов определяют эндогенные свойства для каждого материала в отдельности и могут стать причиной различных биологических ответов после имплантации in vivo. Нерешенным остается вопрос, какое первичное сырье лучше использовать для получения биологических имплантатов.

В обзоре проанализировано взаимодействие различных видов биоимплантатов с передней брюшной стенкой и органами брюшной полости реципиента, их способность противостоять инфекции и развитию рецидивов, что повышает эффективность герниопластики.

რეზიუმე

ბიოლოგიური იმპლანტატები მუცლის წინა კედლის თიაქრების ქირურგიულ მკურნალობაში (მიმოხილვა)

ნ. აბატოვი, რ. ბადიროვი, ა. აბატოვა,
ე. ასამიდანოვი, ბ. კაუკენოვი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

სინთეზური ენდოპროტეზების გამოყენება ჰერნიოპლასტიკის საშუალებად ყოველთვის ვერ უზრუნველყოფს მკურნალობის ურეციდივო შედეგს და მუცლის წინა კედლის ფუნქციური აქტივობის სრულ აღდგენას. ისეთი ხარვეზები, როგორიცაა ინფექციისადმი დაბალი რეზისტენტობა,იმპლანტაციის ზონაში მკვრივი ინფილტრატის ფორმირება, გამოხატული შეხორცებითი პროცესი ინტრაპერიტონეული ფიქსაციის დროს განსაზღვრავენ გარკვეულ შეზღუდვებს აღნიშნული ენდოპროტეზების გამოყენებისას მუცლის წინა კედლის რეკონსტრუქციის დროს.

ძიებამ ალტერნატიული მასალისა, რომელიც შეამცირებს გართულებების განვითარების რისკს, განაპირობა ბიოლოგიური წარმოშობის იმპლანტატების შესწავლა. ცნობილია,რომ ბიოიმპლანტატების დამზადების ხერხი განსაზღვრავს ცალკეული საშუალების ენდოგენურ თვისებებს

და შესაძლოა, გახდეს სხვადასხვა ბიოლოგიური პასუხის მიზეზი in vivo პირობებში. გადაუწყვეტელი რჩება საკითხი იმის შესახებ, თუ რომელი პირველადი ნედლეულის გამოყენებაა უმჯობესი ბიოლოგიური იმპლანტატების მისაღებად. წინამდებარე მიმოხილვაში გამოკვლეულია სხვადასხვა ტიპის იმპლანტატის ურთიერთქმედება რეციპიენტის ორგანიზმის მუცლის წინა კედელთან და მუცლის ღრუს ორგანოებთან, ასევე, წინააღმდეგობის უნარი ინფექციისა და რეციდივების განვითარებისადმი, როგორც ჰერნიოპლასტიკის ეფექტურობის წამყვანი მაჩვენებელი.

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ И РОЛЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Щербина Н.А., Выговская Л.А., Капустник Н.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Одним из важнейших условий нормального развития и существования организма является поддержание клеточного гомеостаза. В основе этого явления лежит баланс между процессами клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Программированная клеточная гибель или апоптоз – это универсальный механизм для всех типов тканей, который обеспечивает элиминацию поврежденных, неполноценных или инфицированных клеток и клеток, достигших стадии терминальной дифференцировки. Процесс программированной гибели клетки играет значимую роль в нормальном морфогенезе и органогенезе в эмбриональном и фетальном периодах развития и обеспечивает поддержание клеточного гомеостаза в онтогенезе в целом. Апоптоз имеет особое значение для правильного формирования и функционирования плаценты при нормальном течении беременности [1,2]. В настоящее время самостоятельной областью медицинских исследований становится изучение роли апоптоза в развитии плаценты у беременных как в норме, так и в случае наличия урогенитальных инфекций. По сей день остаются невыясненными механизмы и особенности изменений в плаценте на фоне различных видов инфекций.

Цель исследования - изучить уровень экспрессии и предикторные возможности маркеров апоптоза в реализации плацентарной дисфункции у беременных с урогенитальными инфекциями.

Материал и методы. Известно, что формирование и нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса зависит от влияния апоптогенных факторов [3]. Установлено, что для плаценты в норме характерно наличие определенного уровня апоптоза, реализуемого, в основном, через Fas-зависимый и митохондриальный сигнальные пути. Оба эти способа реализации программированной клеточной гибели имеют общее эффекторное звено, которым является каспаза-3. Для клеток плаценты именно каспаза-3 является объективным и информативным маркером апоптоза [1,2]. Для достижения поставленной цели у обследованных беременных в сыворотке периферической крови проведено определение содержания индукторов апоптоза - sFasL и ФНО-α; после родоразрешения оценивали уровень каспазы-3 в биоптате плаценты. Обследованные пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от наличия и характера выявленной инфекции. В контрольную группу вошли 50 пациенток с нормальным течением беременности, у которых не выявлено признаков инфекции (группа 0). В I группу (50 беременных) включены пациентки с бактериальной инфекцией (хламидии, уреаплазма, микоплазма), во II группу - 50 беременных с вирусной инфекцией (ЦМВ и вирус простого герпеса), в III – 150 пациенток со смешанной вирусно-бактериальной инфекцией, которая выявлена во II и III триместрах беременности. Группы пациенток с урогенитальными инфекциями в данном исследовании считались основными.

Количественное определение уровня sFasL, ФНО-α и каспазы-3 проводили методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям фирм-производителей, используя диагностические наборы для sFasl, и каспазы-3 фирмы «eBioscience» (США), для ФНО-α – фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Эхографическая оценка состояния плаценты проводилась с использованием ультразвукового сканера MINDRAY DC-8 (Китай).

Статистическая обработка данных проводилась посредством пакета программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.1 (русифицированная версия). Для представления рядов данных использовали медиану и среднее значение как меры положения; стандартное отклонение и квартили как меры рассеивания; минимальное и максимальное значение для представления об общей изменчивости показателей. Для определения различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. На момент выявления инфекций установлено статистически значимое увеличение уровня всех изученных апоптотических показателей во всех исследуемых группах с инфекциями по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе ($p<0,01$). Так, апоптотичского лиганда sFasL у пациенток группы контроля практически не выявлено: медиана - 0; интерквартильный размах составил 0÷0,40 нг/мл, тогда как медианное значение этого показателя в группах I и III составило, соответственно, 1,00 нг/мл и 1,05 нг/мл (с интер-квартильным размахом 0,83÷1,14 нг/мл в I группе и 0,81÷1,17 нг/мл – в III группе) (рис. 1). В то же время во II группе медианное значение sFasL составило 0,64 нг/мл (с интерквартильным размахом 0,44÷1,04 нг/мл). Высокий уровень sFasL, по всей видимости, имел определяющее значение в III группе с инфекциями смешанного типа. В данной группе максимальное значение sFasL достигало 3,00 нг/мл, тогда как максимальное значение этого показателя в контроле составило 1,00 нг/мл.

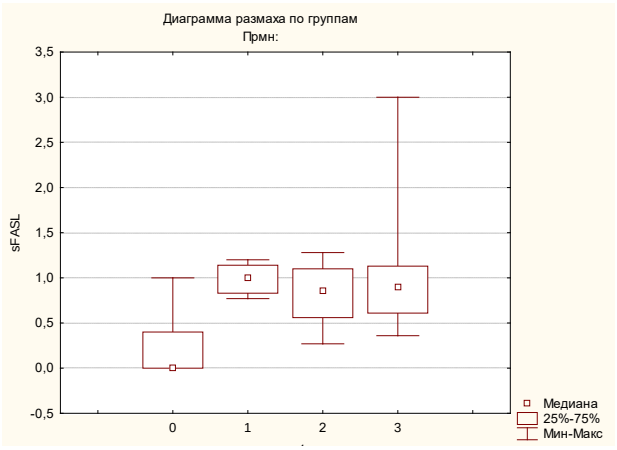


Рис. 1. Уровень sFasL (нг/мл) в периферической крови беременных исследуемых групп

При исследовании показателей ФНО-α определено статистически значимое превышение его уровня во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля (практически в 2 раза) (рис. 2). В группе 0 интерквартильный размах составил 28,09÷42,38 пг/мл, медианное значение этого показателя - 34,56, в I группе интерквартильный размах - 55,06÷70,00 пг/мл, медианное значение - 62,22, во II группе интерквартильный размах - 52,14÷61,34 пг/мл, медианное значение - 56,11, в III группе интерквартильный размах - 61,05÷73,18 пг/мл, медианное значение - 67,56.

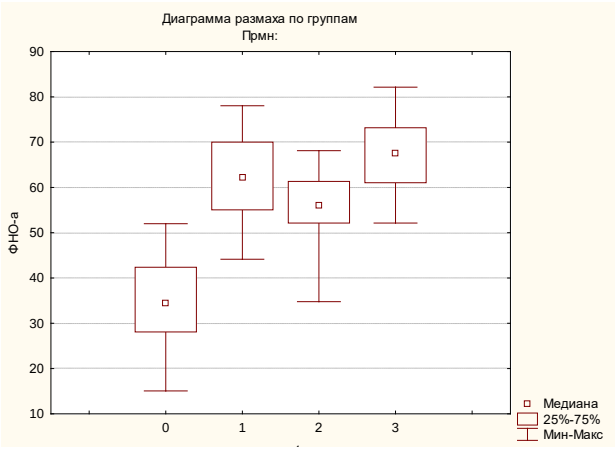


Рис. 2. Уровень ФНО-α (пг/мл) в периферической крови беременных исследуемых групп

Выявленное в сыворотке крови беременных повышение уровня молекулярных посредников программированной клеточной гибели sFasL и ФНО-α отражает активное включение лимфоцитов в ответ на действие инфекций. Данные изменения в организме беременных ведут к каскаду реакций на клеточно-молекулярном уровне как в иммунной системе, так и тканях-мишенях (в частности, плаценте), которые могут, в конечном итоге, привести к развитию плацентарной недостаточности [4]. Для определения уровня активации программы клеточной гибели в клетках плаценты у беременных, перенесших урогенитальные инфекции, проведено количественное исследование уровня эффекторного звена апоптоза – каспазы-3 в биоптате плаценты, полученной после родоразрешения. Во всех исследуемых группах установлено статистически значимое повышение количества каспазы-3 в ткани плаценты по сравнению с контролем ($p<0,01$) (рис. 3).

Анализ полученных результатов выявил, что наиболее выраженный рост уровня каспазы-3 определен в I и III группах, медианные значения которого составили 5,42 нг/мл и 6,04 нг/мл, соответственно, а интерквартильный размах составил 5,20÷5,55 нг/мл - в I группе и 4,51÷7,40 нг/мл - в III группе. Причем необходимо отметить, что интерквартильный размах

в III группе перекрывал диапазон соответствующих значений этого показателя в I (с бактериальными инфекциями) и II (с вирусными инфекциями) группах. Эта особенность может быть объяснена совместным влиянием бактериальных и вирусных инфекционных агентов, одновременно присутствовавших у беременных III группы и, по всей видимости, совместно влияющих на активацию программированной гибели клеток плаценты. Достоверно повышенным по отношению к контролю, но в меньшей степени по сравнению с I и III группами, был уровень каспазы-3 во II группе (беременные с вирусными инфекциями). В этом случае медиана составила 3,12 нг/мл, интерквартильный размах - 2,56÷3,31 нг/мл. Можно предположить, что с одной стороны, в случае вирусного инфицирования в плаценте могут активироваться не только каспаза-зависимый, но и другие сигнальные пути апоптоза, а с другой стороны - нельзя исключить и одновременное включение в пораженных вирусами клетках сложных регуляторных процессов, блокирующих апоптоз, как это было описано в работе Myers E. et al [5].

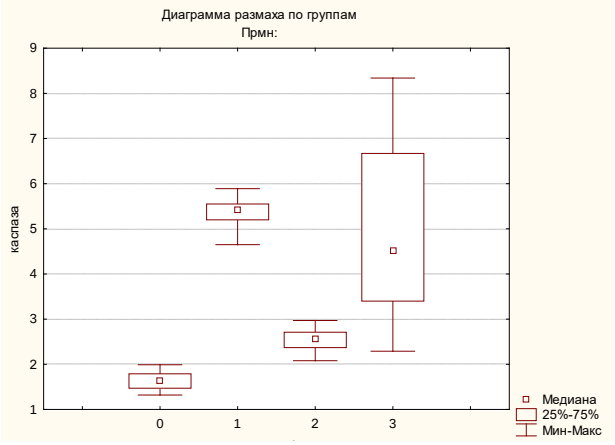


Рис. 3. Уровень каспазы-3 (нг/мл) в плаценте беременных исследуемых групп

Во всех группах инфекции дополнительно индуцировали апоптоз в плаценте, который сохранялся на относительно высоком уровне до конца беременности. Необходимо заметить, что полученные результаты по уровню sFasL и каспазы-3 выявили не только рост этих апоптотических посредников у инфицированных беременных, но и различия между исследованными группами. Следует отметить, что I и III группы (с бактериальной и смешанным типом инфекций) характеризуются наиболее выраженной на молекулярном уровне картиной реализации апоптоза по Fas-зависимому пути.

Анализ данных УЗИ о состоянии плаценты у обследованных пациенток выявил, что гипоплазия плаценты чаще отмечается во II группе с урогенитальными инфекциями вирусной этиологии (в 68% случаев) и до 34,6% - в III группе со смешанной инфекцией. В то же время в группе с бактериальными инфекциями (I группа) гипоплазия плаценты была на уровне контроля (0 группа). Однако при этом наблюдали развитие гиперплазии плаценты в 20% и 27,17% случаев в I и III группах, соответственно. Распределение имело статистически значимый характер, $p<0,01$, критерий $\chi 2$ Пирсона. На основании полученных данных следует предположить, что вирусные инфекции у беременных приводят к повышению уровня апоптоза и зачастую к развитию гипоплазии плаценты. Тогда как бактериальные инфекции, активируя апоптоз в плаценте, могут запускать процессы клеточной пролиферации, что проявилось в развитии гиперплазии последней в I и III группах.

Таким образом, в данной работе на основании результатов исследования уровня посредников апоптоза выявлено, что на фоне негативного влияния урогенитальных инфекций среди ряда показателей в периферической крови беременных значимое место занимают уровни sFasL и ФНО-α. Эти лиганды отражают и определяют индукцию апоптотического ответа не только со стороны клеток иммунной системы организма матери, но и плаценты. При запуске защитной реакции организма у беременных в ответ на проникновение урогенитальных инфекций происходит повышение уровня апоптотических лигандов sFasL и ФНО-α в периферической крови и включение эффекторной фазы апоптоза в клетках плаценты. Усиление гибели клеток плаценты в результате апоптоза может быть одним из ключевых моментов, запускающих процесс развития плацентарной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cali U., Cavcaytar S., Sirvan L, Danisman. Placrntal apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase-3 and bcl-2. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013; 40 (1):45-8.
2. Duaso J., Rojo G., Jana F., Galanti N., Cabrera G., Bosco C., Lopez-Munoz R., Maya J.D., Ferraira J., Kemmerling U. Trypanosoma cruzi induces apoptosis in ex vivo infected human chorionic villi. Placenta 2011; 32 (5): 356-61.
3. Gaziyeva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Nonspecific inflammatory reaction at early stages of pregnancy: from suppositions to evidence. Ural Medical Journal 2009; 3(57): 26-33.
4. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Prognosis and diagnosis of placental insufficiency on the basis of endothelial dysfunction, decidualization, apoptosis and cellular proliferation. Saratov Scientific Medical Journal 2011; 7(1): 52-59.
5. Myers E., Ehrhart E.J., Charles B., Spraker T., Gelatt T., Duncan C. Apoptosis innormal and Coxiella burnetii-infected placentas from Alaskan northern fur seals (Callorhinus ursinus). Vet. Pathol. 2013 Jul; 50(4): 622-5.

SUMMARY

THE CHARACTER OF EXPRESSION AND THE ROLE OF APOPTOSIS MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WITH UROGENITAL INFECTIONS

Shcherbuna N., Vygovskaya L., Kapustnik N.

Kharkiv National Medical Unicersity, Ukraine

The aim of the current study was to examine the expression level and possibilities of apoptotic markers in realization of placental insufficiency in pregnant women with urogenital infections.

The study was conducted on 250 pregnant women with urogenital infections (1-st group – 50 pregnant women with bacterial infections (Chlamydia, ureaplasma, mycoplasma), 2-nd group – 50 pregnant women with viral infections (CMV and herpes simplex virus), 3-rd group – 150 patients with mixed viral and bacterial infections) and 50 pregnant women with normal pregnancy. The content of apoptosis inducers: sFasL and TNF-α in blood serum of pregnant women was determined; the level of caspase-3 in placental sample was analyzed; sonographic examination of the placenta was performed. Maximal indices of apoptosis inducers were observed in the 3-rd group (with mixed viral and bacterial infections). Changes in the placenta according to ultrasound data were determined in all pregnant women with urogenital infections.

It was suggested that increased placental cell death in apoptosis might be one of the key points, triggering the development of placental dysfunction.

Keywords: pregnancy, urogenital infections, apoptosis markers, placental dysfunction, apoptotic markers.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ И РОЛЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Щербина Н.А., Выговская Л.А., Капустник Н.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - изучить уровень экспрессии и предикторные возможности маркеров апоптоза в реализации плацентарной дисфункции у беременных с урогенитальными инфекциями.

Обследовано 250 беременных с урогенитальными инфекциями: I группа - 50 беременных с бактериальной инфекцией (хламидии, уреаплазма, микоплазма); II группа - 50 беременных с вирусной инфекцией (цитомегало вирус и вирус простого герпеса); III группа - 150 пациенток со смешанной вирусно-бактериальной инфекцией; контрольная группа - 50 беременных с нормальным течением беременности. В сыворотке крови беременных определено содержание индукторов апоптоза - sFasL и ФНО-α и оценен уровень каспазы-3 в биоптате плаценты. Проведена эхографическая оценка состояния плаценты.

Максимальные значения показателей исследованных индукторов апоптоза выявлены в группе со смешанной вирусно-бактериальной инфекцией. Изменения со стороны плаценты по данным ультразвукового исследования выявлены у всех беременных с урогенитальными инфекциями.

Усиление гибели клеток плаценты в результате апоптоза у беременных с урогенитальными инфекциями может быть одним из ключевых моментов, запускающих процесс развития плацентарной дисфункции.

რეზიუმე

ექსპრესიის თავისებურებისა და აპოპტოზის მარკერების როლი პლაცენტური დისფუნქციის განვითარებაში ორსულ ქალებში უროგენიტალური ინფექციით

ნ. შჩერბინა, ლ. ვიგოვსკაია, ნ. კაპუსტნიკი

ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსპრესიის დონის და აპოპტოზის მარკერების პრედიქტორული შესაძლებლობის შესწავლა პლაცენტური დისფუნქციის რეალიზებაში ორსულებში უროგენიტალური ინფექციით.

დაკვირვება მიმდინარეობდა 250 ორსულზე უროგენიტალური ინფექციით. I ჯგუფი - 50 ქალი ბაქტერიული ინფექციით (ქლამიდია, ურეაპლაზმა, მიკოპლაზმა); II ჯგუფი - 50 ორსული ვირუსული ინფექციით (ციტომეგალო ვირუსი, მარტივი ვირუსის ჰერპესი); III ჯგუფი - 150 ორსული შერეული ვირუსულ-ბაქტერიული ინფექციით. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 50 ქალით ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობით.

ორსულების სისხლის შრატში განისაზღვრა აპოპტოზის ინდუქტორების - sFasL და ФНО-α შემცველობა და შეფასდა კასპაზა-3-ის დონე

პლაცენტის ბიოპტატში. ჩატარდა პლაცენტის მდგომარეობის ექოგრაფიული შეფასება. აპოპტოზის ინდუქტორების მაქსიმალური მაჩვენებლები გამოვლინდა ორსულებში შერეული ვირუსულ-ბაქტერიული ინფექციით. ულტრაბგერითი გამოკვლევის მონაცემების მიხედვით, პლაცენტის მხრივ ცვლილებები აღინიშნა უროგენიტალური ინფექციით ყველა ორსულში. ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ ორსულებში უროგენიტალური ინფექციით აპოპტოზის შედეგად უჯრედების განადგურების გაძლიერება შეიძლება წარმოადგენდეს პლაცენტის დისფუნქციის განვითარების ერთ-ერთ საკვანძო მომენტს.

INTRA-ARTERIAL INFUSIONS AND DOPLEROGRAPIC CONTROL FOR COMPLEX TREATMENT OF UPPER AND MIDDLE FACIAL ZONES, CONCOMITANT WITH TRAUMATIC CRANIOCEREBRAL INJURIES

Lagvilava G., Gvenetadze Z., Gibradze E., Danelia T., Gvenetadze G.

Tbilisi State Medical Universitety, Direction of Surgical Stomatology;
LTD "High technology Medical Center - University Clinic", Georgia

Maxillofacial traumatic injuries concomitant with craniocerebral trauma are still considered as an actual problem in emergency medicine. Actually, this group of injured patients belongs to the category of seriously ill patients, as craniofacial skeleton traumatic injuries are often concomitant with the injuries of brain, sight organs and accessory sinuses of the nose.

In treatment of concomitant craniofacial traumatic injuries one of the important link is prevention and treatment of inflammatory processes, regeneration stimulation of bony tissue in craniofacial traumatic sites to induce osteogenic healing [5].

Fracture lines of upper and middle facial zones concomitant with traumatic craniocerebral injuries frequently pass through the accessory sinuses of the nose, on maxillary/ upper dental arch, orbital walls and extend between confluence of brain and indicated cavities/sinuses.

The source of infectious complications of craniofacial concomitant traumas is the injured accessory sinuses of the nose. In addition to the injuries of accessory sinuses of the nose, their deferens ducts are also injured in its side causing blood accumulation in the cavity. Subsequently, due to the disturbance of evacuation process of accessory sinus content, appropriate conditions for passing hemosinus to pyosinus will be created.

Disturbance of the evacuation of the content of nasal accessory sinuses is associated not only with dysfunction of deferens ducts and confluences but also with a long horizontal position of the patients who due to the severe condition were on pulmonary ventilation and suffered from fibrillating epithelium function. All this leads to development of threatful infectious complications [7].

Being on long-term pulmonary ventilation (>5-7 days) excludes secretion of sinus linning mucosa. Systematic congestion of secret in the nose and mouth cavity causes colonization of these areas with nosocomial bacteria; this moment is maintained with a long-term stay of intubation and gastric/ stomach tubes in the nose and mouth, respectively (especially on the injured side). Mechanical suppression on mucosa leads to the development of aseptic inflammation, mucosa edema, and natural confluence stenosis of accessory sinuses of the nose. Biophyses, formed on the tubes, strengthen bacteria accumulation process and are characterized with strong resistance [7].

The risk of infection and the extent of influence on the course of traumatic diseases are directly related to the severity of traumatic injury. The number of similar complications is particularly high even without the presence of anatomical structure injuries in patients with basic chronic pathologies of nose and/or accessory sinuses of the nose.

In parallel with prevention and treatment of inflammatory processes in traumatic injured areas, stimulation of bone regeneration is not of less importance as well.

Reparative regeneration triggering mechanism provides resorption of fractured fragments and release of osteoinductors-MBK affecting inducible system: polipotent cells, pericytes. These cells are transformed into prepreobalasts which produce a big amount of oseoblasts as a result of proliferation. Osteoblasts provide bone-building at the injured area [5,7].

Differentiation of polipotent cells might be performed through osteogenic, chondrogenic or fibrogenic ways. Differentiation into osteogenic cells directly correlates with tissue oxygenation i.e. restoring microcirculation degree at the fracture site. During the fast restoration of microcirculation process at the fracture zone, bone septums, growing out from each fragment towards each other, merge them - so, normal consolidation with angiogenic types is performed.

At normal healing, maximum changes in fractured fragments, predicting jaw fracture outcome, were observed in the first week. Fast recovery of microcirculation network allows the required organic and mineral components to be delivered to the fracture area.

The aim of the study – application of intra-arterial preparations for stimulation of reparative regeneration of maxillofacial fractured fragments to prevent development of infectious complications and provide proper treatment of craniofacial concomitant traumatic injuries.

Doppler ultrasonography was performed to observe: blood flow changes after arterial infusions of therapeutic agents and improvement of microcirculation in the injured area.

At infusion of therapeutic agents in the artery their high concentrations manage invariably penetrate to the injury area, without passing through the parenchymal organs [1,10]. Intra-arterial infusions help to reduce ischemic disturbances in organs and tissues, normalize microcirculation and metabolic processes, eliminate trophic disturbances, reduce and provide rapid couping of inflammatory processes [2,4].

The administration of vasodilators and ganglion blocking agents deliberately solves the task/problem of vasodilatation within a certain area in case of presence of injured tissues in it [2,5]. Intra-arterial infusion of therapeutic agents, within the permissible doses, had no negative impact on central hemodynamics [4].

Therapeutic agents were administered into the magistral blood vessel feeding the facial area - external carotid artery. Administration of therapeutic agents in magistral blood vessel might be performed through artery catheterization for a certain period or repeated punctures of blood vessel. Application of the latter for arterial infusion of therapeutic agents is strictly limited.

Material and methods. 29 patients (among them 5 - females and 24 - males) with severe craniofacial traumatic injuries were studied. Most of the injured patients were of working ages.

Among the injury mechanisms prevailed car accidents and falling from a height. Injured patients were transported to hospitals in an ambulance within the several to 24 hours (day-night period) after trauma.

After priority neurosurgical intervention, reposition and fixation of facial fractured bones were carried out consecutively or in near future (within 1-2 days).

After providing repositioning and fixation of facial bone fractured fragments through the surgical interventions, sanitation of possible infection sites (accessory sinuses of the nose, maxilla-dental system) was performed. After the main surgical interventions, catheterization of external carotid artery was performed (catheterization was carried out unilaterally - 12 cases or bilaterally - 17 cases, considering severity and preferential localization of the injury). External carotid artery catheterization was conducted through the superficial temporal artery. Horizontal section, 1 cm in length and 1 cm above to the front of ear helix was done.

After preparation of superficial temporal artery, catheter placement in the artery was performed through the dissection made in its wall (part of periodic #18 catheter, 12-14 cm of length, was used). Dissection of artery wall was performed by vessel scissors not in transverse direction but slightly oblique, at small angle, allowing a better visualization of blood vessel lumen. Catheter insertion depth - 6-8 cm. To this depth it was fixed by ligature under the blood vessel. The catheter was stayed in the artery for 7-8 days. Intra-arterial infusions were carried out in the morning and evening; therapeutic agents for arterial infusions: broad-spectrum antibiotic (Rocephin and its analogs), Heparin (for each infusion 1000-1500 units of dilute salt in 5 ml of physiological solution). Heparin was given before and after antibiotic therapy.

For effective detection of conducted vascular therapy, dopplerography of external carotid artery, its branches and supratrochlear artery was performed.

Results and their discussion. Dopplerography of supratrochlear artery, which is a branch of internal carotid artery, was performed to detect the effect of therapeutic agents, introduced into external carotid artery, on internal carotid artery. Doppler apparatus produced by TOSHIBA APLIO was used.

According to the literary data [6,8,9], an important indicator of both microvascular and macrovascular functioning is blood flow velocity that is stipulated by the changes in blood rheology. Dopplerography is non-invasive method for blood flow investigation.

After surgical treatment of facial bones and catheterization of external carotid artery dopplerography was carried out. Blood flow in external carotid artery, its branches (types, temporal) and supratrochlear artery was studied. Actually, the patients were healthy individuals injured in car accidents or fall from a height (at house-building). Like the literary data [3,8,11], in our cases reduction of blood flow in parallel to the decrease of blood vessel diameter was

Table. Infusion of therapeutic agents in external carotid artery and its dopplerographic control

Name of artery	Counter position for artery location	Average blood flow rate on the right and left sides			
		Prior to arterial infusion of therapeutic agents		Immediately after arterial infusion	
		Right	Left	Right	Left
External carotid artery	Before entering the parotid saline gland artery behind of mandibular angle	30-50 cm/sec	35-57 cm/sec	35-70 cm/sec	40-75 cm/sec
Facial artery	At mandibular edge, at anterior border of masticationmuscles	30-45 cm/sec	32-50 cm/sec	30-65 cm/sec	38-70 cm/sec
Temporal artery	1 cm anterior and 1 cm inferior to ear halix	28-48 cm/sec	30-52 cm/sec	32-65 cm/sec	38-67 cm/sec
Supratrochlear artery	On closed eyes, 0.5 cm inside from eye socket angle, a beam is directed towards upper wall of eye socket	28-28 cm/sec	30-32 cm/sec	26-30 cm/sec	30-32 cm/sec

observed as well. According to our data, blood flow velocity in external carotid arteries in average was 35-50cm/sec, it was less for facial and temporal arteries - 30-35 cm/sec but in supratrochlear artery – 26-28 cm/sec, respectively. According to the Dopplerography data of external carotid artery and its branches prior to arterial infusions of therapeutic agents, blood flow asymmetry between the right and left sides was observed in all cases - it was always greater on the left side.

According to the authors [3], anatomical features of cardiovascular system caused the mentioned fact. According to our data asymmetry was observed as at the moment of intra-arterial infusion and as well as after infusion. One of the main parameters, characterizing blood vessel condition, is its reactivity, i.e. response to the influence of various factors, which cause blood vessel dilatation or constriction [5]. Dopplerographic study conducted right after administration of therapeutic agents (antibiotics, heparin) in external carotid artery showed sharp increase in blood flow in external carotid artery and its branches. No significant increase in blood flow was revealed in supratrochlear artery (2 cm/sec increase was fixed only in 3 cases). According to this fact therapeutic agents were seen only in external carotid artery and its branches (Table).

At arterial infusion of therapeutic agents, dopplerographic data of blood flow gradually returned to baseline values within 30-40 minutes. Surgical treatment of severe concomitant craniofacial traumatic injuries was carried out successively on different components of the injury. According to the priority of injuries neurosurgical interventions were performed in the first place – reconstruction and stabilization of fractures of frontal and skull base anterior parts and treatment of traumatic injuries of brain and dura arachnoid mater. The next step of surgical treatment included reconstruction and stabilization of middle facial zone. At the same stage, after surgery, sanitation of possible infection sites (accessory sinuses of the nose, gangrenous teeth) in maxillofacial area and catheterization of external carotid arteries for infusion of therapeutic agents were performed.

In our cases, after neurosurgical and maxillofacial surgeries, no deaths were reported. On the background of facial bone open fractures and concomitant craniofacial traumas no inflammatory complications were observed even in the patients who had basic inflammation processes of accessory sinuses of the nose and oral cavity. Healing of facial bone fragments was performed by primary osteogenic type with maximum functional and aesthetic results.

According to the obtained results and data can be concluded that intra-arterial infusions, for the first time used in treatment of craniofacial concomitant traumatic injuries, is an effective method for prevention and treatment of inflammatory complications ensuring strong and timely healing of fractured fragments because of microcirculation improvement at the injured areas.

Dopplerographic studies of external carotid artery and its branches objectively indicate to the improvement of blood flow and consequently, stimulation of microcirculation as a results of intra-arterial infusions at traumatic injures of facial areas.

REFERENCES

1. Бредикис Ю., Ярощюс С. Продолжительная каротидная инфузия при травм верхней челюсти. В кн. Материалы XVI научно-практической конференции преподавателей Каунаск. мед. института. Каунас: 2000; 23-24.
2. Каримов Ш.И., Боровский С.П.. Хакимов М.Ш., Давлатов У.Х. Внутриартериальное введение лекарственных препаратов в лечении больных панкреонекрозом. Анналы хирургической гепатологи 2009; 4: 48-53.
3. Козлов В.А., Артюшенко Н.К., Шалак О.В., Гирин И.И., Морозова Е.А. Ультразвуковая доплерография макро- и микроциркуляторного русла тканей полости рта, лица и шеи. Уч. мет. пособие. Санкт-Петербург: 2010; 22.
4. Кондратьев А.В. Применение метода длительной внутриартериальной инфузии в комплексе лечения нарушения церебральной гемодинамики при тяжелой черепно-мозговой травме. Успехи современного естествознания 2005; 2: 80-81.
5. Королева А.М. Клинико-морфологическое обоснование применения регионарной инфузии для активации репаративного процесса. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2009; 30(3): 15-22.
6. Лелюк С.Е., Лелюк В.Г. Основные принципы дуплексного сканирования магистральных артерии. Ультразвуковая диагностика 2010; 3: 65-77.
7. Мадай Д.Ю. Инновационные подходы к лечению тяжелой сочетанной травмы челюстно-лицевой области. Вестник Рос. военно-мед. академии 2011; 1 (прил): 339-345.
8. Саркисян Б.А., Величко Р.В. Доплерографическое исследование позвоночных и внутренних сонных артерий при легкой черепно-мозговой травме. Сибирский медицинский журнал 2008; 1: 37-41.
9. Americo S. et al. Pulseles Transcranial Doppler Finding in Takayasus Arteritis I of clinial Ultrasound, Sept. 2007.
10. Gvenetadze Z.K. at al. Treatment of current inflammatory processes and prevention of complication development. TSMU Scientific collection 2000; XXXVI: 83-87.
11. Iusby R. I., Ferral Z. D., Ehrenfeld W. K. Carotid Plaque hemorrage. Arch. Surg. 2007, v. 117, p. 1479-1487.

SUMMARY

INTRA-ARTERIAL INFUSIONS AND DOPLEROGRAPIC CONTROL FOR COMPLEX TREATMENT OF UPPER AND MIDDLE FACIAL ZONES, CONCOMITANT WITH TRAUMATIC CRANIOCEREBRAL INJURIES

Lagvilava G., Gvenetadze Z., Gibradze E., Danelia T., Gvenetadze G.

Tbilisi State Medical University, Direction of Surgical Stomatology;
LTD "High Technology Medical Center - University Clinic", Georgia

Maxillofacial traumatic injuries concomitant with craniocerebral trauma are still considered as an actual problem in emergency medicine. For this category of patients one of the dangerous and severe complications is development of inflammatory process in the injured areas. Fracture lines of upper and middle facial zones pass through the accessory sinuses of the nose, maxillary/upper dental arch area and are considered to be open and infected fractures. Combination of these fractures with craniocerebral injuries and especially, with open traumas creates predisposition for development of inflammatory processes in CNS that can result in heavy outcome. 29 patients (among them 5-females and 24 -males) with severe and open craniofacial fractures were observed by the authors. For prevention of inflammatory complications in complex treatment of the patients, intra-arterial infusions of therapeutic agents (wide spectrum of antibiotics, Heparin) were used for stimulation of reparative regeneration in fractured fragments of facial bones. After the main surgical interventions (neurosurgery, surgery of facial bones) sanitation of infected centers (accessory sinuses of the nose, oral cavity) and catheterization of external carotid arteries through the temporal arteries were performed. According to the severity of the trauma and its preferential localization, catheterization of carotid arteries was conducted unilaterally (12 cases) or bilaterally (17 cases). Insertion depth through femoral artery was 6-8cm. Catheter was stayed in the artery for 7-8 days. Intra-arterial infusions were carried out in the morning and evening. Therapeutic agents for arterial infusion included: antibiotic (Rocephin and its analogues), Heparin. To determine the effectiveness of vascular therapy dopplerography of external carotid artery, its branches and supratrochlear artery was performed. Dopplerography of supratrochlear artery, which is the branch of internal carotid artery, was conducted to detect the impact of therapeutic agents, administered in external carotid artery, on the internal carotid artery. During the treatment of complicated concomitant craniofacial injuries in a sequential order, development of inflammatory processes was not observed even in the patients with basic inflammatory processes in accessory sinuses of the nose. After infusion of therapeutic agents to external carotid artery, dopplerographically, sharp increase in blood flow in main artery and its branches, indicates to the stimulation of microcirculation that serves as a guarantee for osteogenic type healing of fractured fragments.

Keywords: maxillofacial trauma, craniofacial injuries, surgery, intra-arterial infusions, dopplerography.

РЕЗЮМЕ

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФУЗИИ И ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВЕРХНЕЙ И СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА, СОЧЕТАННЫХ С ТРАВМОЙ ГОЛОВЫ

Лагвилава Г.И., Гвенетадзе З.В., Гибрадзе Е.О., Данелиа Т.Р., Гвенетадзе Г.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, направление хирургической стоматологии; ООО "Центр высоких медицинских технологий - Университетская клиника", департамент челюстно-лицевой хирургии, Грузия

Под наблюдением находились 29 больных (5 женщин, 24 мужчин) с тяжелыми черепно-лицевыми повреждениями. В комплексном лечении этих больных для профилактики и лечения воспалительных осложнений, стимуляции репаративной регенерации в зонах перелома применены внутриартериальные инфузии лекарственных средств (антибиотики широкого спектра действия, гепарин).

После основного оперативного вмешательства (нейрохирургическое, на лицевых костях) проводилась санация инфицированных очагов (придаточные пазухи носа, ротовая полость), катетеризация наружных сонных артерий из височных артерий. С учетом тяжести и преимущественной локализации травмы проведена односторонняя (12 случаев) или двусторонняя (17 случаев) катетеризация наружных сонных артерий. Глубина введения катетера из височной артерии составила 6-8 см. Катетер оставался в артерии 7-8 дней. Внутриартериальные инфузии осуществлялись утром и вечером.

Для определения эффективности проведенной сосудистой терапии произведена допплерография наружной сонной артерии, ее ветвей и надблоковой артерии.

При указанном последовательном лечении тяжелых сочетанных черепно-лицевых травм воспалительные осложнения не отмечались даже у тех пациентов, которые имели фоновые хронические воспалительные заболевания придаточных пазух носа или полости рта.

После инфузии лекарственных средств в наружную сонную артерию, допплерографически регистрируемое повышение кровотока как в основной (наружной сонной), так и в ее ветвях указывает на стимуляцию микроциркуляции в зонах переломов лицевых костей, что является гарантом остеогенного сращения переломов.

რეზიუმე

ინტრაარტერიული ინფუზია და დოპლეროგრაფიული კონტროლი სახის ზედა და შუა ზონების თავის ტრავმასთან შეუღლებული დაზიანებების კომპლექსურ მკურნალობაში

გ. ლაგვილავა, ზ. გვენეტაძე, ე. ღიბრაძე, თ. დანელია, გ. გვენეტაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიული სტომატოლოგიის მიმართულება; შპს "მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი -საუნივერსიტეტო კლინიკა", საქართველო

ქალა-ტვინის ტრავმასთან შეუღლებული ყბა-სახის მიდამოს ტრავმული დაზიანებანი დღესაც რჩება გადაუდებელი მედიცინის აქტუალურ პრობლემად.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ქალა-სახის მძიმე, ღია მოტეხილობით 29 ავადმყოფი (5 ქალი, 24 მამაკაცი). ავადმყოფთა კომპლექსურ მკურნალობაში ანთებითი გართულებების პროფილაქტიკის, სახის ძვლების მონატეხ ფრაგმენტებში რეპარაციული რეგენერაციის სტიმულაციისთვის გამოყენებული იყო სამკურნალო საშუალებების (ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკები, ჰეპარინი) ინტრაარტერიული ინფუზია.

ძირითადი ოპერაციული ჩარევების შემდეგ ტარდებოდა ინფექციური კერების სანაცია, გარეთა საძილე არტერიების კათეტერიზაცია საფეთქლის არტერიებიდან დაზიანების სიმძიმის და უპირატესი ლოკალიზაციის მიხედვით. საძილე არტერიების კათეტერიზაცია ჩატარებული იყო ცალმხრივად (12 შემთხვევა) ან ორმხრივად (17 შემთხვევა) საფეთქლის არტერიიდან კათეტერის შეყვანის სიღრმე - 6-8 სმ, კათეტერი არტერიაში რჩებოდა 7-8 დღე. ინტრაარტერიული ინფუზია ხორციელდებოდა დილას და საღამოს. არტერიაში შესაყვანი მედიკამენტის შემადგენლობაში შედიოდა ანტიბიოტიკი და ჰეპარინი.

ჩატარებული თერაპიის ეფექტურობის შეფასებისთვის ტარდებოდა გარეთა საძილე არტერიის და მისი ტოტის - ჭაღზედა არტერიის (შიგნითა საძილე არტერიის ტოტი) დოპლეროგრაფია.

ავტორების მიერ ქალა-სახის მძიმე შერწყმული დაზიანებების აღნიშნული თანმიმდევრობით მკურნალობისას ანთებითი პროცესებით გართულებას ადგილი არ ჰქონია იმ ავადმყოფებშიც კი, ვისაც აღენიშნებოდა ფონური ანთებითი პროცესები ცხვირის დანამატ ღრუებში.

სამკურნალო საშუალებების გარეთა საძილე არტერიაში ინფუზიის შემდეგ დოპლეროგრაფიულად მკვეთრად გამოხატული სისხლის ნაკადის მომატება როგორც ძირითად არტერიაში, ისე მის ტოტებში მიუთითებს სახის ძვლების მოტეხილობის უბნებში მიკროცირკულაციის სტიმულაციაზე, რაც მონატეხი ფრაგმენტების ოსტეოგენური ტიპით შეხორცების გარანტიას წარმოადგენს.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОЙ КОМПЛЕКСНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

[1]Бездетко П.А., [2]Мартынюк Д.И.

[1]Харьковский национальный медицинский университет; [2]Высшее государственное учебное заведение «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Передняя ишемическая оптическая нейропатия (ПИОН) является одной из основных причин нарушения зрения и слепоты у людей среднего и пожилого возраста [2,4]. ПИОН включает в себя нарушение кровотока в задних коротких цилиарных артериях [4,5]. В патогенезе ПИОН большинство авторов придерживаются гемодинамической теории сосудистой недостаточности зрительного нерва [1-3]. Основными причинами, ведущими к нарушению кровообращения в сосудах, питающих зрительный нерв, являются функциональные расстройства, т.е. спазмы [5,7] и стеноз или окклюзия, вызванные органическими изменениями атеросклеротического или воспалительного характера [8]. При этом наблюдаются редукция кровотока, снижение перфузионного давления и дисбаланс между перфузионным давлением и уровнем внутриглазного давления. Результатом может явиться не только ишемия головки зрительного нерва, но и преламинарной, ламинарной, ретроламинарной частей зрительного нерва, а также перипапиллярной области и всей сосудистой оболочки глаза [8,9,11]. В лечении ПИОН следует обратить внимание на нейропротекцию [8,10]. Термин «нейропротекция» пришел из неврологии, под ним понимают мероприятия, направленные на предотвращение каскада реакций, вызывающих поражение нейронов [7,8]. Обследование пациентов с передней ишемической оптической нейропатией выявило низкий эффект от стандартного курса консервативного лечения, более того, у таких пациентов в более 60% случаев ПИОН возникала на парном глазу в течение года после дебюта заболевания.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилась разработка и оценка эффективности оригинальной нейропротекторной схемы лечения больных передней ишемической оптической нейропатией в зависимости от уровня артериального давления.

Материал и методы. Обследовано 58 больных (65 глаз) ПИОН. Больные разделены на две группы: в I группе (38 больных - 38 глаз) использована разработанная нами оригинальная схема лечения передней ишемической оптической нейропатии. Группа распределялась по уровню артериального давления на 3 подгруппы – с нормальным АД, гипертонией I-II стадии и гипотонией. II (контрольную) группу составили 20 больных (27 глаз), которым применялась стандартная схема лечения.

При разработке оригинальной схемы лечения ПИОН использована схема лечения ишемических заболеваний мозга, предложенная и разработанная Беленичевым И.Ф. и соавт. (Запорожский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница экстремальной и скорой медицинской помощи №5), учитывающая использование прямой и непрямой нейропротекци. Базовую нейропротекторную схему дополнили офтальмологическими препаратами, направленными на коррекцию внутриглазного давления (ВГД) и перфузионного давления зрительного нерва. В качестве нейротропного фактора головного мозга (brain-derived neurotrophicfactor, BDNF) применяли многокомпонентный препарат кортексин, содержащий естественные факторы нейрогенеза. С целью улучшения реологических свойств крови применялся антикоагулянт – ривароксабан (Ксарелто) высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, который имеет достаточно высокую биодоступность при пероральном применении и в то же время не влияет на тромбоциты. Из средств первичной нейропротекции использовали антагонисты потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа - производные дигидропиридина – нимодипин (нифедипин). Альфаган Р (бримонидин) применялся с целью не только снижения внутриглазного давления, но и как нейропротекторное средство.

Таблица 1. Оригинальная схема лечения передней ишемической нейропатии

Препараты:	Доза, кратность введения:	Сроки применения:
I. Прямые нейроцитопротекторы:		
1.Блокаторы Ca2+ каналов: Нифедипин 10 мг, Нимодипин10 мг	По 1 таблетке per os 1 раз в сутки	Минимальный курс от 2 недель до 1 месяца
2.Антагонисты NMDA рецепторов: Цераксон 500 мг	По 1 таблетке 2 раза в сутки	Минимальный курс 45 дней
3. BNDF фактор: Кортексин 10 мг	Парабульбарно 0,5 мл 1 раз/сут. Содержимое флакона растворяют в 1-2 мл 0.5% раствора прокаина (новокаина) или 0.9% раствора натрия хлорида	Минимальный курс 10 -14 дней
4.Альфаган Р, бримонидина тетрат 1,5 мг/мл, капли глазные 0.15%	Инстилляции в конъюнктивальную полость по 1 капле 2раза в день	Минимальный курс 1 месяц
II. Непрямая нейропротекция		
5.Антиоксиданты: Окювайт комплит 911 мг	по 1 таблетке 1 раз в сутки во время приема пищи	Минимальный курс 1 месяц
6.Ангиопротекторы, антигипоксанты: Мексидол, 5% раствор в ампулах по 2 мл	Внутривенно капельно в дозе 200-300 мг первые 2-4 дня, затем внутримышечно по 100 мг 3 раза в день 10-14 дней	Минимальный курс в условиях стационара 10-15 дней
III. Топические препараты		
7.Дексаметазон 4 мг	Парабульбарно 0,5 мл 1раз в сутки в пораженный глаз	10 дней
8.Ксарелто (ривароксабан) 1 5мг	1 раз в сутки во время еды	30 дней

В подгруппе с низким артериальным давлением (гипотония) блокаторы Ca2+ каналов не применяли, так как среднее артериальное давление >90 мм.рт.ст является противопоказанием к применению данной группы препаратов. Эффективность разработанной оригинальной схемы лечения оценивали по состоянию зрительных функций (острота зрения, поле зрения), данных офтальмоскопии, оптической когерентной томографии, и суточных колебаний ВГД, АД и перфузионного давления в динамике.

Результаты и их обсуждение. Острота зрения в пораженных глазах в группе больных ПИОН, которым применялся разработанный нами курс лечения улучшалась, в среднем, на 0,09±0,02 на 5 день лечения и спустя месяц после проведеного курса терапии составила, в среднем, 0,3±0,05. В группе контроля на 5 день стандартного курса терапии острота зрения составила, в среднем, 0,07±0,02, а спустя месяц после проведеного лечения - 0,1±0,02, что на 0,2±0,02 меньше, чем в основной группе.

Динамика изменений средних значений колебаний остроты зрения в основной и контрольной группах в пораженных глазах, разделенных по уровню среднего артериального давления на 6 подгрупп, представлены на рис. 1.

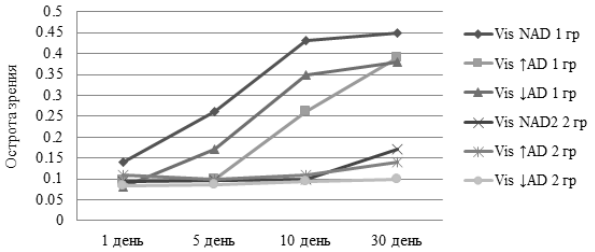


Рис. 1. Динамика изменений средних значений колебаний остроты зрения в основной и контрольной группах в зависимости от уровня среднего артериального давления

Как следует из данных, представленных на рис. 1, подгруппы с нормальным уровнем артериального давления как в основной, так и в контрольной группах имеют наиболее высокие показатели остроты зрения в динамике. В основной группе острота зрения повысилась, в среднем, на 0,3±0,04 от исходных данных на 30 день после проведеного лечения, соответственно в контрольной группе острота зрения повысилась, в среднем, на 0,1±0,04 от исходных данных в подгруппе с нормальным уровнем артериального давления (N=<120-130 мм.рт.ст. и/или <80-85 мм.рт.ст.). Наименьшие результаты улучшения остроты зрения отмечаются в

подгруппах со сниженным артериальным давлением. Так, в основной группе острота зрения повысилась, в среднем, на 0,2±0,03 от исходных данных, соответственно, в контрольной группе острота зрения повысилась, в среднем, на 0,02±0,01 от исходных данных в подгруппе со сниженным артериальным давлением (<120 мм.рт.ст. и/или <80 мм.рт.ст.).

Динамика изменений средних значений отклонения порога световой чувствительности в поле зрения у пациентов с ПИОН в группе с оригинальной новой схемой лечения и в группе контроля, разделенных на подгруппы в зависимости от уровня артериального давления (6 подгрупп) на 1, 10 и 30 дни обследования представлена на рис. 2.

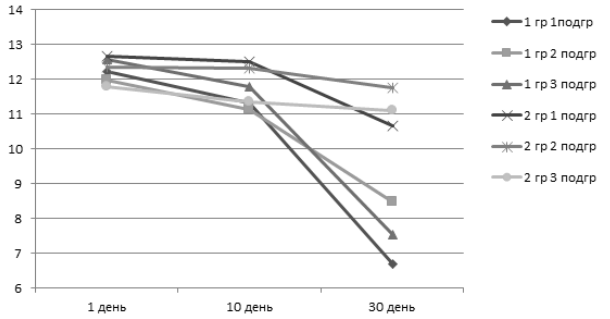


Рис. 2. Динамика изменений средних значений отклонения порога световой чувствительности в поле зрения у больных основной и контрольной групп

Как следует из рис. 2, у исследуемых больных I и II групп пороговая чувствительность сетчатки перед лечением снижена более чем в 6 раз и составляет, в среднем, 12,25-12,26 dB. В I группе в подгруппе с нормальным артериальным давлением (I подгр.) пороговая чувствительность сетчатки увеличилась наиболее выраженно по сравнению с подгруппами с высоким и низким давлением и спустя месяц после проведеного лечения составила 6,68 dB по сравнению с исходными результатами (12,24dB). Наименьшие показатели зафиксированы в подгруппе со сниженным артериальным давлением (I группа, III подгруппа) - в среднем, 10,67 dB в сравнении с исходными результатами, которые составляли, в среднем, 12,67dB. В группе контроля (II группа) в подгруппе с нормальным артериальным давлением (II группа, I подгр.) пороговая чувствительность сетчатки также увеличилась наиболее выраженно по сравнению с подгруппами с высоким и низким давлением и составила спустя месяц после проведеного лечения 7,54dB по сравнению с исходными результатами (12,57dB). Наименьшие показатели зафиксированы в подгруппе со сниженным артериальным давлением (II группа, III подгруппа) - в среднем, 11,11 dB по сравнению с исходными результатами (11,78dB).

Динамика изменения средних значений состояния толщины слоя нервных волокон сетчатки в диске зрительного нерва у пациентов с ПИОН в группе с разработанной схемой лечения и в группе контроля в зависимости от уровня АД на 1, 10 и 30 дни обследования представлены на рис. 3.

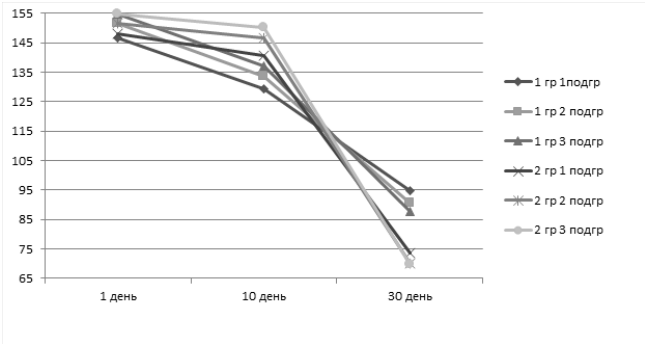


Рис. 3. Динамика изменения средних значений состояния толщины слоя нервных волокон сетчатки в диске зрительного нерва у пациентов с ПИОН в основной и контрольной группах

Анализ микроретинометрических показателей слоя нервных волокон сетчатки диска зрительного нерва в зависимости от уровня артериального давления показал, что в основной группе с оригинальной схемой лечения наиболее выраженный отек регистрировался в подгруппе с пониженным АД и составлял, в среднем, 154 мкм. В группе контроля со стандартной схемой лечения наиболее выраженный отек регистрировался также в подгруппе с пониженным АД и составлял, в среднем, 153 мкм. Наименее выраженный отек как в основной, так и в контрольной группах в острой стадии зафиксирован в подгруппах с нормальным уровнем АД - 146 и 148 мкм, соответственно.

Динамика изменения средних значений толщины слоя нервных волокон в макулярной зоне у пациентов в группе с разработанной схемой лечения и в группе контроля на 1, 10 и 30 дни обследования представлены на рис. 4.

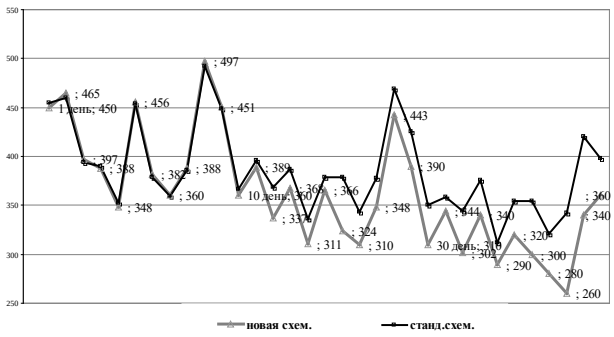


Рис. 4. Динамика изменения средних значений толщины слоя нервных волокон в макулярной зоне у пациентов с ПИОН в основной и контрольной группах

Таблица 2. Динамика офтальмоскопических показателей у пациентов с ПИОН в группе с применением оригинальной схемы лечения и в группе контроля

Признак (%)	1 день		10 день		30 день	
	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль
диффузный отек ДЗН	89,01	84,06	64,03	78,02	51,07	72,03
секторальный отек ДЗН	21,06	18,05	14,01	16,02	8,05	14,04
частичная атрофия ДЗН	-	-	-	-	54,04	78,5
штрихообразные кровоизлияния в перипапиллярной зоне	43,03	42,01	17,01	24,02	4,01	14,04
отек макулярной области	87,01	86,04	67,01	81,06	23,04	38,04
сужение артерий и вен	96,04	97,07	34,06	53,04	11,07	24,03

примечание: ДЗН - диск зрительного нерва;
различия в средних значениях показателей недостоверны, p>0,05

Анализ данных микроретинометрических показателей состояния слоя нервных волокон сетчатки в макулярной зоне выявил, что в острой стадии наиболее значимый отек регистрировался в перифовеолярной и парафовеолярной зонах, в нозальной зоне и достигал, в среднем, 470 мкм, у более 80% пациентов в основной группе и 472 мкм у 81% - в контрольной. Отслойки нейро-эпителия регистрировались в 28% случаев в основной группе и 25% в группе контроля. Участки кровоизлияний давали оптически негативный эффект и структура сетчатой оболочки в этих зонах не определялась. Указанные данные микроретинометрических показателей отмечались в течение первых 10 дней в обеих группах. Затем регистрировалось снижение отека до 443 мкм в основной группе и до 470 мкм в группе контроля. Повторно проведенное исследование месяц спустя после проведеного лечения выявило снижение отека слоя нервных волокон сетчатки до 340 мкм в группе с оригинальной схемой лечения и 420 мкм в группе со стандартным курсом лечения, что на 21% больше по сравнению с основной группой.

Как следует из таблицы 2, диффузный отек диска зрительного нерва отмечался в 89% случаев в основной группе и в 84% в контрольной группе в первый день обращения. После проведеного лечения отек диска зрительного нерва в основной группе составил 64%, в группе контроля - 78%, что на 14% больше, чем в группе контроля. Отек макулярной области в основной группе обнаружен в 87% случаев, в группе контроля - в 86% случаев. После проведеного лечения отек макулярной области выявлен в 67% случаев, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 81%, что на 14% больше, чем в основной группе. В основной группе частичная атрофия диска зрительного нерва на 30 день после проведенного лечения отмечалась в 54% случаев, тогда как в группе контроля этот показатель составил 78%, что на 24% больше, чем в основной группе.

Таким образом можно сделать следующие выводы: наиболее эффективные результаты как по функциональным, так и по клиническим показателям достигнуты в группе больных, лечившихся по оригинальной схеме. В основной группе диффузный отек диска зрительного нерва уменьшился с 89% до 64%, в группе контроля - с 84% до 78% соответственно, что на 15% больше, чем в группе контроля. В основной группе отек макулярной области уменьшился с 87% до 67% случаев, в группе контроля - в 86% до 81% соответственно, что на 14% больше, чем в основной группе. Частичная атрофия диска зрительного нерва после проведенного лечения в основной группе отмечалась в 54% случаев, в группе контроля этот показатель составил 78%, что на 24% больше, чем в основной группе.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о более высокой эффективности разработанной оригинальной схемы лечения и рекомендовать ее в качестве нейропротекторной схемы лечения передней ишемической оптической нейропатии у больных с артериальной гипертензией I-II степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абизгильдина Г.Ш. Реабилитация больных с частичной атрофией зрительного нерва. Вестник восстановительной медицины 2008; 4: 69–71.
2. Акопов Е.Л., Астахов Ю.С., Нефедова Д.Н. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология 2008; 9(2): 68–71.
3. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Фомичева И.И., Киселева Т.Н. Глазной ишемический синдром у больных со стенозами сонных артерий. Анналы хирургии 2007; 1: 9-11.
4. Егоров Е.А. Офтальмологические проявления общих заболеваний. Ставицкая Т.В., Тутаева Е.С. М.: ГЭОТАР-МЕДИА; 2006: 592.
5. Елисеева Т.О., Бишеле Н.Д. Применение вазоактивных препаратов для лечения ишемических заболеваний зрительного нерва и сетчатки. Русский медицинский журнал 2000; 1: 16–18.

6. Краснов М.М. К анализу особенностей внутриглазной гемодинамики и возможности терапевтического воздействия на нее при глаукоме и дефиците кровоснабжения. Вестник офтальмологии 1989; 6: 36–43.
7. Мирошникова Л.М., Дроздовская В.С., Смидович Л.Г., Аль-Захор Сами Мутанос. Клиника и лечение острых сосудистых оптических нейропатий. Офтальмологический журнал 1989; 6: 374–376.
8. Михайленко А.А., Иванов Ю.С. и др. Клинико-инструментальная оценка церебральной гемодинамики у больных с окклюзирующими поражениями сонных артерий (диагностическое и прогностическое значение). Журнал невропатологии и психиатрии 1994; 2: 5–8.
9. Hayreh S.S. Intravitreal triamcinolone for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. J. Neuroophthalmol. 2008; 28(1): 77–78.
10. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathy. Prog. Retin. Eye Res. 2009; 28(l): 34–62.
11. Hayreh S.S. Management of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2009; 247(12): 1595–1600.

SUMMARY

ORIGINAL PERFORMANCE INTEGRATED CIRCUITS NEUROPROTECTIVE LECHNIYA ANTERIOR ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY DEPENDING ON BLOOD PRESSURE

[1]Bezdetko P., [2]Martynyuk D.

[1]Kharkiv National Medical University; [2]State Higher Educational Institution "Ukrainian Academy of Medical Dental", Poltava, Ukraine

Anterior ischemic optic neuropathy (AION) is one of the main reasons of vision disorders among middle-aged and elderly people. During the examination of patients with AION, we were interested by the fact of low efficiency of the standard treatment course. Moreover, over 60% of such patients underwent the development of AION on the other eye during 1 year after the beginning of the disease.

The purpose of the given study is the development of efficient and original neuroprotection treatment scheme for AION, depending on the arterial pressure rate.

We examined 58 patients (65 eyes) with AION, depending on the arterial pressure rate. The patients were divided into two clinical groups. For the first group of 38 patients (38 eyes), we used the original AION treatment scheme developed by us. The group was divided into 3 subgroups, depending on their arterial pressure rate: patients with normal ap., patients with hypertension of I-II stages and patients with hypotension. For the control group, the standard treatment scheme was used.

The results received allow us to make a conclusion that the original treatment scheme, developed by us, is more efficient, and it can be recommended as a neuroprotection treatment scheme for AION among the patients with arterial hypertension of I-II stages.

Keywords: AION, arterial hypertension, intraocular pressure, arterial pressure.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОЙ КОМПЛЕКСНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

[1]Бездетко П.А., [2]Мартынюк Д.И.

[1]Харьковский национальный медицинский университет; [2]Высшее государственное учебное заведение «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Передняя ишемическая оптическая нейропатия (ПИОН) является одной из основных причин нарушения зрения и слепоты у людей среднего и пожилого возраста. Обследование пациентов с передней ишемической оптической нейропатией выявило низкий эффект от стандартного курса консервативного лечения, более того, у таких пациентов в более 60% случаев ПИОН возникала на парном глазу в течение года после дебюта заболевания.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилась разработка и оценка эффективности оригинальной нейропротекторной схемы лечения больных передней ишемической оптической нейропатией в зависимости от уровня артериального давления.

Обследовано 58 больных (65 глаз) ПИОН, которые были разделены на две клинические группы: в I группе (38 больных - 38 глаз) использована разработанная авторами оригинальная схема лечения ПИОН. В зависимости от уровня артериального давления группа распределялась на 3 подгруппы – с нормальным АД, гипертонией I-II стадии и гипотонией. Во II (контрольной) группе (20 больных - 27 глаз) применялась стандартная схема лечения.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о более высокой эффективности разработанной оригинальной схемы лечения и рекомендовать ее в качестве нейропротекторной схемы лечения передней ишемической оптической нейропатии у больных с артериальной гипертензией I-II степени.

რეზიუმე

წინა იშემიური ოპტიკური ნეიროპათიის ორიგინალური კომპლექსური ნეიროპროტექტორული სქემით მკურნალობის ეფექტურობის დამოკიდებულება არტერიული წნევის დონეზე

[1]პ. ბეზდეტკო, [2]დ. მარტინიუკი

[1]ხარკოვის ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი; [2]უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება „უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია“, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა წინა იშემიური ოპტიკური ნეიროპათიის მკურნალობის ორიგინალური ნეიროპროტექტორული სქემის შემუშავება და მისი ეფექტურობის შეფასება არტერიული წნევის დონის გათვალისწინებით.

გამოკვლულია წინა იშემიური ოპტიკური ნეიროპათიით დაავადებული 58 პაციენტი (65 თვალი). პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფში (38 პაციენტი, 38 თვალი) გამოყენებული იყო ავტორების მიერ მოწოდებული მკურნალობის ორიგინალური სქემა. არტერიული წნევის დონის გათვალისწინებით პაციენტები დაყოფილი იყო 3 ქვეჯგუფად: ნორმალური არტერიული წნევით, I-II სტადიის ჰიპერტონიული დაავადებით და ჰიპოტონიით. II ჯგუფში (20 პაციენტი, 27 თვალი) გამოყენებული იყო მკურნალობის სტანდარტული სქემა.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა მკურნალობის ორიგინალური სქემის მაღალი ეფექტურობა,რაც საფუძველს აძლევს ავტორებს რეკომენდაცია გაუწიონ ამ მეთოდის გამოყენებას I-II სტადიის ჰიპერტონიული დაავადებით და წინა იშემიური ოპტიკური ნეიროპათიით პაციენტებში.

THE EFFECTIVENESS OF PHYSICAL FACTORS IN THE TREATMENT OF COMPRESSION-DISLOCATION DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

[1]Rybalov O., [2]Yatsenko P., [3]Moskalenko P., [1]Yatsenko O., [3]Lakhtin Yu.

[1]Higher Educational Institution“The Ukrainian Medical Dental Academy”, Poltava;
[2]Communal Institution “Poltava Regional Centre of Dentistry-Clinical Dental Clinic”;
[3]Sumy State University, Medical Institute, Ukraine

Numerous medical and statistical research determined that the functional disorders of the rather complex anatomical formation as the temporomandibular joint (TMJ) among other diseases of joints are the most common. According to different sources, this figure varies from 20% to 80% [9,15,18].

In the modern classifications of TMJ diseases [4,15], there is such nosological form as its dysfunction. Today in practice of dentists the diagnose TMJ dysfunction is the most popular, but it does not reflect the true nature of the disease. In fact, dysfunction is a collective term [1,5]. However, among all kinds of dysfunctions the so-called painful dysfunction of TMJ is allocated, which has a number of names: jaw arthropathy, muscular-facial pain syndrome, pain dysfunction of the lower jaw, orofacial dyskinesia, mioarthropathy, chewing pain, temporomandibular joint arthralgia, chewing arthralgia and others [2,12,15,16], According to experts [8] all these terms are not accurately determine the nature of the disease, because they do not fully and accurately reflect its pathogenesis, they reflect only the main clinical symptoms: pain in the face, tenderness of masseter muscles, limitation of mouth opening, clicking in the temporomandibular joint. Errors in diagnosis of TMJ disorders lead to irrational prolonged ineffective treatment, which can results in irreversible changes in the components of the joint [13,17].

For the relief of pain in the muscles and developing aseptic inflammation, reduce of the tone of the masseter muscles, improvement of the metabolic processes in them the non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, anesthetic blockades, physiotherapy techniques are used [9,14]. However, in practice, in the treatment of TMJ dysfunction the physical and physiotherapy techniques are underused. These techniques contribute to the optimization of processes of restoration of muscle-articular imbalance and elimination of pain phenomena.

The aim of this study is the clinical and functional assessment of the effectiveness of physical factors in the treatment of patients with compression-dislocation dysfunction of temporomandibular joint.

Material and methods. Investigations were carried out on 33 patients (20 men, 13 women) aged 21-57 years, of which it was formed the index (22 pers.) and control (11 pers.) groups. The diagnosis compression-dislocation dysfunction of TMJ was determined on the basis of clinical and radiological (orthopantomography and zonography) survey data.

Radiological studies were performed on orthopantomograph OP300 Maxio (KaVo, Germany).

Bioelectric activity of the genuine masseter and temporal muscles was studied by electromyography (EMG) on myograph "Neuro-EMG-Micro" by company "Neurosoft" (Russia). The special skin electrodes placed in plastic were use that allows leaving the same electrode spacing during all repeated studies. The record of electromyograms was performed under the following mode: calibration signal - peace - lockjaw - peace - mastication - swallowing. To decode them it was used a computer program developed at the Department of Prosthetic Dentistry and Implantology, led by Professor V.V. Rubanenko [3]. We analyzed the value of the maximum and minimum amplitudes of the firing of bioelectrical activity of the muscle fibers (mkV), the phases of muscle activity and rest (ms), the ratio (C) of the duration of bioelectric activity (Ta) and the bioelectrical rest of the muscle fibers (Tr) [3]. EMG was performed before treatment and in 8 days.

The characterization of pain was evaluated in the Visual Analog Scale (VAS) according to the ten-point scale: 0 - no pain, 1-2 - a slight pain, 3-4 - moderate, 5-6 - strong, 7-8 - very strong, 9-10 – extremely strong, impossible [14].

All patients were undergone manually reposition of the joint heads of the lower jaw in the correct anatomical position.

The next day, a vibrating massage of all groups of the masseter muscles, tourmaline ceramic on the joint area with a painful symptom and a local exercise therapy were assigned for the patients from the index group.

For a vibrating massage a portable apparatus produced by the company "Bayer" (Germany) 35 W with two special heads was used. These procedures were carried out during 7 days.

The treatment with tourmaline ceramic was carried out using the tourmaline projector NM 200 ("Butterfly - Babochka") produced by South Korean company "Nuga Medical" (Fig. 1), which applied to the zone of corresponding TMJ and masseter muscles. The procedure lasted 30-40 minutes at a temperature of instrument 50-55º C during 7 days.

For local physical therapy it was used isotonic, isometric and toning exercises for all groups of the masseter muscles.

On the next day after repositioning the patients of the control group were undergone only the blockade of the periarticular area of joint with a pain symptom with 2.0 ml of 2% lidocaine solution, 2 times a week.

Statistical processing was performed using the software package AtteStat 10.8.4. for MS Excel, which calculates the average value, the average error. The significance of differences between groups' indicators before and after treatment was evaluated by the pairwise Wilcoxon test.

Fig. 1. Tourmaline projector "Butterfly (Babochka)"

Results and discussion. In a study it was identified that all patients have one sided compression-dislocation dysfunction of TMJ with symptoms of pain syndrome and one sided subluxation of the articular head (Fig. 2,3).

Fig. 2. Orthopantomogram of Patient P., 46 years old. There is an asymmetry of location of articular heads of the lower jaw at an open mouth. Diagnosis: compression-dislocation dysfunction of the TMJ with pain symptoms; subluxation of the right articular head

On the day of the primary treatment in 6 patients of the index group the pain was characterized as moderate, 11 - strong, 4 - very strong, 1 – extremely strong (in average 5.542±0.32 points). 3 patients in the control group characterized the pain as moderate, 5 - strong, 2 - very strong, 1 – extremely strong (in average of 5.545±0.54 points). The significance of the differences in the assessment of pain between the two groups of patients was insignificant ($p>0.05$).

After manual repositioning of the lower jaw all patients even as early as the first day has the significant reduce of painful symptoms and discomfort in TMJ. The phenomenon of the deviation of the lower jaw was not observed.

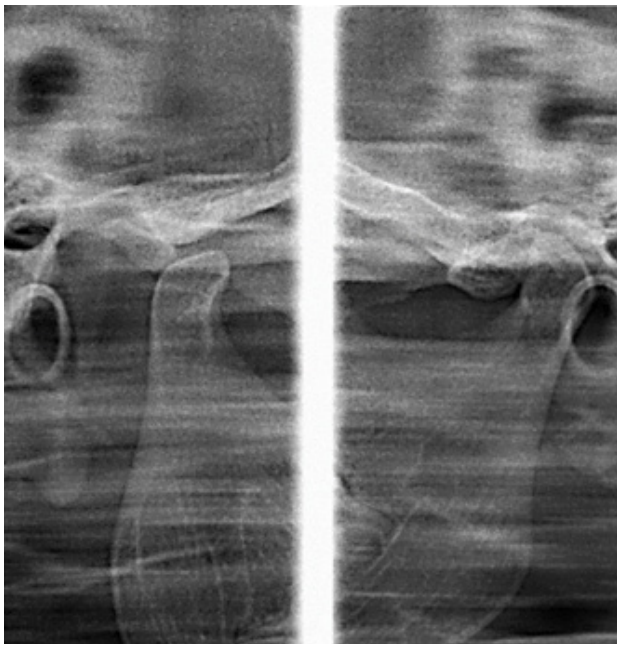


Fig. 3. Zonogramm of both TMJ at the open mouth of the same patient. The narrowing of joint space on the left and the expressed offset of the right articular head forward over the top of the articular tubercle are marked.

After the complex of treatment and rehabilitation measures up to 8 day the pain intensity decreased significantly. Thus, according to VAS system in 17 (77%) patients of the index group the pain in the joint area and masseter muscles disappeared completely; 3 (13.6%) patients has insignificant pain; 2 (9%) has moderate, which averaged 0.50±0.13 points. In the control group 3 patients (27%) has no pain; 2 patients (18%) has insignificant pain; 3 patients (27%) has moderate, 3 patients (27%) has strong (in average 3.09±0.11 points), $p<0.05$. In addition, the pain symptom can only be removed for the duration of anesthesia (2-3 hours) in 4 patients.

Visual assessment of EMG of genuine masseter and temporal muscles in patients during primary examination on the first day revealed a pronounced asymmetry of their graphic presentation on the side of dysfunction and symmetrical side borth in the frequency of filling and in the maximum and minimum parameters in the period of compression and mastication. In our view, this can be explained by a variety of expressions of pain symptoms. Proof of this are the electromyograms of the patients in the period of mastication, which were characterized by a greater degree of heterogeneity and the alternation of different sized bursts with varying activity with irregular periods of incomplete bioelectrical rest.

Analysis of EMG parameters during the compression of jaws and during mastication objectively evidences of functional impairment in the activities of genuine masseter and temporal muscles, both on the side with pain symptoms, and on symmetrical (Table 1). It should be noted that the functional abnormalities in the muscles are more pronounced on the side of TMJ dysfunction ($p<0.05$) in all patients, and the differences in parameters between the index and control group are of little significance ($p>0.05$).

Results of electromyography of massseter muscles on the side of pain dysfunction of TMJ, which is held on the 8th day after the treatment in the index group, evidence a gradual recovery of the function of muscular system (Table 2). These figures are close to the parameters of the bioelectrical activity of muscles that are typical for healthy individuals [7,13].

Table 1. Results of EMG of genuine masseter and temporal muscles on the side of the dysfunction before treatment

Parameters	Side with dysfunction		Symmetrical side	
	Index group	Control group	Index group	Control group
	during the compression of the teeth			
Frequency of filling (Hz)	301.51±7.27*	298.01±7.13*	277.07±6.52	266.12±5.12
Maximum value (mkV)	221.04±16.44*	238.08±13.23*	378.01±21.27	364.03±19.09
Minimum value (mkV)	-200.88±14.90*	-206.72±12.55*	-245.57±14.31	-215.10±11.12
	during mastication			
Time of activity (ms)	564.42±23.88 *	488.80±22.55*	499.80±20.50	511.02±21.08
Rest time (ms)	328.34±9.36*	295.17±9.60*	312.07±8.62	331.24±8.06
Frequency of filling (Hz)	301.42±7.95*	274.007±7.08	264.09±6.18	298.46+8.26
Maximum value (mkV)	184.72±9.15*	264.14±12.49*	284.11±13.60	295.15±9.13
Minimum value (mkV)	-382.15±29.36	-372.11±30.16	-371.18±28.16	-367.21±33.04
Activity ratio	1.71±0.12	1.65±0.11	1.59±0.11	1.54±0.13

*note: * - significant differences on the side of the dysfunction and on symmetrical side, $p<0.05$*

Table 2. Results of EMG of genuine masseter and temporal muscles on the side of the dysfunction in patients after treatment

Parameters	Index group	Control group
	during the compression of the teeth	
Frequency of filling (Hz)	245.57±14.31	281.06±12.10
Maximum value (mkV)	881.80±22.55	538.12±11.03*
Minimum value (mkV)	-778.08±21.27	-440.64±13.25*
	during mastication	
Time of activity (ms)	320.89±9.70	468.18±18.56*
Rest time (ms)	246.98±43.13	280.13±12.62*
Frequency of filling (Hz)	230.04±11.41	269.04±6.18
Maximum value (mkV)	894.27±12.61	461.23±11.10*
Minimum value (mkV)	-844.07±13.49	-396.18±26.46*
Activity ratio	1,3±0,14	1.67±0.16*

*note: * - in the index and control group, p<0.05*

Among patients of the control group after treatment only 4 have EMGs that were close to normal. The average values of most parameters were significantly worse than the patients of the index group have (p<0.05), this indicates on incomplete functional recovery of muscles.

The proposed scheme of treatment is consistent with the concepts of the pathogenesis of compression-dislocation dysfunction of TMJ. In the development of this type of TMJ the following abnormalities have an essential importance: one sided dysfunction of the massseter muscles, discoordination of the lateral pterygoid, temporal and genuine masseter muscles. The asymmetric contraction of these muscles leads to the uncoordinated displacement of both joint heads in joint pits, which in turn causes the compression or pinching of intraarticular disc in the lateral-upper sections of the articular cavity of one of the joints, as well as a vast network of nerve fibers located here. This is accompanied by a pain symptom not only in the joints and masseter muscles, but also in ear and headaches. A characteristic feature is the position of the joint head. With an open mouth on the side with pain, it is "buried" in the joint cavity, and on the other side it is beyond the apex of the articular tubercle, that can be qualified as its subluxation or anatomical and functional instability of TMJ with fairly severe symptoms [8,10].

Muscle spasm is the basis for the development of dysfunctional syndrome and arises from excessive strain, contraction or fatigue of muscle. At the first stage in the muscle there is a residual stress, and then a stable local hypertension in which there are secondary disorders: cardiovascular, metabolic, inflammatory [2]. Tourmaline alloy emits infrared heat of narrow spectrum and magnetic waves, which in combination helps to relieve muscle tension, spasms and pain. Vibration massage and physiotherapy of the masseter muscles also contribute to the improvement of circulation and increase of the metabolic processes of the muscular-articular apparatus [6].

Conclusion

Thus, the complex treatment of muscular-joint compression-dislocation dysfunction of one of the TMJ, with includes physical therapy, helps to restore the disturbed ratio of its anatomical components. The restoration of bioelectric activity of masseter muscles due to early activation of the neuromuscular apparatus by the mechanical action of the vibration massage, the positive role of tourmaline ceramics and local physical therapy for all groups of facial muscles to relieve pain in the joint provides a positive effect in almost all patients.

REFERENCES

1. Аветіков Д. С., Іваницька О. С., Рибалов О. В. Комплексний підхід до вибору методів обстеження пацієнтів із больовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглобу як умова ефективного їх лікування. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії 2013; 2(42): 15-17.
2. Брега И.Н., Адоньева А.В., Доронин Б.М. и др. Первичная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома лица в условиях амбулаторного стоматологического приема. Лечащий врач 2011; 5: 16-22.
3. Дворник В.Н., Баля Г.М., Згонник О.С. и др. К вопросу о стандартизации комплексных электромиографических исследований в клинике ортопедической стоматологии. Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии: Сб. науч. работ. 6. Харьков: 2003; 207-209.
4. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия. Электронный ресурс. http://www.mkbl0.ru/.
5. Москаленко П.О. Морфо-функціональні порушення при гіпермобільності суглобової головки нижньої щелепи і методи їх корекції. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Полтава: 2012; 21.

6. Пирогова Л.А., Велитченко Н.П., Галяс Т.Н. Современные технологии аппаратных методов массажа и криотерапии: монография. Гродно: ГрГМУ; 2012: 116.
7. Семененко Ю.І. Дослідження залежності дії різних факторів під час електроміографічного дослідження на якість отриманих результатів. Український стоматологічний альманах 2010; 4: 63-66.
8. Шувалов С.М. Заболевания и дисфункциональные нарушения височно-нижнечелюстного сустава у детей и взрослых. Клиника, диагностика, лечение. Винница: «Книга-Вега»; 2012: 48.
9. Щербаков А.С., Петрика И.В., Буланов В.И., Загорко М.В. Изучение распространенности и диагностики функциональных нарушений ВНЧС у лиц молодого возраста. Институт стоматологии 2013; 1: 18-20.
10. Яценко О.І., Рибалов О.В., Іваницька О.С., Яценко П.І. Клініко-рентгенологічна характеристика компресійно-больового симптома скронево-нижньощелепного суглоба. Вісник проблем біології і медицини 2015; 2(1): 363-366.
11. Bae Y., Park Y. The effect of relaxation exercises for the masticator muscles on temporomandibular joint dysfunction (TMD). Journal of Physical Therapy Science 2013; 25(5): 583-586.
12. Gui M.S., Pimentel M.J., Rizzatti-Barbosa C.M. Temporomandibular disorders in fibromyalgia syndrome: a short-communication. Revista Brasileira de Reumatologia 2015; 55(2): 189-194.
13. Haghigaht A., Davoudi A., Rybalov O., Hatami A. Condylar distances in hypermobile temporomandibular joints of patients with excessive mouth openings by using computed tomography. J Clin Exp Dent. 2014; 6(5): 509-513.
14. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). Arthritis care & research 2011; 63(11): 240-252.
15. Manfredini D., Guarda-Nardini L., Winocur E. et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2011; 112(4): 453-462.
16. Peck C.C., Goulet J.P., Lobbezoo F. et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. Journal of Oral Rehabilitation. 2014; 41(1): 2-23.
17. Scrivani S.J., Keith D.A., Kaban L.B. Temporomandibular disorders. N. Engl. J. Med. 2008; 25 (359): 2693-2705.
18. Stoll M.L., Sharpe T., Beukelman T. et al. Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. Journal of Rheumatology 2012; 39(9): 1880-1887.
19. Tuncer A.B., Ergun N., Tuncer A.H., Karahan S. Effectiveness of manual therapy and home physical therapy in patients with temporomandibular disorders: A randomized controlled trial. Journal of bodywork and movement therapies. 2014; 17(3): 302-308.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF PHYSICAL FACTORS IN THE TREATMENT OF COMPRESSION-DISLOCATION DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

[1]Rybalov O., [2]Yatsenko P., [3]Moskalenko P., [1]Yatsenko O., [3]Lakhtin Yu.

[1]Higher Educational Institution "The Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava; [2]Communal Institution "Poltava Regional Centre of Dentistry-Clinical Dental Clinic"; [3]Sumy State University, Medical Institute, Ukraine

The aim of the study was clinical and functional assessment of the effectiveness of physical factors in the treatment of patients with compression-dislocation dysfunction of the temporomandibular joint.

We observed two groups of patients. All patients were undergone the repositioning of the joint heads of the lower jaw. Patients of the index group were assigned a vibrating massage of all masseter muscles, tourmaline ceramic on the joint area and a local physical therapy. Patients in the control group had only lidocaine blockade of periarticular area twice a week. Treatment efficacy was evaluated on the eighth day after the start of the treatment according to the bioelectric activity of the genuine masseter and temporal muscles, the intensity of pain according to in Visual Analog Scale, and according to the results of the clinical examination.

In most patients of the index group the electromyography data after treatment were approaching to norm, the phenomenon of dysfunction of the temporomandibular joints was reversed. In the control group the full restoration of the functional activity of muscle did not occur.

The addition to the complex of therapeutic measures a vibration massage, tourmaline ceramics and local physical therapy for patients with dysfunction of the temporomandibular joints allows to get a positive effect.

Keywords: temporomandibular joint, dysfunction of temporomandibular joint, dysfunction treatment, electromyography.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМПРЕССИОННО-ДИСЛОКАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

[1]Рыбалов О.В., [2]Яценко П.И., [3]Москаленко П.А., [1]Яценко О.И., [3]Лахтин Ю.В.

[1]Высшее государственной учебное заведение "Украинская медицинская стоматологическая академия", Полтава; [2]Коммунальное учреждение «Полтавский областной центр стоматологии - клиническая стоматологическая поликлиника»; [3]Сумский государственный университет, Медицинский институт, Украина

Целью исследования явилась клинико-функциональная оценка эффективности применения физических факторов в лечении больных компрессионно-дислокационной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава.

Под наблюдением находились две группы больных. Всем больным проводили репозицию суставных головок нижней челюсти. Пациентам основной группы назначали вибрационный массаж всех жевательных мышц, турманиевую керамику на область сустава и локальную лечебную физкультуру. Пациентам контрольной группы делали только лидокаиновую блокаду периартикулярной зоны 2 раза в неделю. Эффективность лечения оценивали на восьмые сутки после начала лечения по данным биоэлектрической активности собственно-жевательных и височных мышц, интенсивности боли в системе Visual Analog Scale, результатам клинического обследования. У большинства больных основной группы после лечения данные электромиографии приближались к норме, явления дисфункции височно-нижнечелюстных суставов были купированы. В контрольной группе полного восстановления функциональной активности мышц не наступало. Включение в комплекс лечебных мероприятий вибрационного массажа, турманиевой керамики и локальной лечебной физкультуры пациентам с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов обеспечивает положительный эффект.

რეზიუმე

ფიზიკურ ფაქტორთა ეფექტურობა საფეთქელ-ქვედა ყბის სახსრის კომპრესიულ-დისლოკაციური დისფუნქციის მკურნალობისას

[1]ო. რიბალოვი, [2]პ. იაცენკო, [3]პ. მოსკალენკო, [1]ო. იაცენკო, [3]იუ. ლახტინი

[1]უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება "უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია", პოლტავა; [2]საჯარო დაწესებულება "პოლტავას რეგიონალური სტომატოლოგიის ცენტრი - კლინიკური სტომატოლოგიური პოლიკლინიკა"; [3]სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიზიკურ ფაქტორთა გამოყენების კლინიკურ-ფუნქციური შეფასება საფეთქელ-ქვედა ყბის სახსრის კომპრესიულ-დისლოკაციური დისფუნქციის მქონე ავადმყოფების მკურნალობაში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ავადმყოფთა ორი ჯგუფი. ყველა ავადმყოფს უტარდებოდა ქვედა ყბის სასახსრე თავების რეპოზიცია. ძირითადი ჯგუფის პაციენტებს უნიშნავდნენ ყველა საღეჭი კუნთის ვიბრაციულ მასაჟს, თურმანიუმის კერამიკას სახსრის მიდამოზე და ლოკალურ სამკურნალო ფიზკულტურას. საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს კვირაში 2-ჯერ უკეთდებოდათ მხოლოდ პერიარტიკულური ზონის ლიდოკაინის ბლოკადა. მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ხდებოდა მკურნალობის დაწყების შემდეგ მერვე დღეს საკუთრივ საღეჭი და საფეთქლის კუნთების ბიოელექტრული აქტივობის მონაცემებით, Visual Analog Scale სისტემაში ტკივილის ინტენსივობით, კლინიკური გამოკვლევების შედეგებით. ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფთა უმეტეს ნაწილს მკურნალობის შემდეგ ელექტრომიოგრაფიული მონაცემები უახლოვდებოდა ნორმას, მიღწეულ იქნა საფეთქელ-ქვედა ყბის სახსრების დისფუნქციის მოვლენების კუპირება. საკონტროლო ჯგუფში კუნთების ფუნქციური აქტივობის სრული აღდგენა არ მოხდა.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ვიბრაციული მასაჟის სამკურნალო ღონისძიებების, თურმანიუმის კერამიკის და ლოკალური სამკურნალო ფიზკულტურის კომპლექსური გამოყენება საფეთქელ-ქვედა ყბის სახსრების დისფუნქციის მქონე პაციენტების მკურნალობაში მაღალეფექტურია.

CLINICAL AND PHARMACEUTICAL ASPECTS OF USE OF THE ANTITHROMBOTIC DRUGS FOR THE PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE (REVIEW)

Zhunussov Y.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

In a far 1973 a famous P. Stamler wrote: "The IHD spreading achieved the level which will lead to a global epidemy arising in the following years if we are not able to change this negative trend by stable studies directed to reveal the origin and define preventive measures". The IHD is one of the most spreading CVD in all economically developed countries. In accordance with prospective studies, there are about 5-7% men suffered from IHD at the age of 21 to 45 and 17-26.5% at the age of 45 to 69 years. IHD spreading among women is a bit lower at the senior age group and usually does not exceed 13-15% [3,18,19]. More than a half of all fatal cases is for IHD, including the death caused by CVD. One of the highest indicator of IHD spreading and death cases due to this disease in CIS is in the Republic of Kazakhstan, therefore the picture does not look nice: the CVD share covers the biggest number of death cases, i.e. 55.4%, at that the atherothrombotic affect is the reason of death in 30% cases [1]. Medical and social significance of the problem grows more and more due to the fact that IHD often occurs for able to work and creative people, limiting their social and labor activity. In addition, within the several years there is a stable trend is observed in anti-aging of this pathology.

We may confirm that such extreme IHD development form as acute coronary syndrome (ACS), the stroke are actually leading socially significant diseases characterizing phenotype of the modern patient occupying one of the leading positions in the structure of the general death in the developed countries [1-3,5]. All these factors are like heavy burden of the state economy. One of extreme signs of IHD is ACS. The ACS notion started being used by scientists cardiologists and clinicists in the beginning of 90th. Origin of this term relates to appearance of new data about mechanism of acute condition of the IHD, synthesis and implementation in the clinic of the new group of pharmacological drugs, change of opinion on tactics of monitoring of the patients with acute coronary insufficiency [2,4,6,16].

The pathogenesis of the ischemic diseases of the organs and human body systems includes IHD (including ACS), ischemic brain attach, sphacelus of limbs and other blood supply disturbance of organs and tissue, the leading place is occupied by inflammable and atherosclerotic damage of vessels with damage of intima integrity, feebleness of circulation, regional and system change of coagulation blood potential to hyper coagulation due to increase of aggregation and adhesive activity of thrombocytes and erythrocytes, abrosia of activity of the anticoagulant blood components and suppression of the fibrinolysis process [1,15,24].

On damage of the endothelium of vessels of the different ethiology the thrombus formation takes place which leads to the critical luminal occlusion or its full closing (partial or full occlusion) [1].

Generally recognized main IHD medical treatment currently is prescription of anithrombotic drugs which is the obligatory step in therapy in case of lack of any contra indications for the patients with different clinical signs of atherothrpmbosis, and primarily the IHD with atherosclerotic stenosis of coronary artery.

At present there are two groups of antithrombotic drugs administered on IHD therapy. The first group of antithrombocytic drugs administration of which is not recommended for the practical cardiology due to lack of prove base of advantages to acetylsalicylic acid (ASA), non-efficiency and potential risk includes sulfinpyrazone, dipyridamole, prostacyclin, thromboxane A2 synthetase blockers, thromboxane A2 receptor antagonists. Thus, currently there is no evidence of usefulness of dipyridamole as a monotherapy, or in combination with ASA or thienopyridines for IHD patients. It is assumed that it is characterized by relatively low antithrombocytic activity and risk of development of the steal syndrome with possible worsening of the clinic symptoms of stenocardia [7-9,13].

The second group is the basis of modern antiplatelet therapy: indirect anticoagulants, inhibitors of cyclooxygenase (COX) - acetylsalicylic acid receptor blockers of adenosine diphosphate (ADP) (clopidogrel, ticlopidine) and blockers glycoprotein IIIa/IIb for intravenous use (absiksimab, eptifibatide, tirofiban) [9].

In 2002 results of the large meta-analysis have been published on assessment of the efficiency of antithrombocytic drugs, covering 287 studies of more than 200 thous. Patients with high risk of development of the vascular events [10,11].

It has been shown that administration of antiplatelet agents reduces the overall risk of vascular events by about one quarter, nonfatal myocardial infarction - 1/3, nonfatal stroke - 1/4, acute vascular death - 1/6. Absolute risk reduction of vascular complications during treatment with antiplatelet drugs for 2 years among those with myocardial infarction, was 36 per 1,000 patients; in patients with acute myocardial infarction treated for 1 month. - 38 per 1000; in patients with stroke or transient ischemic attack and treated for 2

years - 36 per 1000; in patients with acute stroke who were treated for 3 weeks. - 9 per 1000.

Administration of anticoagulants is justified in patients at high risk of vascular complications (with prior macrofocal myocardial infarction front localization, the presence of heart failure symptoms intracardiac thrombosis episodes thromboembolic complications a history of atrial fibrillation, deep vein thrombosis of legs) as well as in other clinical situations.

ASA is the oldest and well-known antiplatelet, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs - a group of derivatives of salicylic acid), used in medical practice for over 100 years. Its antiplatelet properties have been recovered in the middle of the last century. Its mechanism of action is associated with blockage of platelet cyclooxygenase, resulting in platelets blocks the synthesis of thromboxane A2 (TxA2) - a potent inducer of platelet aggregation. It is prescribed prophylactically to prevent further blood clots capable of re-clog the artery damage or other [12].

By blocking only one way of platelet activation associated with the inhibition of cyclooxygenase and the formation of thromboxane A2, acetylsalicylic acid, obviously can not solve all the problems of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome [9,14,20]. Since 1980, ASK actively started being used in clinical practice for the treatment of acute coronary syndrome for the prevention of myocardial infarction.

Several significant studies (VA, RISC, ISIS 2) have been conducted, which clearly demonstrated the ability of ASA to reduce the risk of acute myocardial infarction and acute coronary death by 41-70% [15]. However, in a number of independent studies of acute coronary syndrome without ST-segment elevation on ECG (ESSENCE, PISM PLUS), it was found out that the nearest forecast depends on the ASA to the development of acute coronary artery disease. Thus, in the PRISM PLUS study, the administration of ASA in acute coronary syndrome, myocardial infarction, refractory angina and sudden death to 7th day of follow-up was 12.1% among patients previously not treated with ASA, and 23.5% - among individuals taking ASA to the development of an exacerbation.

This fact was called “aspirin paradox”, which led to the D.L. Bhatt and E.J. Topol [20] attributing ASA to “suboptimal antiplatelet agents”. We should not forget the fact that, according to different authors, the number of resistant individuals ASA ranges from 5 to 40%, while it is greatest in patients with coronary artery disease exacerbations, developed on the background of constant use of ASA. There is reason to believe that the amount of ASA resistant patients increases with the duration of its administration.

In addition, ASA has ulcerative action which is with long-term administration makes a damaging effect on the gastrointestinal tract, particularly the stomach. ASA inhibits the cyclooxygenase enzyme, which protects the stomach lining by PgE2 prostaglandin synthesis, which leads to side effects such as the formation of ulcers of the gastric mucosa and bleeding. Administration of enteric forms ASA has been considered for quite a long time, and recognized as the only 100% solution to this problem based on opinions of many clinicians.

However, results of recent studies show that the formation of erosions and ulcers of the stomach are observed, even with administration of ASA enteric coated, which cicatrized in 90% of cases when using blockers H2 histamine receptors and antacids only after the abolition of these forms of ASA.

Most currently recommended core group of antithrombotic drugs used in ischemic heart disease are adenosine receptor antagonists (ADP). Irreversible P2Y12 receptor inhibitors are thienopyridyl (ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel), and reversible - ticagrelor and kangrelor.

It is known that all of mediators which activate platelets stimulate the release of ADP, which initiates a cascade of processes, including further activation and aggregation of platelets. The main representatives of this group are antiplatelet agents clopidogrel and ticlopidine. Wherein clopidogrel is the most widely used in clinical practice. Both of these drugs inhibit the ADP-induced platelet aggregation. Ticlopidine has been firstly introduced in 1978. The recommended dose of ticlopidine is 250 mg 2 times a day with meals. Widespread use of ticlopidine is prevented due to rather serious side effects from the gastrointestinal tract (diarrhea, abdominal pain, nausea and vomiting), allergic reactions, neutropenia (approximately 2.4% of patients, severe in 0.8% of cases), in rare cases, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

In case of prescription of ticlopidine, it is recommended to carry out a blood test to the definition of the content of neutrophils and platelets every 2 weeks during the first 3 months of treatment. Neutropenia usually disappear within 1-3 weeks after discontinuation of the drug, the TTP requires immediate exchange of transfusion of blood plasma [14]. Now experts do not show enthusiasm for ticlopidine and indicate that more favorable safety characteristics and confirmed effectiveness of clopidogrel make this drug to be currently leading antithrombotic agent.

Clopidogrel is the most famous representative of thienopyridines group, antiplatelet mechanism of action which is associated with irreversible inhibition of P2Y12-receptors to adenosine, located on the platelet membrane. Clopidogrel, like other members of the group , i.e. iclopidine, prasugrel

relates to prodrugs. The formation of metabolites that have antiplatelet activity occurs in the liver. Clopidogrel, ticlopidine unlike when administered at a loading dose of 300-600 mg is able to achieve rapidly a therapeutic concentration, and therefore provide a rapid inhibition of platelet function. Also clopidogrel favorably differs from ticlopidine by lower incidence of side effects, the most significant of which are bleeding, neutropenia, thrombocytopenia [25].

Prasugrel is a new representative of this group which is still poorly understood. The TRITON study in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation on the electrocardiogram, the planned procedures of percutaneous coronary intervention therapy prasugrel compared with clopidogrel was associated with fewer CVD, but with great risk of major bleeding, including fatal [4].

Since the end of the last century in Europe and the United States clopidogrel was prescribed in order "to reduce the risk of atherosclerotic events (myocardial infarction, stroke, and death due to vascular disease) in patients with atherosclerosis who have recently suffered a stroke, heart attack, or who suffer from peripheral artery disease." Clopidogrel is an antiplatelet agent, specific and potent inhibitor of platelet aggregation; it has vasodilating action. Selectively it reduces binding of ADP receptors on platelets and activation of the glycoprotein IIb/IIIa receptors under the action of ADP, thus weakening the platelet aggregation.

Clopidogrel reduces platelet aggregation induced by other agonists, preventing the activation of ADP release, does not affect the activity of phosphodiesterase. It irreversibly binds to ADP receptors of platelets, which are impervious to ADP stimulation throughout the life cycle (about 7 days). Deceleration of platelet aggregation is observed at 2 h after administration (40% inhibition) of the initial dose of 400 mg. The maximum effect (60% inhibition of aggregation) develops after 4-7 days of continuous use at a dose of 50-100 mg/day.

The antiplatelet effect of clopidogrel is maintained during the entire life of the platelet (7-10 days). In the presence of atherosclerotic vascular lesions it prevents the development of atherothrombosis regardless of the localization of vascular (cerebrovascular, cardiovascular or peripheral lesions). The major metabolite is inactive derivative of a carboxylic acid, the time to reach maximum concentration TCmax which after repeated oral doses of 75 mg is achieved within 1 h (maximum concentration Cmax - about 3 mg/l). Excreted by the kidneys 50%, through the intestine - 46% (120 hours after administration). The period of half-excretion of T1/2 of the main metabolite after single and repeated administration makes up 8 hours. The concentrations of metabolites excreted by the kidneys - 50%. Concentration of the major metabolite in plasma after administration of 75 mg/d is lower in patients with severe renal disease (CC 5-15 ml/min) compared with patients with moderate renal disease (QC from 30 to 60 ml/min), and healthy individuals.

Clopidogrel was approved for widespread use on the basis of the results of the study CAPRIE (clopidogrel compared with ASA in patients with an increased risk of ischemic events) [24]. This was a large, international, randomized, double-blind study in parallel groups versus clopidogrel (reception dose once daily) with ASA (325 mg once daily). Total randomized patients number was 19,185, and the follow-up period made up from 1 to 3 years (mean 1.91 years). The study included three groups of patients: recent myocardial infarction (within the last 35 days), recent ischemic stroke (at least 7 days after diagnosis and for 6 months after diagnosis), and patients with objectively established peripheral vascular disease.

The results of this study showed that the incidence of a composite endpoint events or more (myocardial infarction, stroke or death due to vascular disease) in the ASA group is 5.83% per year, and in the clopidogrel group - only 5.32% per year. This difference was statistically significant: $p<0,05$ ($p=0,043$), and reduced the relative risk of using clopidogrel was 8.7% [24]. Based on data from studies CAPRIE, in 1997 the, FDA approved the use of clopidogrel in the United States (unlike ASA and ticlopidine) as a mean of secondary prevention in patients with atherosclerotic disease.

Indications for the use of clopidogrel is prevention of atherothrombotic events in patients with myocardial infarction, ischemic stroke, or established peripheral artery disease; in patients with acute coronary syndrome without ST elevation ST (unstable angina or myocardial infarction without Q-wave on an electrocardiogram), in combination with ASA. Contraindication to clopidogrel is as follows: hypersensitivity, severe liver failure, hemorrhagic syndrome, acute bleeding (including intracranial hemorrhage) and diseases that predispose to its development (gastric ulcer and duodenal ulcer in the acute stage, ulcerative colitis, tuberculosis, tumors lung hyperfibrinolysis); pregnancy, lactation, neonatal period, age younger than 18 years old, galactose intolerance, lactase deficiency or malabsorption of glucose, galactose (preparation includes lactose).

With precautions, clopidogrel is used in moderate hepatic and/or renal failure, trauma, preoperative condition, while ASA, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (including inhibitors COX-2), warfarin, thrombolytic agents, heparin and glycoprotein Iib/IIIa are contraindicated. Clopidogrel is administered per os in 75 mg dosage 1 time per day regardless of the meal.

Treatment should begin within the period of a few days up to 35 days in patients after myocardial infarction and from 7 days to 6 months - in patients after ischemic stroke. For patients with acute coronary syndrome without ST elevation ST (unstable angina or myocardial infarction

without Q-wave on ECG) clopidogrel treatment begins with a single dose of 300 mg, and then continue at a dose of 75 mg 1 time a day (with ASA in a dose of 75-325 mg/day). Effective use of the treatment regimen for up to 12 months, the maximum effect was observed in 3 months after the start of treatment.

Also it is proved that joint use is possible for two different mechanisms of action of antiplatelet agents (clopidogrel and ASA) in the study CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), which included 12,562 patients with ACS without ST-segment elevation in the ECG; duration of follow-up from 3 to 12 months (average of 9 months) [26]. Clopidogrel is used once in a loading dose of 300 mg followed by 75 mg / day in addition to the 75-325 mg of ASA.

It is found out that the proved reduced risk of myocardial infarction, stroke, vascular death, severe episodes of myocardial ischemia in the combination therapy group at the end of the first day was 34%. In general, at the end of the observation period, reducing of risk of myocardial infarction, stroke, cardiovascular death was 20% (p=0.001) with the combination of clopidogrel with ASA compared with ASA monotherapy. It should be noted that the advantage of the combination therapy with ASA clopidogrel was observed in all groups of coronary risk and was not dependent on concomitant administration of heparin or inhibitors IIb/IIIa-receptors.

COMMIT study is the largest among studies conducted in recent years in pharmacotherapy in patients with myocardial infarction. Its purpose was to assess the effectiveness of clopidogrel and metoprolol [25]. The study included 45,852 patients admitted to 1250 hospitals in China with a clinical picture of acute myocardial infarction that occurred within 24 hours after the onset of symptoms, and segment elevation ST/left bundle branch block (93%) or segment depression ST (7%) on the ECG.

The group of ASA administration 22,891 patients have been randomized, in the group of ASA and clopidogrel administration - 22 961. Clopidogrel has not been prescribed in the loading dose, all patients received the drug at 75 mg/day until the day of discharge and no more than 4 weeks. Combination therapy resulted in a significant reduction of the risk of death, myocardial infarction and stroke by 9%, overall mortality - by 7% compared to ASA. Translated into absolute values the benefits of the combination therapy made up 9 prevented vascular events per 1000 patients treated for 2 weeks.

Note that, despite the absence of the first loading dose, the effect of adding clopidogrel manifested from the very first days of treatment (reduction of the risk of vascular events by 11%, mainly due to the reduction of total mortality). The use of combination therapy did not lead to an increase in the number of fatal bleeding in patients included in the study. In 2005, the recommendation of the American College of Cardiology and the American Heart Association have been released for percutaneous coronary invasive procedures [17,38] (and then with no significant changes it has been included in addition to the recommendations of the 2007 [32]), as well as the recommendations of the European Society of Cardiology [29]. In accordance with these recommendations, clopidogrel loading dose of 300 mg should be taken for 24 hours before an invasive procedure.

After the invasive intervention necessary continue administration of clopidogrel and ASA during the month (if the implanted metal stent) or 12 months (in the case of implantation of drug-eluting stents) [33,41].

However, several aspects of the use of clopidogrel during invasive procedures requires further study. So far it is not fully determined what should be an effective loading dose of clopidogrel before the emergency and planned revascularization in patients not previously treated with this drug. Annual CREDO study results confirmed the benefits of combination antiplatelet therapy: the incidence of death, myocardial infarction, stroke was significantly reduced by 27% [39,40].

Side effects in the central nervous system with clopidogrel are: headache, dizziness, paresthesia, rarely confusion, hallucinations, impaired sense of taste; from the gastrointestinal tract - dyspepsia, abdominal pain, diarrhea, rarely gastritis, flatulence, constipation, vomiting, stomach ulcers and duodenal ulcers, colitis, pancreatitis; the blood system - a leukopenia, a decrease in the number of neutrophilic and eosinophilic granulocytes, increased bleeding time and decreased platelet count rarely TTP (1 case per 200 thousand patients), severe thrombocytopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, aplastic anemia and anemia/pancytopenia. Sometimes uncontrolled use of the drug may lead to bleeding of different localization and intensity. Rarely also possible bronchospasm, hepatitis, arthralgia, glomerulonephritis.

Clopidogrel interaction with other drugs. The combined use of clopidogrel with warfarin is not recommended as this combination can enhance the intensity of bleeding. Prescripion of inhibitors of glycoprotein IIb / IIIa in conjunction with clopidogrel requires careful attitude. ASA does not alter the inhibitory effect of clopidogrel on ADP-induced platelet aggregation, however clopidogrel potentiates the effect of ASA on platelet aggregation induced by collagen. However, the simultaneous use of ASA in 500 mg 2 times a day does not cause any significant increase in bleeding time, owing to the elongated clopidogrel.

Concomitant use of clopidogrel and heparin does not require a dose adjustment and the latter does not affect the antiplatelet effect of clopidogrel, but the safety of such

combinations has not been established and the simultaneous use of these drugs requires caution. The combined use of NSAIDs and clopidogrel requires caution. Clinically significant pharmacodynamic interaction in administration of clopidogrel in conjunction with atenolol and/or nifedipine was not revealed. The pharmacodynamic activity of clopidogrel is practically unchanged with combined use of phenobarbital, cimetidine, or estrogen. The pharmacokinetic properties of digoxin or theophylline are not changed when combined with clopidogrel [35].

The results of the CAPRIE trial, evidence on the safety of phenytoin and tolbutamide in conjunction with clopidogrel [24]. Same as other antithrombotic drugs, clopidogrel should be used with caution in patients with an increased risk of bleeding due to trauma, surgery, or pathological conditions and in the case of combined use of clopidogrel with ASA, NSAIDs, heparin, glycoprotein IIb/IIIa, or thrombolytic. For a long time, clopidogrel was considered as the "gold standard" for effective prevention of atherothrombotic events, including acute coronary syndrome (acute myocardial infarction, unstable angina) [23,36].

Nevertheless, the search continues for more effective than currently used clopidogrel, antiplatelet drugs. Therapy with another thienopyridine prasugrel has already demonstrated its effectiveness in reducing the incidence of myocardial infarction (MI) and stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the performance of percutaneous coronary intervention (PCI). However, the risk of major bleeding is increased.

A new antithrombotic drug ticagrelor is a direct inhibitor of the P2Y12 ADP receptor, providing a fast and strong, but reversible effect compared with clopidogrel [30,31]. The drug is an active substance which is metabolized by isoenzyme SYR3A4 to form the active metabolite. The degree of inhibition of P2Y12 receptor is determined primarily in ticagrelor plasma content and to a lesser extent, its active metabolite. The half-life is about 12 hours, therefore the drug is administered twice a day.

Ticagrelor is characterized by more rapid onset of therapeutic effect and a more pronounced and sustained inhibition of platelet activation, compared with clopidogrel. At the same time recovery of platelet function after the abolition of ticagrelor is faster compared to clopidogrel. Availability of more attractive pharmacological properties, as well as the existing problems associated with clopidogrel were the main reasons for the organization of large-scale study PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), which compared the efficacy and safety of ticagrelor compared to clopidogrel in patients with ACS [22,42,43].

According to a study published in August 30, 2009 at the Congress of the European Society of Cardiology (European Society of Cardiology, ESC), a new antithrombotic drug ticagrelor is more effective than clopidogrel in patients with acute coronary syndrome and it does not increase the risk of bleeding. Researchers led by Lars Wallentin randomized 18,624 patients with acute coronary syndrome, in the period from 2006 to 2008, admitted to 862 hospitals included in the study PLATO.

Patients were divided into two groups: in the first group patients received ticagrelor (180 mg loading dose and 90 mg twice daily) in the other - clopidogrel (300 or 600 mg loading dose and 75 mg daily). All patients also received ASA at a dose of 75-100 mg. The groups were well balanced for baseline clinical data, comorbidities and treatment strategies. 37.5% of patients had an acute myocardial infarction-segment elevation ST, 42.9% - acute myocardial infarction without ST elevation ST, at 16.6% - unstable angina.

The duration of the drug administration is from 6 to 12 months on average - 277 days. The results showed that the therapy with ticagrelor compared to clopidogrel showed a significant decrease in the total number of primary endpoint (cardiovascular death, myocardial infarction or stroke): 9.8% vs. 11.7% risk reduction was 16%, $p<0.001$. Patients receiving ticagrelor as compared with clopidogrel lechivshimisya, had significant reduction in the incidence of myocardial infarction: from 6.9% to 5.8%, cardiovascular deaths - from 5.1% to 4%. At the same time the total number of patients having stroke were similar in both groups: 1.5% and 1.3%. The frequency of the combined secondary endpoint (death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, recurrent myocardial ischemia, transient ischemic attack, or other variations of arterial thrombosis), as well as death from all causes was significantly lower in the ticagrelor compared to clopidogrel: 14.6% versus 16.7% and 4.5% vs 5.9%, respectively. There were no significant differences recovered between the groups in the frequency of large, as well as fatal and life-threatening bleeding including fatal intracranial non-ACP procedure, being higher in the ticagrelor compared with clopidogrel (4.5% against 3,8%, $p=0,03$). At the same time the number of CABG-related bleeding was less among those treated with ticagrelor (7.4% vs. 7.9%) [22,29].

Thus, PLATO was the first large-scale study that demonstrated the clinical efficacy of ticagrelor in reducing the incidence of major vascular events in patients with ACS without significantly increasing the risk of bleeding. A more significant reduction of the risk of thrombotic episodes during therapy with ticagrelor, apparently is caused by faster and more intense inhibition of P2Y12-receptor inhibitors.

On prescription of clopidogrel loading dose of 600 mg, 2-4 hours required to achieve 50% inhibition of platelet aggregation, and the same effect is achieved after 30 minutes at 180 mg ticagrelor administration. In addition, there is a fairly large group of patients with a defective allelic variants of cytochrome P450, which is associated with slowing for-

Table. Algorithm of selection for antiplatelet agents

	ASA	Clopidrogel	Ticagrelor	Combined therapy
Stable angina	+			
Painless IHD	+			
ACS w/t ST elevation		+*		ASA+ticagrelor 12 month
Prevention of thrombosis and re-occlusion after CABG		+*		ASA+ticagrelor 12 month
Prevention of thrombosis and re-occlusion after PCI		+*		ASA+ticagrelor 12 month
IHD with high risk (MI and/or stroke, vascular atherosclerosis of lower limbs, diabetes mellitus	+	+		
ASA intolerance of inefficiency		+		

note: - on intolerance of ticagrelor*

mation of the active metabolite of clopidogrel, insufficient suppression of platelet function during its administration, as well as a higher risk of cardiovascular events after acute coronary syndrome and PCI.

The benefits of ticagrelor also include reversible inhibition of platelet P2Y12-receptors, which means a more rapid cessation of antiplatelet effect after discontinuation of the drug. This fact is important if invasive procedures, as well as to the upcoming CABG procedure. Although the incidence of major bleeding in patients adminestering ticagrelor was not lower than that of clopidogrel, it should be taken into account that more intensive inhibition of platelet function was not associated with an increased incidence of major bleeding. This compares favorably ticagrelor of prasugrel, whose more pronounced antiplatelet effect is accompanied by an increased risk of major bleeding.

The atherothrombosis is the cause of high mortality in patients with cardiovascular disease worldwide. One of key purpose of therapy is competent prescription of antithrombotic drugs. The main effective oral medication for prescription in clinical practice is ASA, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel. Table shows a selection algorithm for antiplatelet agents. Modern cardiology is actively growing, and it is hoped that the new faces of known and development of new drugs will help doctors in their daily fight against cardiovascular diseases [7,8].

Thus, one of the leading trends in the pharmacotherapy of ischemic heart disease, prevention of myocardial infarction is the rational prescription of antiplatelet [6-8], especially clopidogrel and ticagrelor. It is important to increase the number of patients with atherothrombosis adminestering prophylactic modern antiplatelet agents that improve the prognosis of this disease, which requires greater awareness of doctors and patients about modern antiplatelet agents and their effectiveness from the point of evidence-based medicine.

REFERENCES

1. Абсеитова С.Р. Острый коронарный синдром: современные аспекты диагностики и лечения. Астана: 2014; 204.
2. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии 2007; 2: С. 36–41.
3. Бойцов С.А., Довгалевский П.Я., Гриднев В.И. и др. Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. Кардиологический вестник 2010; 1: 82-6.
4. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: Российские рекомендации. М.: 2007.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.; 2001: 328.
6. Драпкина О.М., Каименков А.В., Ивашкин В.Т. Роль современных антитромботических препаратов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(7): 124-130.
7. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; 4(3): 111-128.
8. Европейское общество кардиологов. Руководство по ведению острого инфаркта миокарда у пациентов с подъемом сегмента ST: Европейские рекомендации. 2012. www.escardio.org./guidelines
9. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия. Под ред. В.К. Лепахина. М.: Эксмо; 2009: 482.
10. Остроумова О.Д. Возможности применения кардиомагнила у пациентов с сахарным диабетом. РМЖ 2004; 12(5): 350.

11. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Consilium Medicum 2001; 3(10): 472.
12. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека 2006; 3(128): 35–41.
13. Чазов Е.И., Карпова Ю.А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Литтерра; 2014: 28-36.
14. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в лечение острых коронарных синдромов. Фарматека 2003; 312: 94–97.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(1); 4-9.
16. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2012; 126: 354–471.
17. ACCF/AHA Focused update of the Guidelines for the management of patients with unstable Angina/Non-STE-MI (updating 2007 guideline). JACC 2011;57(19):1920-1959.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction? and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86.
19. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group. N. Engl. J. Med. 1978; 299(2): 53–59.
20. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Reviews 2003; 2: 15.
21. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49: 1982–1988.
22. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010; 375(9711): 283–293.
23. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
24. Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In Michelson AD, ed Platelets. San Diego, Calif: Akademic Press: 2006; 1127–1144.
25. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21.
26. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494-502.
27. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2013; 38: 2949–3003.
28. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J 2011; 32: 2999–3054.
29. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. EHJ 2005; 26: 804-847.
30. Held C., Asenblad N., Bassand J. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO. J. Amer. Coll. Cardiol. 2011; 57: 672–684.
31. Kei A.A., Florentin M. et al. Antiplatelet Drugs: What comes next? Clin. Applied Thrombosis Hemostasis 2011; 17(1): 9–26.
32. King S.B. 3rd, Smith S.C. Jr., Hirshfeld J.W. Jr. et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51(2): 172-209.
33. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2012; 33(14): 1787–1847.
34. Mehta S., Ysuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin fallowed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527.
35. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. Ann. Pharmacother. 2009; 43: 1266–1274.
36. Patrono C., Baigent C., Hirsh J. On behalf of American College of Chest Physicians.Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8 th edition). Chest 2008; 133(6): 1995–2335.
37. Singh V.V., Toskes P.P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004; 7(1): 19–28.
38. Smith S.C. Jr., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Commit-

tee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention); American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. Circulation 2006; 113(7): 166-286.
39. Snoep J.D., Hovens M.M. Clopidogrel nonresponsiveness in patients under-going percutaneous coronaryintervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. Am. Heart J. 2007; 154: 221–231.
40. Steinhubl S.R., Berger P.B. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneus coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.
41. Steg G., James S. K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2012; 33: 2569–2619.
42. Uster V., Fallon J.T., Badimon J.J. et al. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. Thrombosis and Hemostasis 1997; 78(1): 247–255.
43. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1045-1057.

SUMMARY

CLINICAL AND PHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE USE OF ANTITHROMBOTIC DRUGS IN PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE (REVIEW)

Zhunussov Y.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The review article discusses the possibilities and evidence base of the use of antithrombotic drugs in common clinical practice. Presents information about the basic clinical trials of the effectiveness of antithrombotic medications (CAPRIE, CURE, VA, RISC, ISIS2, PLATO) in the treatment and secondary prevention of the consequences of atherothrombosis. Also presents the algorithms for prescription of antithrombotic drugs and the principles of rational use of antiplatelet agents.

Keywords: antithrombotic therapy, coronary heart disease, acute coronary syndrome.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР)

Жунусов Е.С.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

В обзорной статье рассматриваются возможности и доказательная база применения антитромботических препаратов в общепринятой клинической практике. Представлена информация об основных клинических испытаниях эффективности антитромботических препаратов (CAPRIE, CURE, VA, RISC, ISIS2, PLATO) в лечении и вторичной профилактике последствий атеротромбоза. Представлены алгоритм назначения антитромботических препаратов и принципы рационального назначения антиагрегантов.

რეზიუმე

ანტითრომბული პრეპარატების გამოყენების კლინიკო-ფარმაცევტული ასპექტები პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით (მიმოხილვა)

ე. ჟუნუსოვი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

სტატიაში მიმოხილულია კლინიკურ პრაქტიკაში საყოველთაოდ მიღებული ანტითრომბული პრეპარატების გამოყენების შესაძლებლობა და დამამტკიცებელი ბაზა. წარმოდგენილია ინფორმაცია ანტითრომბული პრეპარატების *(CAPRIE, CURE, VA, RISC, ISIS2, PLATO)* კლინიკური გამოცდების ეფექტურობის შესახებ ათეროთრომბოზის შედეგების მკურნალობასა და მეორად პროფილაქტიკაში, მოცემულია ანტითრომბული პრეპარატების დანიშვნის ალგორითმი და ანტიაგრეგანტების რაციონალური დანიშვნის პრინციპები.

OPTIMUM APPLICATION OF MODERN ANTITHROMBOTIC DRUGS AMONG PATIENTS WITH THE ACUTE CORONARY SYNDROME WITH THE RISK OF STRICTURE FORMATION OF CORONARY ARTERIES

Zhunussov Y., Taizhanova D., Abdullabekova R., Bitz U., Visternichan O.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan; Helios Klinikum, Bad Saarow, Germany

At present time great significance is given to the problem of the thrombosis of usual metallic stents without the medical covering, which are often used for the emergency revascularization of myocardium among patients with the acute coronary syndrome (ACS). In clinical practice there is a stent thrombosis classification accepted by Academic Research Consortium, according to which thrombosis arising within 24 hours is considered acute, from 24 hours to 30 days - subacute thrombosis, from 30 days to 12 months – late thrombosis, and *very late thrombosis* which is observed within 1 year after implantation of a stent [3]. This complication arises most often within the first month after stenting and, as a rule, ends with the development of the Q-wave myocardial infarction (MI) or death of the patient [13]. According to foreign literature for the prevention of vascular accidents development (MI, stroke, cardiovascular death), two-component antithrombotic therapy administration and high doses of statin is obligatory, and this reduces the incidence of development of a stent thrombosis [2,9,16]. Besides, in registration research with participation of patients with ACS, which have been stented, G.J. Karillon and et al. [8] and I. Moussa and et al. [11] defined that in cases of thrombosis the lethality within 30 days of supervision accounted for 26 and 24% respectively.

The main reason for development intra, as well as postoperative adverse events during performing primary percutaneous coronary intervention (PCI) among patients with the acute coronary syndrome (ACS) is badly controlled intravascular thrombosis. This is caused by the fact that the extraneous body - coronary stent is joined to the damaged atherosclerotic plaque (existing factor of this pathologic process). The only drug class, purposefully suppressing platelet plug, is represented by antithrombotic preparations or as they are called antiplatelets, which effectiveness in the treatment of the coronary heart disease (CHD) is proved a large number of studies [2,3,9,13,16].

In general clinical practice doctors use antithrombotic drugs (ATD) of various groups, differing on the mechanism of action and efficiency. Results of meta-analysis of Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) based more than on 50 years' experience of acetylsalicylic acid usage showed that prolonged use of a drug reduces the risk of significant vascular events (nonfatal myocardial infarction - MI, stroke and death from vascular events) by 25%. These data helped to recommend low doses of acetylsalicylic acid (ASA) of 75-100 mg per day for prevention of acute vascular events to all patients with high risk of vascular complications with the level of evidence A [1].

Clopidogrel irreversible blocks P2Y12 receptors on the surface of platelets, and that leads to stimulation reduction by adenosinediphosphate of the adenylate cyclase mechanism and has a fast and expressed effect on formation of blood clot. Invention of this drug is referred to outstanding achievements in clinical cardiology for the last decades. During experiment clopidogrel reduced the thrombosis by 87%. High clinical efficiency of the drug is determined in the extensive multicenter research CURE and CAPRIE. The research CURE showed that application of the clopidogrel during 1 year in addition to the standard therapy including ASA, considerably (by 20%, p=0,00009) reduced the risk of beginning of the combined final event (MI, stroke or death from cardiovascular events) among patients with unstable stenocardia or non-Q-wave MI in comparison with the group receiving placebo in addition to the standard therapy of ASA. Moreover, efficiency of clopidogrel administration was registered among patients with ACS who underwent the invasive intervention, as well as among patients receiving only drug treatment [17].

The most effective aggregation suppression of platelets is proved by application of antagonists of a glycoprotein receptor of platelets IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), i.e. by the impact on the final and key stage - binding of fibrinogen with its receptor. The research ELISA-2 showed reliable advantage of threefold antiplatelet therapy (ASA, clopidogrel, antagonist GP IIb/IIIa - tirofiban) in comparison to the double therapy by ASA and clopidogrel among patients with ACS without ST segment elevation (bST ACS). At that the frequency of hemorrhagic complications in both groups authentically did not differ [4].

According to the meta-analysis of G. De Luca the usage of an abciximab during invasive intervention of a infarction-related coronary artery among patients with ACS with ST-segment elevation (ST ACS) reduced a hospital lethality of patients (2,4% against 3,4% using placebo) and mortality in terms of 6-12 months (4,4% against 6,2%). The number of the registered hemorrhagic complications in this case did not increase [5,6].

According to the modern recommendations of the European society of cardiologists on the myocardial revascularization, blockers of IIb/IIIa receptors of platelets are proposed

Table 1. Initial characteristics of patientst

Indicator	Number of patients
Age median, years	63
Age ≥ 75 number / total number (%)	16/78 (20,5)
Female (number/%)	9/11,5
Smoking (%)	61
Arterial hypertension (%)	100
Hypercholesteremia (%)	100
Ciliary arrhythmia (number/%)	14/17,9
Type 2 diabetes mellitus (%)	41
AMI in the anamnesis	4%

to the application in addition to the standard antiplatelet therapy including ASA and clopidogrel, among patients ACS with proved during coronarography "severe" thrombosis infarction-related coronary artery [14,15].

According to G. Sianos the simplest criterion of "severity" of coronary thrombosis is the extent of a thrombosed segment (defect of contrasting) in the infarction-related coronary artery. At identification of thrombotic occlusion of the coronary artery, the extent of the thrombosed segment is estimated after an artery repatency by the coronary conductor [12].

In 2006 a clinical trial of a new antiplatelet drug ticagrelor which included more than 18 thousand of patients with ACS from 43 countries of the world has been started. Patients with ACS who had to be exposed to primary PCI within 24 hours from the beginning of symptoms were included in research. Results testified a high efficiency independently whether PCI has been done or not. Fast development (within 40 minutes) of antiplatelet effect of a ticagrelor after prescription of 180 mg of load dose, helped to reduce the frequency of primary final point development of a roentgen-endovascular revascularization of a myocardium in comparison to the group of patients, who has been prescribed clopidogrel, from 15,2% to 12,2%. At the same time groups did not differ on the frequency of hemorrhagic complications development [7].

Research objective - an assessment of efficiency and safety of clinical application of a ticagrelor at PCI.

Material and methods. From May till June 2015 in Department of cardiology of Helios Klinikum, Bad Saarow, Germany the primary PCI has been done to 42 patients with ACS, 3 of them have been diagnosed with cardiogenic shock. The age of patients ranges from 38 to 82 years (63±6,5 years). The diagnosis of MI was determined according to the standard definition offered in 2007 [14,15]. Data of subjective and objective inspection of patients, changes on an electrocardiogram and the positive troponin test represented the key positions in diagnostics. Quantitative determination of troponin T level was carried out on the Cardiac Reader analyzer of Roche firm. Established 99-pertsentil for this device made 0,05ng/ml, threshold resolution ("cut off" rate) allowing to diagnose a myocardium necrosis - 0,1 ng/ml.

For preoperative antiplatelet preparation before primary PCI patients have been prescribed ticagrelor in a dose of 180 mg and ASA in a dose of 200 mg. The emergency coronarography and primary PCI were carried out in 15-90 minutes from the moment of determination of the MI diagnosis. Surgical access was provided by the catheterization of the right beam artery in a Seldinger way.

Mostly patients was of working age (80%), and female patients were only 11,5% (Table 1).

For contrasting of coronary arteries X-ray contrast remedy Skanlyuks-300 (Sanohemiya, Austria) was used. The average volume of the used X-ray contrast substance during operation was 200 ml. The average time of x-ray beam impact on the patient was equal to 8 minutes.

The infarction-related coronary artery was determined by angiographic signs (full occlusion) and by comparisons of the obtained data with a clinical picture of a disease and data of an electrocardiogram.

For stenting of coronary arteries used bare metal stents and endoprosthesis with a medicinal anti-proliferative covering from a platinum-chrome alloy of Boston Scientific, USA firm production.

During stenting the diameter of endoprosthesis has been selected for an initial coronary angiography or after a balloon predilatation of an occluded (thrombosed) segment of a coronary artery in the ratio 1,25-1,5:1 to the due diameter of the struck segment. Implantation of the stent into the stenopeic segment of a coronary artery was carried out by inflating of a cylinder of delivery system by pressure not less than 18 atmospheres (maximum 25 atmospheres). The hemostasis of the place of vascular access beam arteries was carried out intraoperatively by a compression haemostatic bandage.

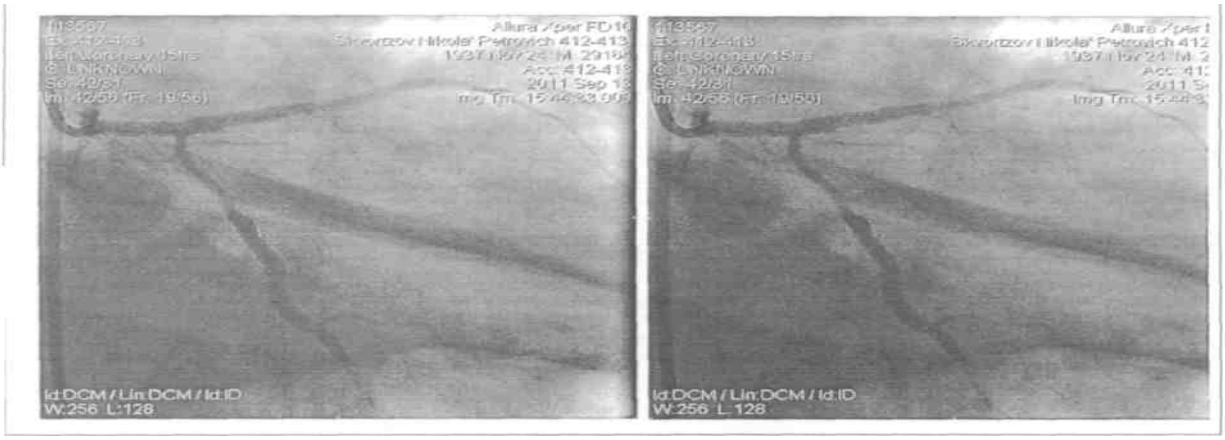


Fig. 1. Coronary angiogram of the patient G, 75 years, hospitalized with the diagnosis of STEMI, cardiogenic shock: a) Occluding thrombosis of a trunk of the left coronary artery; b) Coronary angiogram after a recanalization and stenting of a trunk of the left coronary artery in the direction of the forward descending branch

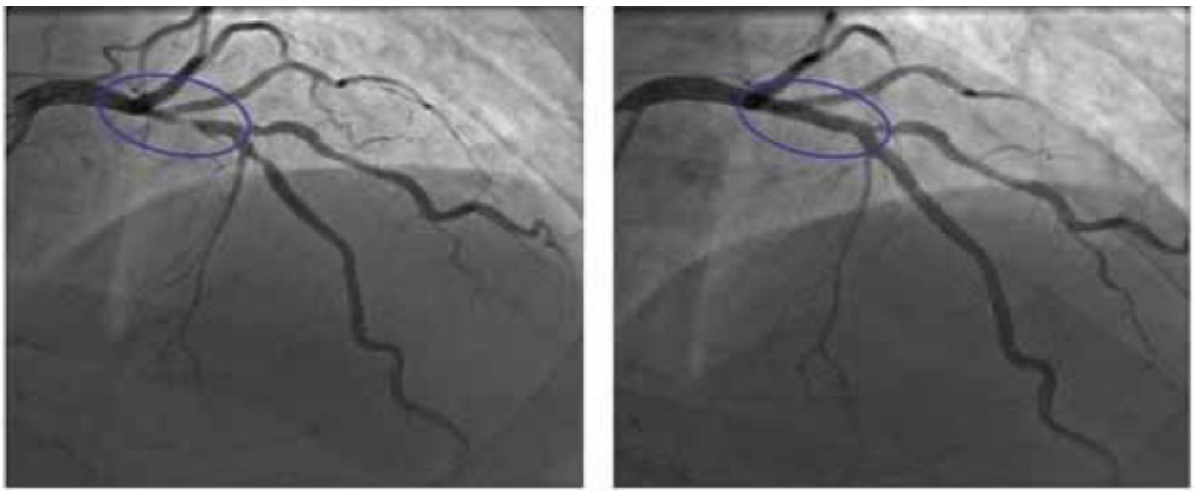


Fig. 2. Coronary angiogram of the patient N, 46 years, hospitalized with the diagnosis of STEMI: a) A critical stenosis of the descending AIVA artery; b) Coronary angiogram after a recanalization and stenting of a trunk of the descending AIVA artery

After performing of operation patients were in the block of intensive therapy within the first days, and monitoring has been carried out there by haemodynamic indicators, laboratory indicators examination and complex non-surgical therapy.

Electrocardiogram monitoring was carried out with the use of the bedside Ninon Cohden monitors (Japan) in 12 standard and 5 additional assignments (V7-V9, V3R, V4R). Echocardiographic inspection has been done on the devices Accuson and VIVID 7VT-02 General Electric (USA). Estimated parameters: the final systolic and diastolic size of a cavity of the left heart ventricle, stroke volume, fraction of emission of the left ventricle by techniques of Teichholz and Simpson, presence of regional zones of contractility violation of the left ventricle, condition of the valve device and presence of a hemodynamically relevant valvate regurgitation.

Biochemical blood tests have been carried out with the use of the Spectrum system. Parameters of lipidic (cholesterol and its fractions, triglycerides, atherogenic index), carbohydrate (glucose), nitrogenous (creatinine and urea) exchanges, level of hepatic transaminases have been studied.

Anticoagulant therapy was carried out by low-molecular heparin (enoxaparin) only at a stage of intensive treatment in the chamber of reanimation and intensive therapy.

Results and efficiency of treatment were estimated intraoperatively and at the hospital stage within 14 days after performing of primary PCI by angiographic result, regression of clinical displays of the disease, data of electro and an echocardiography, treadmill test and by development of complications.

Criteria for evaluation of treatment results:
1. Clinical efficiency - regression of clinical manifestations of developing MI and stabilization of indicators of haemodynamics within the first days after operation; total disappearance of objective symptoms of ischemia of a myocardium in the pool infarction-related artery in the next postoperative period.

2. Angiographic result: a) Satisfactory - presence of a residual stenosis less than 20%, TIMI - III blood flow in a stented vessel, lack of a dissection; b) Unsatisfactory - a residual stenosis more than 20%, TIMI - II blood flow, development of a dissection of an artery. The analysis of the blood flow through the stented coronary arteries was carried out according to the classification offered as a result of the randomized research "Thrombolysis in myocardial infarction" (TIMI).
3. Intra and postoperative complications of primary PCI: death, ischemic or hemorrhagic stroke, myocardial infarction, bleedings, local complications of the place of access to the vascular course (bleeding, thrombotic occlusion of a punctured vessel, dissection of intima, artery pseudoaneurism, AV fistula, retroperitoneal and external hematoma); the nephropathy caused by introduction of X-ray contrast substance.

Results and their discussion. At coronary angiography among all patients one infarction-related coronary artery has been revealed. Most of all patients had MI of the inferior wall of the left heart ventricle caused by thrombosis of the right coronary artery (57,7%). Patients with one-vascular damage of the coronary arteries made 24% that corresponds to literary data.

Blood flow through the infarction-related coronary arteries by TIMI III was achieved among all patients. No patient developed the phenomenon of "No-Reflow". Inhibitor IIb/IIIa of receptors of platelets was applied in one case at the patient with occluding thrombosis of a trunk of the left coronary artery. Results of the primary PCI at this patient are presented in Fig. 1.

Results of primary PCI at the patient with thrombosis of the descending artery of AIVA are presented in Fig. 2.

No case of contrast induced nephropathy and hemorrhagic complications development after the primary PCI was observed. Clinical efficiency of treatment was 100%. For 8 patients (10,2%) at the hospital stage after primary PCI the ticagrelor was replaced by clopidogrel in connection with development of the side effect in the form of shortness of breath.

In the postoperative period the ticagrelor and clopidogrel were prescribed in a dose 90 mg and 75 mg per day respectively for a period of up to 6 months - after implantation of bare metal stent, and up to 18 months - after implantation of stent with a medicinal anti-proliferative covering.

By work results the primary PCI is the most effective method in treatment of patients with ACS. Prescribing during preoperative preparation period of an anti-platelet drug ticagrelor improves results of PCI and helps achievement of a complete blood flow recovery through the infarction-related coronary artery and also allows to reduce risk of intraoperative and postoperative complications, frequency of intraoperative use of IIb/IIIa inhibitors of receptors of platelets.

Thus, the results confirming efficiency and safety of ticagrelor application allow considering the emergence of this drug as an important milestone in the treatment of ACS. Nevertheless, undoubtedly, a personal approach to the choice of this or that antiplatelet at which the risk of development of ischemia, individual for each patient, in comparison to the risk of bleeding developing is taken into account has to be applied.

REFERENCES

1. Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. Lancet 2009; 373:1849-1860.
2. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men. A sex-specific collaborative meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2009; 54:1935-45.
3. Bertrand et al. Clopidogrel versus ticlopidin after successful coronary stenting. CLASSICS study. Circulation 2000; 102:624-629.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. Lancet 1996; 348:1329-1339.
5. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, et al. Bene ts From Small Molecule Administration as Compared With Abciximab Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: A Meta-Analysis. JAm Coll Cardiol. 2009; 53:1668-1673.
6. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 293:1759-1765.
7. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Br Med J 2011; 342:d3527.
8. Karrillon G.J., Morice M.C., Benveniste E. et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. Circulation 1996;94:1519—1524.
9. Kastrati A, Mehilli J, Schulen H, et al. Abciximab after pretreatment with clopidogrel in patients undergoing PCI. ISAR-REACT. N Engl J Med. 2004; 350:232-238.
10. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-ele-vation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007focused update) of and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and2007focused update)

report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines). Am Coll Cardiol. 2009; 54:2205-2241.
11. Moussa I., Mario C.D., Reimers B. et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors, and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 1997;29:6-12.
12. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic Thrombus Burden Classification in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. J Invasive Cardiol. 2010; 22:6B-4B.
13. Steinbuhl et al. Early and sustained therapy with clopidogrel and aspirin following PCI. CREDO trial. JAMA 2002; 288:2411-2420.
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007; 116:2634-2653.
15. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29:2909-2945.
16. Widimsky. Clopidogrel pre-treatment: PRAGUE - 8 trial. Eur Heart J2008; 29:1495-1503.
17. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345:494-502.

SUMMARY

OPTIMUM APPLICATION OF MODERN ANTITHROMBOTIC DRUGS AMONG PATIENTS WITH THE ACUTE CORONARY SYNDROME WITH THE RISK OF STRICTURE FORMATION OF CORONARY ARTERIES

Zhunussov Y., Taizhanova D., Abdullabekova R., Bitz U., Visternichan O.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan; Helios Klinikum, Bad Saarow, Germany

The purpose of the research is to give the effectiveness and safety of ticagrelor in combination with acetylsalicylic acid as preoperative treatment of primary stenting in patients with ACS.

We have investigated 42 patients with ACS, 3 of which were diagnosed with cardiogenic shock, age from 38 to 82 years (63±6.5 years). The ACS diagnosis was verified using the results of the ECG, a troponin test and x-ray contrast coronary angiography. The purpose of preoperative antiplatelet treatment prior to primary PCI ticagrelor was administered in the dose of 180 mg and aspirin at a dose of 200 mg. Emergency coronary angiography and primary PCI was performed 15-90 minutes from the time of diagnosis. TIMI III flow in the infarct-related coronary arteries was achieved in all patients. None of the patients the phenomenon of "No-Reflow" has not developed. The appointment of the antiplatelet drug ticagrelor before primary PCI contributes to the achievement of full blood flow restoration in the infarct-related coronary artery, and also reduces the risk of intraoperative and postoperative complications.

Keywords: primary PCI, antithrombotic *treatment*, acute coronary syndrome.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С РИСКОМ РЕСТЕНОЗИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Жунусов Е.С., Тайжанова Д.Ж., Абдуллабекова Р.М., Битц У.К., Вистерничан О.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан; Клиника Гелиос, Бад-Зааров, Германия

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения тикагрелора в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве предоперационной подготовки при первичном стентировании у больных острым коронарным синдромом.

Исследованы 42 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) в возрасте от 38 до 82 лет (63±6,5 лет), у 3 из них диагностирован кардиогенный шок. Диагноз ОКС был верифицирован с помощью результатов ЭКГ, тропонинового теста и рентгеноконтрастной коронарографии. С целью предоперационной антиагрегантной подготовки перед первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) назначали тикагрелор в дозе 180 мг и аспирин в дозе 200 мг. Экстренную коронарографию и первичное ЧКВ выполняли спустя 15-90 минут с момента установления диагноза инфаркта миокарда. У всех пациентов был достигнут поток кровообращения TIMI III по коронарным артериям, непосредственно омывающим регион инфаркта. Случаев развития феномена «No-Reflow» не отмечалось. Назначение антитромбоцитарного препарата тикагрелор перед первичным ЧКВ способствует достижению полного восстановления кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии и позволяет снизить риск интраоперационных и послеоперационных осложнений.

რეზიუმე

თანამედროვე ანტითრომბული პრეპარატების ოპტიმალური გამოყენება პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით და კორონარული არტერიების რესტენოზირების რისკით

ე. ჟუნუსოვი, დ. ტაიჟანოვა, რ. აბდულაბეკოვა, უ. ბიტცი, ო. ვისტერნიჩანი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,ყაზახეთი; კლინიკა ჰელიოსი,ბად-ზააროვი, გერმანია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტიკაგრელორის აცეტილსალიცილის მჟავასთან კომბინაციაში გამოყენების ეფექტურობის და უსაფრთხოების შესწავლა პირველადი სტენტირებისას მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტების წინასაოპერაციო მომზადებაში.

გამოკვლეულია 42 პაციენტი მწვავე კორონარული სინდრომით 38-დან 82 წლამდე ასაკში (63±6,5 წელი), მათგან 3-ს დაუდგინდა კარდიოგენული შოკი. დიაგნოზი ვერიფიცირებული იყო ეკგ-ს მონაცემების, ტროპონინის ტესტის და რენტგენოკონტრასტული კორონოგრაფიის საფუძველზე. წინასაოპერაციო ანტიაგრეგანტული მომზადების მიზნით პირველადი ტრანსდერმული კორონარული ჩარევის წინ ავადმყოფებს უნიშნავდნენ ტიკაგრელორს, დოზით 180 მგ და ასპირინს, დოზით 200 მგ.

გადაუდებელი კორონაროგრაფია და პირველადი კორონარული ჩარევა სრულდებოდა მიოკარდიუმის ინფარქტის დიაგნოზის დადგენის მომენტიდან 15-90 წუთში. ყველა პაციენტთან მიღწეულია TIMI III სისხლის ნაკადი ინფარქტ-დაკავშირებულ კორონარულ არტერიებში. «No-Reflow» ფენომენი არც ერთ შემთხვევაში არ განვითარდა. ანტითრომბული პრეპარატ ტიკაგრელორის გამოყენება პირველადი კორონარული ჩარევის წინ ხელს უწყობს სისხლის ნაკადის სრულ აღდგენას ინფარქტ-დაკავშირებულ კორონარულ არტერიებში და იძლევა ინტრა- და პოსტოპერაციული გართულებების რისკის შემცირების საშუალებას.

GENDER AND PROFESSIONAL FACTORS OF MEDICAL STUDENTS' PSYCHOLOGICAL READINESS FOR PERFORMING PROFESSIONAL DUTIES

Omelchuk S., Lymar L.

O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Psychological readiness of a physician for performing his professional duties is one of the most important factors of the successful treatment. Such scientists as A. Borisiuk [2], I. Vitenko [4], N. Magazanik [8], M. Holst [14], K. Hornung [15] and M. Morgan [17] have studied some aspects of the physician's psychological readiness for performing professional duties, as well as analyzed professionally significant qualities within the mentioned context, estimated certain issues of the development of the readiness during training at Medical Schools. The studies of Ukrainian psychologists P. Lushin [7], L. Lymar [15], M. Petrus [10] and K. Mikhno [9] are dedicated to the research of the psychological readiness of medical students to their future activities and the development of the required qualities during their training at Medical Schools, as the basic correction of the readiness should be performed during the university training process. According to I.Vitenko, the model of the medical student's readiness for the future professional activity consists of three basic components: professional and psychological preparation cycle, ethical and deontological preparation cycle and the medical philosophy cycle. Each of these components provide for high effectiveness of the performed duties [4] and all these components must be developed during the training of medical students at Medical Schools [2].

The data of the literature analysis [4,13,17,18] as well as the personal experience of training the medical students provided for defining the structure of medical students' psychological readiness for performing their professional duties, the development and correction of which in Medical Schools is the main task not only of psychological service of the educational establishment, but each tutor.

The study was aimed at detection of the medical students' psychological readiness for performing professional duty as well as defining the main factors of the readiness, such as the gender and professional ones, with their subsequent correction.

Material and methods. The structure of the medical students' readiness for performing professional duties includes the following components, defined by the authors: value-motivation (motivation of professional interaction and value orientation of future medical specialists), emotional (empathy, ability for emotional self-regulation, emotional stability and flexibility while performing professional duties), communicative (communicative mindset and communicative tolerance of medical specialists), cognition (the system of knowledge about the future professional activity, ways of interacting with patients and colleagues while performing duties) and the conative one (choosing the optimum behavior strategies in problematic interaction, self-analysis and self-control skills) [16].These components were studied using the following methods: value-motivation component - method «Value orientations» by M. Rokich [11] and author authentic method "Profession choice motivation"; cognition component – author authentic method "Physician-patient interaction", conative component – method of self-control diagnostics by M. Snider [11], method "Strategic Approach to Coping Scale" by S. Hobfoll (SACS) [11] and method of conflict behavior style diagnostics by K. Thomas, adapted by N. Grishina [5], emotional component – the method "Empathic tendencies diagnostics" by I. Yusupov [6]; and the predominating psychological defense strategy diagnostics method by V. Boiko [5]; communicative- the method "Communicative tolerance study" by V. Boiko and communicative mindset diagnostics method by V. Boiko [5].

During the period of 2010-2015 years the authors evaluated the survey results of 334 students of the 1st, 3rd and 5th courses of the O.Bogomolets National Medical University using the above mentioned methods. The students made up the following groups:
1- by gender: 24.6%- males, 75.4 %- females;
2 - by age: 21% of the respondents aged under 18 years old; 43.7% – aged from 18 to 21 years old; 35.3% – aged above 21 years old;
3 - study course: 30.5% of the respondents are the students of the 1st course; 47.9% – of the 3rd course; 21.6 % – of the 5th course;
4 - specialty: 34.7% of the respondents with the specialization "Preventive medicine"; 19.8% – "Pediatrics"; 45.5% – "Stomatology";
5 - residence: 85.6% of the respondents noted city as their point of residence, 14.4 % - country.

The mathematical processing and graphic presentation of the data were executed using the statistical software SPSS 13.0 and Excel MS [3].

Results and their discussion. The conducted analysis provided for detecting the following factors of medical students' psychological readiness for performing professional duties: 1) gender and age; 2) professional training (study course, specialization); 3) social (point of residence, etc.). The analysis of the gender and professional factors detected statistically significant difference in the groups. The analysis of readiness peculiarities according to the gender factor showed that (Table 1): female students are characterized by a higher psychological readiness level than the males express. High level of such readiness was exhibited by 5.2% of the female respondents compared to 3.7% of the males.

18.3% of men showed low level of readiness, compared to 12.7% of women. This was most vividly expressed in the conative component figures, which was characterized by slight but statistically significant difference due to the gender factor (Table 2).

The analysis data show that 37.8% of female students are characterized by higher conative component level than male students, in the group of which only 19.5% showed high level of the characteristic ($p<0.01$). This is stipulated for such survey results: the medical students prefer more flexible behavior strategies of interaction (11.1% of women and 3.7% of men), women more often choose collaboration (12.3%) and compromise (44.4%), at the same time these strategies characterized only 2.4% and 40.2% of the surveyed men. Men more often choose competition (22.0 % of men against 12.7% of women) and avoiding (26.8% of men against 4.9% of women) ($p<0.01$) as an intrapersonal interaction strategy.

Table 1. The peculiarities of medical students'psychological readiness for performing professional duties depending on the respondents' gender

Gender of the respondents	Psychological readiness levels (the amount of respondents in%)		
	Low	Average	High
Female	12.7	74.2	13.1
Male	18.3	73.2	8.5

Table 2. The peculiarities of the conative component of medical students'psychological readiness for performing professional duties according to the respondents' gender

Gender of the respondents	Conative component levels (the amount of respondents in %)		
	Low	Average	High
Female	9.6	52.6	37.8
Male	9.8	70.7	19.5

Table 3. Expression of professional motivation in students of various specialization

Specialization	Expression of motivation (the amount of the respondents in %)		
	Altruistic motivation	Pragmatic motivation	Scientific motivation
Preventive Medicine	67.5	21.5	11.1
Pediatrics	62.3	21.4	16.3
Stomatology	33.1	65.5	1.4

Table 4. The characteristics of the emotional component of future medical specialists' readiness for performing professional duties according to their specialization

Specialization	Emotional component development levels (the amount of the respondents in %)		
	Low	Average	High
Preventive Medicine	7.8	62.6	29.6
Pediatrics	6.1	75.8	18.2
Stomatology	6.6	77.6	15.8

In stressful situations women most often choose assertive and social strategies to overcome the situation (40.3% and 20.2% of women against 32.5% and 7.5% of men appropriately). Men most often choose destructive (17.1% of men against 12.9% of women) and impulsive-avoiding (32.5% of men against 12.9% of women) behavioral strategies of overcoming problems of professional interaction ($p<0.01$). We suppose it possible to relate the obtained results to gender difference in male and female socialization, while women find themselves in a more prescriptive, strictly restricted environment, so they have to adapt to expectations [1] . This leads to their higher conformity and better communicative skills development level. The disturbing issue of the survey is that the respondent males with detected poor characteristics may start medical career upon graduating from the Medical School, without psychological correction of the parameters to be performed during their training.

The analysis of future medical specialists' readiness for future professional duties due to specialization detected statistically significant difference in emotional and motivation components (Table 3,4).

As for the motivation components of readiness (Table 3), altruistic motivation of future career choice predominates in students of the "Preventive medicine" specialization (67.5% of these students against 33.1% of the "Stomatology" specialization students), while the pragmatic motivation characterizes the "Stomatology" specialization students (65.5% of the students), and the last group often noted in additional information of the survey "career chosen on demand of parents".

So, career choice motivated by possibility of high financial award and high career social image are more expressed in stomatological students than in respondents of other specializations, and this may negatively influence the treatment process, which should be aimed at recovery of the patient.

The data of the table 4 evidence about high level of emotional component characteristic for the students of the "Preventive Medicine" specialization (29.6%) compared to "Pediatrics" specialization students (18.2%) and "Stomatology" specialization students (15.8%),$p<0.05$.

A more detailed analysis of empathic data, empathy to patients in particular, will explain this distribution more precisely (Fig.1).

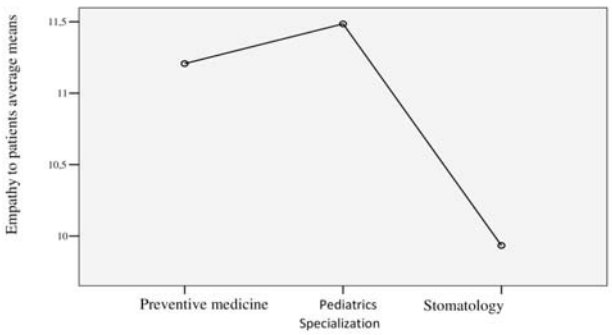


Fig. 1.Expression of empathy according to the specialization of respondents

These tables provide for the conclusion that empathy is more characteristic for the students of the "Preventive medicine" and "Pediatrics" specialization. The empathy to the patients is less expressed in the students of "Stomatology" specialization($p<0.01$).

Such parameters of the readiness for the professional duties' emotional component are stipulated for dominating peacefulness as the basic psychological protection strategy, expressed by the respondents (Fig. 2).

The data of the figure 2 illustrate that the students of the "Preventive medicine" specialization are more prone to choosing the partnership and collaboration strategies while

performing their professional duties and interacting with others, they express higher tolerance, compared to the respondents of other specialties. To some degree it may be explained for the peculiarities of professional duties of these careers, especially compared to the future stomatologists.

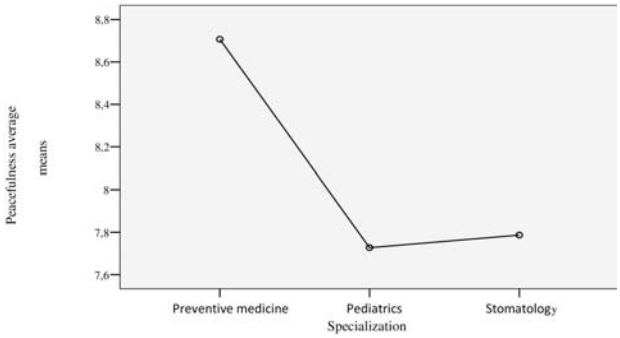


Fig. 2. Expression of peacefulness as a dominating psychological protection strategy according to the respondents' specialization

So, according to the obtained data, we suppose necessary to conduct psychological and deontological correcting training courses for the students of the "Stomatology" specialization to improve the characteristics of their psychological readiness for performing professional duties. The results, obtained from the "Preventive medicine" and "Pediatrics" specialization students aren't indicative of the necessity to conduct such training classes with them for the sufficient expressed level of their psychological readiness for future professional duties.

Conclusions.

1. Psychological readiness of medical students for performing professional duties is an important component of Medical School training and preparation for professional activity after graduating from the Medical School. The detection of the psychological readiness level, its development and correction of particular components make up an important task for the whole academic and psychological staff of Medical Schools.
2. The conducted study of the medical students' readiness for performing their professional duties detected statistically significant difference in gender and professional factors.
3. Female respondents expressed higher figures of psychological readiness for performing professional duties, particularly in conative component expression (ability for organizing skills and self-regulation while interacting with colleagues and patients) compared to male respondents, 37.8% against 19.5%. Male respondents choose more destructive interaction strategies (competition or avoiding).
4. Altruistic motivation of the career choice are characteristic for the "Preventive medicine" specialization students (the motives are expressed in 67.5%) while pragmatic motives are characteristic for the "Stomatology" specialization students (the motives are expressed in 65.5%).
5. High level of emotional component of future medical specialists' psychological readiness for the performing professional duties according to the specialization is better expressed in the students of "Preventive medicine" specialization, less-in the "Pediatrics" specialization students, and the least – in the "Stomatology" specialization students, who require correction of the characteristics before they start practicing with patients.
6. We suppose necessary to conduct psychological and deontological correcting training courses for the students of the "Stomatology" specialization to improve the characteristics of their psychological readiness for performing professional duties. The results, obtained from the "Preventive medicine" and "Pediatrics" specialization students aren't indicative of the necessity to conduct such training classes with them for the sufficient expressed level of their psychological readiness for future professional duties.

REFERENCES

1. Бондарчук О.І., Нежинська О.О. Підготовка працівників психологічної служби допрофесійної діяльності на засадах ґендерної рівності: спецкурс для слухачівочно-дистанційної форми навчання в системі післядиплом. пед. освіти. НАПНУкраїни, Ун-тменедж. освіти. К.: 2013; 40.
2. Борисюк А.С. Професійна ідентичність медичного психолога: соціально-сихологічний аналіз: монографія. Чернівці: Книги – XXI; 2010: 440.
3. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Ахим Бююль, Петер Цефель; пер. с нем. СПб.: ДиаСофтЮП; 2005: 608.
4. Вітенко І.С. Інтегральна медико-психологічна модель особистості сімейного лікаря. Медицинская психология 2012; 3: 22-25.
5. Гришина Н.В. Психология конфликта. 3-е изд., перераб.Питер: СПб; 2014:576.
6. Краткая энциклопедия психологии и психофизиологии развития человека. Под науч. ред. И.М. Юсупова: научно-справочное издание. Казань: Изд-во «Познание» Института экономики, управления и права; 2010: 209.
7. Лушин П.В Два измерения принципа «не навреди» и кодекс экологичности. Психотерапия 2013;10(130): Выпуск № 4; 8-12.
8. Магазаник Н.А. Диагностика без анализов, лечение без лекарств. М.: Ньюдиамед; 2011:272.
9. Міхно К.О.Динаміка уявлень студентів-психологів про майбутню професію. Автореф. дисс. … канд. психол. наук. К.: 2008; 210.
10. Петрус М.І. Подолання негативних функцій стереотипів у професійній діяльності лікарів- терапевтів. Актуальні проблеми психології. Збірник наукових праць, за ред. В.О. Моляко. Житомир: вид-во ЖДУ ім. І. Франка; 2009: Т.12; В.6: 219-225.
11. РайгородскийД.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие. Самара: Бахрах-М.: 2015; 672.
12. Garden R. Expanding Clinical Empathy: An Activist

Perspective. Journal of General Internal Medicine 2008; 24 (1):122-125.
13. Gruber T., Frugone F. Uncovering the desired qualities and behaviours of general practitioners (GPs) during medical (service recovery) encounters. Journal of Service Management 2011; 22(4): 491-521.
14. Holst M. Japanese doctor-patient discourse. University of Edinburgh: 2010; 287.
15. Hornung C., MassgliM. Primary-care physicians' affective orientation toward their patients. Journal of Health and Social Behavior 1979; 20: 61–76.
16. Lymar L. The Basic Components of the «Doctor-Patient» Constructive Interaction. Middle East Journal of Scientific Research. http://www.idosi.org/mejsr 2013
17. Morgan M. The Doctor-Patient Relationship. Sociology as Applied to Medicine. G. Scambler. Edinburgh: New York: Saunders; 2003: 49-65.
18. Qualtere-Burcher P. Graduate School of the University of Oregon. Re-thinking the doctor-patient relationship: a physician's philosophical perspective. University of Oregon Library: 2011; 175.

SUMMARY

GENDER AND PROFESSIONAL FACTORS OF MEDICAL STUDENTS' PSYCHOLOGICAL READINESS FOR PERFORMING PROFESSIONAL DUTIES

Omelchuk S., Lymar L.

O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article describes the results of the psychological readiness for performing professional duties study performed in 2010-2015 among the O.Bogomolets' National medical university students; contains analysis of the gender and professional factors of the readiness. The authors have described the results obtained in motivation, cognitive, conative, emotional and communicative components of the psychological readiness by using the classic and author authentic methods. It has been estimated that the female respondents are characterized by a higher level of psychological readiness than the male ones, which may be explained due to higher female conformity resulting from higher demands for profession. The conducted analysis of professional factors of the psychological readiness has shown that the students of the "Preventive medicine" specialization exhibit higher level of psychological readiness than the "Pediatrics" and "Stomatology" specialization students due to dominating altruistic motivation of professional activity, independent career choice and higher level of the emotional component development.

Keywords: medical students, physician, professional duties, readiness, gender, students, preventive medicine, pediatrics, stomatology.

РЕЗЮМЕ

ГЕНДЕРНЫЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ К БУДУЩЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Омельчук С.Т., Лымарь Л.В.

Национальный медицинский университет им. А. Богомольца, Киев, Украина

В статье описаны результаты проведенного в 2010-2015 гг. исследования психологической готовности студентов Национального медицинского университета им. А. Богомольца к будущей профессиональной деятельности, проанализированы гендерные и профессиональные факторы данной готовности. Авторами описаны результаты исследования мотивационного, когнитивного, конативного, эмоционального и коммуникативного компонентов психологической готовности с использованием классических и авторских методик. Показано, что женщин - будущих врачей характеризует более высокий уровень психологической готовности, чем мужчин, что следует объяснить большей женской конформностью в результате более высоких требований к профессии. Проведенный анализ профессиональных факторов психологической готовности к будущей профессиональной деятельности показал, что студенты специальности «медико-профилактическое дело» проявляют более высокий уровень психологической готовности, чем студенты специальности «педиатрия» и «стоматология» вследствие преобладания альтруистической мотивации профессиональной деятельности, самостоятельного выбора профессии и более высокого уровня развития эмоционального компонента в сравнении со студентами специальностей «педиатрия» и «стоматология».

რეზიუმე

სტუდენტი-მედიკოსების მომავალი პროფესიული საქმიანობისადმი ფსიქოლოგიური მზაობის გენდერული და პროფესიული ფაქტორები

ს. ომელჩუკი, ლ. ლიმარი

ა. ბოგომოლცის სახ. ნაციონალური სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

სტატიაში მოცემულია კიევის ა. ბოგომოლცის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტში 2010-2015 წწ. ჩატარებული კვლევის შედეგები საკითხზე – სტუდენტების ფსიქოლოგიური მზაობა მომავალი პროფესიული საქმიანობისათვის; გაანალიზებულია მზაობის გენდერული და პროფესიული ფაქტორები. ავტორების მიერ აღწერილია

ფსიქოლოგიური მზაობის მოტივაციური, კოგნიტური, კონატიური, ემოციური და კომუნიკაციური კომპონენტები კვლევის შედეგების კლასიკური და ავტორთა ორიგინალური მეთოდების გამოყენებით.

ნაჩვენებია, რომ ქალებს – მომავალ ექიმებს ახასიათებთ ფსიქოლოგიური მზაობის უფრო მაღალი დონე, ვიდრე მამაკაცებს, რაც შეიძლება აიხსნას ქალების უფრო მეტი კონფორმულობით პროფესიისადმი მაღალი მოთხოვნების მიმართ. მომავალი პროფესიული საქმიანობის მიმართ ფსიქოლოგიური მზაობის პროფესიული ფაქტორების ანალიზმა გამოავლინა, რომ სტუდენტებმა სპეციალობით "სამკურნალო-პროფილაქტიკური საქმე" გამოამჟღავნეს უფრო მაღალი ფსიქოლოგიური მზაობა, ვიდრე სტუდენტებმა სპეციალობით "პედიატრია" და "სტომატოლოგია", რაც შედეგია მათში გაცილებით მაღალი ალტრუისტული მოტივაციისა პროფესიული მოღვაწეობისადმი, პროფესიის დამოუკიდებელი არჩევანისა და ემოციური კომპონენტის განვითარების უფრო მაღალი ხარისხისა.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В КАЗАХСТАНЕ (НА ПРИМЕРЕ Г. АКТОБЕ)

[1]Нургалиева Р.Е., [1]Аманжолкызы А., [1]Калдыбаева А.Т., [1]Досимов А.Ж., [2]Станкевичус Э.

[1]Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова;
[2]Литовский Университет науки здоровья, Каунас, Литва

Проблема здоровья детей и подростков является актуальной, поскольку здоровье детей – залог физического состояния взрослого населения страны и здоровья нации [10]. Множество работ посвящено вопросу минерального обмена костной ткани у взрослых [9,14,15,32]. В современных условиях нарушение плотности костной ткани у взрослых связывают с ее состоянием в детстве [1]. В детском возрасте нарушение минеральной плотности костной ткани, как правило, сочетается с различными патологиями [28]. Известно, что состояние костной ткани определяется балансом двух процессов – остеосинтезом и остеорезорбцией [16,26,31]. Однако, нормативных показателей метаболизма костной ткани в отдельных возрастных периодах у детей с различными регионами проживания по сей день не установлено. В литературе имеются единичные данные по некоторым биологическим маркерам костной ткани в отдельных популяциях [6]. Данные о состоянии костной ткани или о наличии баланса между синтезом и резорбцией костной ткани весьма противоречивы [17,20].

Доказано, что накопление пиковой костной массы приходится к моменту завершения формирования скелета у детей подросткового возраста и является определяющим для костей во взрослом организме. Различия по параметрам метаболизма костной ткани в зависимости от принадлежности к полу выявляются не всегда [7,18]. В связи с тем, что данный круг вопросов носит несколько фрагментарный характер в исследованиях, проведенных в СНГ и некоторых странах дальнего зарубежья, а в Казахстане подобные исследования единичны, авторами изучены процессы формирования костной ткани у подростков Казахстана (г. Актобе) с предварительной денситометрией [2].

Целью исследования явилось изучение минеральной плотности костной ткани с использованием денситометрического аппарата и анализ биологических маркеров метаболизма костной ткани в зависимости от минеральной плотности у подростков, проживающих в г. Актобе.

Материал и методы. Обследовано 700 условно здоровых детей в возрасте от 14 до 18 лет (352 школьника и 348 школьниц средних школ г. Актобе). До исследования подростки и их родители дали информированное согласие на обследование минеральной плотности костной ткани (МПК) и маркеров ее метаболизма. Для исследования МПК использовали аппарат SONOST-3000 (Южная Корея). Работа аппарата основана на измерении скорости ультразвука в кости, в данном исследовании - в пяточной кости. У детей определяли Z-критерий (Z-score). Показатель Z-score является величиной стандартного отклонения фактической плотности кости по отношению к соответствующему средневозрастному показателю. Значения Z-score до -1SD рассматривали как норму, от -1SD до -2,5SD - как остеопению, а выше -2,5SD – как остеопороз. Биохимические маркеры определяли в биологических субстратах обследованных детей - моче и сыворотке крови.

В моче определяли показатели дезоксипиридинолина (ДПИД), в сыворотке крови - соматотропинового гормона (СТГ) методом твердофазного хемилюминисцентного иммуноанализа. В сыворотке крови определяли базальные уровни PINP (N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа - маркер синтеза коллагена), кальцитонина (КТ) методом иммунологического анализа на автоматическом анализаторе «IMMULITE 2000», Siemens (Германия). Уровень остеокальцина (ОК), 25-ОН Витамина D и паратгормона (ПТГ) определяли электрохемолюминисцентным иммунологическим анализом Gobas-e601 (Roche). В цельной крови (с ЭДТА) определен уровень ß-Cross Laps (С-терминальный телопептид – маркер деструкции коллагена 1 типа) методом иммунологического анализа [3,30]. Собранный биологический материал размещали в специализированные контейнеры и отправляли в лабораторию ИНВИТРО г. Москва (Россия). Исследование выполнено в рамках грантного финансирования Министерства образования и науки Республики Казахстан по научно-технической программе «Разработка новых технологий охраны здоровья детей и репродуктивного здоровья» в Западно-Казахстанском государственном медицинском университете им. Марата Оспанова. Биохимические анализы проведены с учетом требований договора, заключенного между лабораторией ИНВИТРО в рамках вышеуказанной научной программы.
Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием статистической программы Statistica 10 и методов описательной статистики и корреляционного анализа. Для сравнения достоверных различий для независимых выборок использован t-критерий Стьюдента. Связь выявлена по парной и частной корреляции.

Результаты и их обсуждение. Остеоденситометрия выявила следующее процентное соотношение по Z-score: норма - в 11% (77), остеопения - в 72% (504), а остепороз - в 17% (119) случаев. Данная методология позволила ранжировать весь контингент обследованных на три основные группы (таблица 1).

Средний возраст детей во всех группах был сопоставим и составил 15,5±1,4 лет в группе с нормой, 15,0±1,6 лет - во второй группе с остеопенией, 15,4±1,3 лет - в третьей группе с остеопорозом.

Указанные значения МПК выявлены у школьников трех возрастных подростковых групп (таблица 2). Сравнительная оценка в отдельной возрастной группе свидетельствует о том, что МПК (норма, остеопения и остеопороз) была практически аналогична значениям в общей массе обследованных. Из таблицы 2 явствует, что встречаемость нормальной МПК в возрасте от 13-14 до 17-18 лет увеличивалась в 2 и 2,5 раза. Для подростков всех трех возрастов наибольший процент выявлен по показателю остеопении, а максимальная встречаемость остеопороза выявлена в возрасте 15-16 лет.

Проведенный анализ денситометрического обследования подростков по половой принадлежности отражен в таблице 3. Достоверные различия по полу с признаками нормальной МПК и остеопении не выявлены, признак остеопении был идентичным как среди мальчиков, так и девочек. Тогда как признак остеопороза был в 1,5 раза выше среди мальчиков, чем девочек.

Таблица 1. Показатели МПК у казахстанских школьников

Показатели МПК	n (%)	Возраст, M±m	Z-score, M±SD
норма	77 (11)	15,5±1,4	-0,3±0,4
остеопения	504 (72)	15,0±1,6	-2,0±0,5
остеопороз	119 (17)	15,4±1,3	-3,2±0,3

Таблица 2. Распределение показателей МПК в трех возрастных группах обследованных подростков

Возраст	Количество, n	Норма, n (%)	Остеопения, n (%)	Остеопороз, n (%)
13-14	224	13 (6%)	186 (83%)	25 (11%)
15-16	343	41 (12%)	226 (66%)	76 (22%)
17-18	133	21 (16%)	91 (68%)	21 (16%)

Таблица 3. Распределение показателей МПК по полу и по этносу

Показатели МПК	Мальчики n (%)	Девочки n (%)	Казахи n (%)	Русские n (%)
норма	32 (9%)	42 (12%)	56 (12%)	21 (9%)
остеопения	246 (70%)	257 (74%)	322 (69%)	179 (77%)
остеопороз	74 (21%)	49 (14%)	89 (19%)	33 (14%)

В Казахстане проживает множество представителей различных этносов, но самыми многочисленными являются казахи и русские. Анализ денситометрии с учетом этнического признака каких-либо особенностей по МПК не выявил.

Дальнейшая оценка денситометрии проведена в выбранных трех возрастных категориях с разделением на половые подгруппы. Как видно из данных таблицы 4, максимально полярными были значения по полу среди школьников с остеопенией в возрасте 17-18 лет, которая почти в 2 раза чаще встречалась у девочек. Обратная полярность с признаком остеопороза по полу обнаружена у 13-14- и 15-16-летних подростков, где в 2 раза больше случаев остеопороза у мальчиков.

Среди общей массы школьников подросткового возраста в проведенном исследовании самой многочисленной была возрастная группа 15-16 лет. Данный возраст характеризуется формированием пиковой массы костной ткани и денситометрическое обследование казахстанских подростков в этом возрасте выявило больший процент случаев остеопроза. В связи с этим, проведена оценка биологических маркеров по остеосинтезу и остеорезорбции с определением гормонов, ответственных за оба звена ремоделирования костной ткани по признаку МПК и половой принадлежности у школьников в возрасте 15-16 лет.

Сопоставление средних значений маркеров остеосинтеза и остеорезорбции с референсными значениями в группах с нормальной МПК, остеопенией и остеопорозом выявило, что показатели маркеров PINP и ß-Cross Laps больше допустимых максимальных референсных значений (таблица 5). Остальные маркеры обоих процессов формирования костной ткани были в рамках референсных значений. Учитывая этот факт, интересным представляется сравнение маркеров PINP и ß-Cross Laps между обследованными школьниками с различными показателями МПК. При сравнении группы с нормальной МПК и с остеопорозом маркер синтеза костной ткани PINP дал достоверную динамику с увеличением. Альтернативный процесс отличался по маркеру ß-Cross Laps, который с той же динамикой отличался между группами с остеопенией и остеопорозом. Анализ корреляционных связей между вышеуказанными маркерами в выделенных группах выявил, что прямая сильная связь была характерной для PINP и ß-Cross Laps в группах с противоположными показателями по МПК - с нормальной и остеопорозом.

Среди биологических маркеров проведена оценка статуса витамина D, концентрация которго указывает на метаболизм самого витамина и отражает уровень кальциевого обмена. Референсное значение в пределах менее 10 нг/мл расценивают как острый дефицит; пределы 10-24 нг/мл принято рассматривать как умеренный дефицит витамина D; 25-80 нг/мл - достаточный уровень. Во всех трех группах обследованных школьников-подростков по признаку МПК 25-OH витамина D выявлен его умеренный дефицит.

Гуморальные механизмы регуляции двух звеньев ремоделирования костной ткани оценены по показателям концентрации в крови гормонов СТГ и ПТГ. Полученные результаты представлены на диаграммах 1,2, из которых следует, что СТГ, ответственный за формирование костной ткани при нормальной МПК, соответствует референсным данным; значительное снижение его концентрации получено в двух других группах обследования. Гормон резорбции ПТГ отличается высокими показателями в группах с остеопенией и остеопрозом.

Межполовое различие у обследованных с признаком нормальной МПК, остеопенией и остеопорозом отражено в таблице 6. Сопоставление полученных показателей с референсными - КТ, ОК и ДПИД по минеральному обмену с учетом полового признака указало на их соответствие границам допустимого за исключением PINP и ß-Cross Laps. По референсным показателям отмечались половые особенности в отношении маркера остеосинтеза PINP, содержание которого в 3 раза больше в крови у мальчиков в сравнении с девочками. Содержание маркера ß-Cross Laps в зависимости от пола не изменялось. Дальнейший анализ по половой принадлежности подростков показал, что PINP в группе с нормальной МПК был практически в стандартном соотно-

Таблица 4. Распределение показателей МПК среди подростков – мальчиков и девочек в трех возрастных группах

Возраст	Пол	Норма, n (%)	Остеопения, n (%)	Остеопороз, n (%)
13-14	м	7 (57%)	87 (47%)	17 (67%)
	д	6 (43%)	99 (53%)	8 (33%)
15-16	м	16 (40%)	127 (56%)	49 (64%)
	д	25 (60%)	99 (44%)	27 (36%)
17-18	м	8 (40%)	33 (36%)	8 (40%)
	д	13 (60%)	58 (64%)	13 (60%)

примечание: м – мальчики; д – девочки

Таблица 5. Биологические маркеры ремоделирования костной ткани в трех группах обследованных по МПК

Показатели МПК	Маркеры ремоделирования					Статус витамина D	Коэфф. корреляции
	формирование			резорбция			
	PINP, нг/мг	КТ, пг/мл	ОК, нг/мл	ß-Cross Laps,нг/мл	ДПИД нмоль/л	25-ОН Вит.D нг/мл	R≥0.75
	референсные показатели						
	8,0-150	0-8,0	33-222	<0,573	3,8-15,1	25-80	
норма	130,6±80,5♦~	2,0±0,01	30,5±15,2	1,07±0,4~	9,1±1,7	19,3±6,6	0.79
остеопения	232,1±203~	2,1±0,3	32,7±16	1,03±0,4●~	10,4±4,4	20,7±6,6	0.61
остеопороз	279,1±201♦~	2,6±1,1	40,8±23	1,4±0,5●~	11,7±1,7	18,9±6,4	0.8

примечание:♦ - достоверное различие между нормой и остеопорозом;
● - достоверное различие между остеопенией и остеопорозом;
~ - корреляционная связь между PINP и ß-Cross Laps

Таблица 6. Половые различия показателей ремоделирования костной ткани по признаку МПК

Показатели МПК	Пол	Маркеры ремоделирования					
		формирование			резорбция		
		референсные значения					
		PINP нг/мл	КТ пг/мл	ОК нг/мл	ß-Cross Laps нг/мл	ДПИД нмоль/л	25-ОН Вит.Д нг/мл
	м	45-150	0-8,4	27,8-194	<0,583	2,2-28,0	30-80
	д	8-80	0-5,0	16,3-68,7	<0,573	1,7-15,1	30-80
норма	м	266,1±90,1*	2,0±0.001	51±18	1,7±0,8*	9,7±3,2	25±2,8
	д	101±38,4*	2,0±0.01	25,9±10	0,9±0,2*	9,0±1,4	18±6,6
остеопения	м	330±250*	2,3±0,4	42±19	1,3±0,5*	10,6±4,0	22,8±8,1
	д	148±76*	2,0±0.01	25±6,7	0,8±0,3*	10,3±4,8	19±4,6
остеопороз	м	438±255*	2,8±1,6	58±22	2,0±0,5*	12,3±1,3	20,5±8,4
	д	160±57,6*	2,4±0,7	28,3±14,2	0,9±0,2*	11,2±1,9	18±4,8

** - достоверное различие по полу p<0,05; м – мальчики; д - девочки*

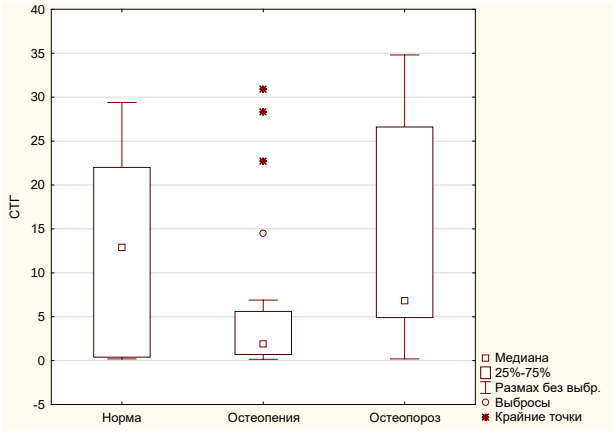


Диаграмма 1. Показатели концентрации СТГ в зависимости от степени МПК

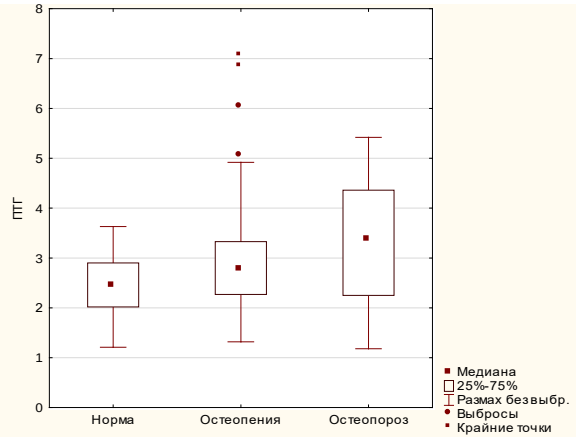


Диаграмма 2. Показатели концентрации ПТГ в зависимости от степени МПК

шении к полу. В группах с остеопенией и остеопорозом межполовые особенности сохранены, однако показатель PINP при сравнении с референсным значением в 2 раза повышен у девочек в сравнении с мальчиками. Маркер остеорезорбции ß-Cross Laps во всех трех категориях по МПК и половому признаку был достоверно повышен в сравнении с референсным значением. У мальчиков во всех трех груп-

Таблица 7. Показатели ремоделирования костной ткани у мальчиков по признаку МПК

Показатели МПК	Маркеры ремоделирования					
	формирование			резорбция		
	PINP, нг/мл	КТ, пг/мл	ОК, нг/мл	ß-Cross Laps нг/мл	ДПИД нмоль/л	25-ОН Вит.Д нг/мл
норма	266,1±90,1	2,0±0.001	51±18	1,7±0,8	9,7±3,2	25±2,8
остеопения	330±250	2,3±0,4	42±19	1,3±0,5●	10,6±4,0	22,8±8,1
остеопороз	438±255	2,8±1,6	58±22	2,0±0,5●	12,3±1,3	20,5±8,4

примечание: ● - достоверное различие между остеопенией и остеопорозом

Таблица 8. Показатели ремоделирования костной ткани у девочек по признаку МПК

Показатели МПК	Маркеры ремоделирование					
	формирование			резорбция		
	PINP нг/мл	КТ пг/мл	ОК нг/мл	ß-Cross Laps нг/мл	ДПИД нмоль/л	25-ОН Вит.Д нг/мл
норма	101±38,4♦	2,0±0,01	25,9±10	0,9±0,2	9,0±1,4	18±6,6
остеопения	148±76	2,0±0,1	25±6,7	0,8±0,3	10,3±4,8	19±4,6
остеопороз	160±57,6♦	2,4±0,7	28,3±14,2	0,9±0,2	11,2±1,9	18±4,8

примечание: ♦ - достоверное различие между нормой и остеопорозом;

пах по МПК ß-Cross Laps был в 1,5 и 2 раза выше по сравнению с девочками.

В таблице 7 представлены данные анализа по выбранным маркерам ремоделирования, однако в отдельной половой подгруппе. У мальчиков выявили достоверное повышенное содержания маркера ß – Cross Laps в группе с остеопорозом в сравнении с остеопенией.

Аналогично проанализированы показатели девочек (таблица 8). Различие выявлено по маркеру остеосинтеза – PINP, который в 1,5 раза выше, чем референсный показатель в группах с остеопенией и остепорозом. При этом между группами с нормальной МПК и остеопорозом проявилась по PINP достоверная положительная динамика. Сравнение значения маркера ß – Cross Laps у девочек с их референсным значением выявило, что его параметр выходит двукратно за пределы верхней границы нормы и стабилен при сопоставлении ß – Cross Laps между тремя группами по МПК.

Ранее проведенный в Казахстане денситометрический анализ состояния костной ткани указывает на наличие остеопении среди детей и подростков более чем в 50% случаев [4], тогда как по полученным данным собственного исследования показатель составил 72%. Это значение превышает результаты, описанные российскими авторами, которые указывают, что в возрасте 11-16 лет количество детей с остеопенией колеблется в пределах 29,0-59,2% [12,13]. Вместе с тем у подростков Мексики остеопения встречалась в 24-34% [29]. У казахстанских детей в сравнении с школьниками России отличается значение и по показателю остеопороза - 17% и 49,5%, соответственно. Более приближенными к показателям МПК, полученным в нашем исследовании, были результаты у пакистанских подростков: остеопороз - 18,6% и остеопения - 64,1% случаев [24].

По результатам сингапурских исследователей значения МПК по денситометрическому анализу у турецких, белых британских и сингапурских детей значительно выше в сравнении с тайваньскими детьми [19]. Этнические особенности МПК привели к выдвижению нормативных данных для детей Кавказа и Азии (Япония, Китай, Корея и Индия) [21,25]. При обследовании денситометрическим аппаратом основных этнических представителей Казахстана различий по плотности костной ткани у детей-казахов и русских в возрасте 15-16 лет не выявлено.

Что касается половых особенностей МПК, выявлено различие по остеопорозу: в 1,5 раза чаще данный признак выявлен у мальчиков в сравнении с девочками. Аналогичные данные получены в исследовании Ташкентского педиатрического медицинского института (Узбекистан): снижение минеральной плотности костной ткани зарегистрировано в 43,9% случаев, причем у мальчиков изменения МПК встречались в 1,8 раза чаще, чем у девочек [11]. В проведенном исследовании распределение по остеопе-

нии было одинаковым у мальчиков и девочек (70% и 74%), однако среди 12-14-летних турецких детей у девочек в сравнении с мальчиками МПК была повышена [19]. Сравнение показателей МПК в трех выбранных возрастных группах у девочек и мальчиков указывает на более частую встречаемость остеопении у 17-18-летних девочек, чем у мальчиков (в 2 раза чаще), а в двух других возрастных группах у мальчиков в той же степени встречается больший процент случаев остеопороза.

Следует подчеркнуть, что объектом данного исследования явились условно здоровые казахстанские школьники-подростки, у которых нарушения МПК не сопровождались какой-либо клинической симптоматикой. Оценка у школьников маркеров, ответственных за особенности состояния плотности костной ткани выявила, что показатели остеосинтеза PINP и остеорезорбции ß-Cross Laps были наибольшими при сравнении с референсными.

У обследованных школьников с нормальной МПК показатель PINP находился в пределах референсных значений, в то время как маркер ß-Cross Laps в 2 раза превышал нормальный уровень. В группах с остеопенией и остеопорозом оба маркера превышали референсные; отмечено параллельное преобладание как остеосинтеза, так и остеорезорбции при низкой МПК. Эти процессы мобильны у казахстанских подростков, которым свойственен умеренный гиповитаминоз D. Состояние гуморального звена СТГ, ответственного за остеосинтез свидельтвует о разобщении механизма регуляции с показателем PINP: маркер PINP последовательно возрастает от группы с нормальной МПК к остеопении и остеопорозу, тогда как СТГ не дает аналогии. Резорбция по показателю ß-Cross Laps в группах по МПК (норма, остеопения и остеопороз) сопровождается идентичным изменением концентрации ПТГ. Исходя из вышеизложенного, следует предположить, что формирование костной ткани проявляется в содержании маркера PINP как компенсация, без участия гуморального звена при различных состояниях МПК. Обратный процесс - резорбция, напротив, указывает на гармоничность изменения гормона ПТГ с завышенными значениями ß-Cross Laps. Такая же аналогия по ПТГ, но в отношении к сниженной плотности костной ткани у крыс была описана в экспериментальном исследовании украинских авторов [8]. Однако, совершенно иные результаты при аналогичном подходе изложены российскими исследователями, которые сравнили наличие маркеров PINP и ß-Cross Laps у детей контрольной здоровой группы и детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата: выявлено снижение указанных маркеров на фоне повышения уровня гормонов СТГ и ПТГ [6]. Возможно, ремоделирование костной ткани у казахстанских подростков при ее сниженной плотности заключается в организованном процессе остеорезорбции.

По результатам исследователей [5] для здоровых подростков характерна активность по маркерам щелочной фосфатазы и остеокальцина, что не выявлено у казахстанских детей. Томские исследователи [10] при сравнении биомаркеров синтеза и резорбции у здоровых школьников и детей с первичным, вторичным остеопорозом получили положительный сдвиг по щелочной и кислой фосфатазе. В данном исследовании при сравнении указанных биомаркеров в группах обследованных детей с различной МПК выявлена положительная динамика в звене остеосинтеза по PINP. Остеорезорбция в динамике оставалась стабильной, однако показатель ß-Cross Laps был высоким в сравнении с референсным.

В проведенном исследовании у мальчиков при нормальном значении МПК показатель PINP соответствовал 266,1±90,1 нг/мл, тогда как у российских исследователей этот маркер составил 572,9±411,4 нг/мл. Что касается маркера резорбции костной ткани ß-Cross Laps, в нашем исследовании его среднее значение составило 1,7±0,8 нг/мл, что аналогично данным у российских сверстников -1,81±0,53 нг/мл. Сравнение маркеров соответственно вышеизложенной последовательности у девочек составило: 101±38,4 и 188,7±110,7 нг/мл; 0,9±0,2 и 0,91±0,37 нг/мл [22].

По данным китайских исследователей [23] показатели PINP и ß-Cross Laps относительно высокие у девочек в возрасте 15-19 лет. А у казахстанских подростков эти показатели высокие у мальчиков в возрасте 15-16 лет.

Выводы:

1. Остеопения выявлена у 72% обследованных подростков Казахстана.
2. Снижение МПК у обследованных подростков проявляется за счет преобладания остеорезорбции по маркеру ß-Cross Laps и гормону ПТГ.
3. Процесс остеорезорбции выражен у мальчиков: для них характерно снижение плотности костной ткани (остеопороз) в сравнении с девочками.
4. У подростков Казахстана ремоделирование костной ткани обусловлено маркерами PINP и ß-Cross Laps, для которых характерны сильные корреляционные связи с нормальной и сниженной МПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детские болезни. Учебное пособие. Пер. с английского под редакцией проф. Н.А. Геппе. М.: Рид Элсивер; 2010: 586.
2. Досимов Ж.Б., Досимов А.Ж. Остеопении у детей и подростков. Педиатрия и детская хирургия 2013; 3(73): 49-52.
3. Зайцева О.В., Шандаренко С.Г., Великий М.М. Биохимические маркеры костного коллагена типа I метаболизма. Украинский биох. журн. 2015; 87(1): 21-32.
4. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2008 году. Статистический сборник. Астана-Алматы: 2009; 312.
5. Ивашкина Т.М., Котова Т.М., Омарова П.Ш., Понкратова Т.С. Возрастные изменения в уровне сывороточных маркеров кости у здоровых детей. Клин. Лаборатория 2010; 11: 7-10.
6. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин Д, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань: 2012; 120.
7. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Колисниченко Т.В. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды. Практическая медицина 2013; 13: 6.
8. Павлов С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений. Клиническая экспериментальная медицина. Вестник проблем биологической медицины 2013; 2(100): 185-189.
9. Руденко Э.В., Буглова А.Е., Руденко Е.В., Самоховец О.Ю. Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО; 2011:22.
10. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». Томск: 2009; 11(2).
11. Усманов Ш.У. Критерии определения риска изменений минеральной плотности костной ткани при остеопорозе у детей. Педиатрия 01.09.2013.
12. Храпова Ю.В. Нормативные показатели минеральной плотности костной ткани у детей и подростков г. Новосибирска. Автореф. дисс… канд. мед. наук. Спец: Травматология и ортопедия. 2010; 123.
13. Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Моисеева Т.Ю. Истоки остеопороза взрослых лежат в детском возрасте. Лечение и профилактика 2013; 5(1): 6-13.
14. Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. Остеопороз. В помощь практическому врачу, Харьков: ХНУ, 2011; 172.
15. Bunyaratavej N.J Estimation of Osteoblastic Functions by Biological Bone Markers. Med Assoc Thai. 2015; 8(98):5-7.
16. da Silva CC, Kurokawa CS, HS-Nga, Moretto MR, Dalmas JC. Goldberg tuberculosis biomarkers of bone metabolism, body weight, and bone age in healthy male Brazilian adolescents pola. J Pediatr Endocr Met. 2012; 25: 479-484.
17. da Silva CC, Goldberg TB, HS-Nga, Kurokawa CS, Capela RC, Teixeira AS. et al. Effect of skeletal maturation on bone metabolism biomarkers and bone mineral density in healthy Brazilian male adolescents. J Pediatr (Rio-J) 2011; 87: 450-456.
18. De Ridder A.M, van der Sluis IM, van Slobbe J., Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, muscle mass and bone fractures. J Pediatr Endocr Met. 2010; 46: 336-341.
19. Goh SY, Aragon JM, Lee YS, Loke KY. Normative data for quantitative calcaneal ultrasound in Asian children. Calcifed Tissue International. 2011; 40 (2): 74-9.
20. Hogler W., Shaw N. Childhood Growth Hormone Deficiency, Bone Density, Structures and Fractures: Scrutinizing the Evidence. Clinical Endocrinol. 2010; 72 (3): 281-289.
21. Khadilkar AV, Sanwalka New Jersey, Chiplonkar SA, Khadilkar VV, Mughal MZ Normative data and percentile curves for the dual energy X-ray absorptiometry in healthy Indian girls and boys aged 5-17 years. Bone 2011; 48: 810-819.
22. Khokhlova OI, Kalaeva GIu, Ust'iantseva IM. characteristics of the bone tissue metabolism in adolescents with the connective tissue's undifferentiated dysplasia. Fiziol. Cheloveka 2014; 40 (3): 101-8.
23. Li M, Li Y, Deng W, Hang Z, Deng Z, Chinese Bone Turnover Marker Study: Reference Rangesfor C-Terminal Telopeptide of TypeI Collagen and Procollagen IN-Terminal Peptideby Ageand Gender. journal. PLoSONE. 2014; 9: 253-258.
24. Nagy J, Butt Z, Faruk FB, Aamar A. The frequency of osteoporosis in an outpatient setting in Lahore using quantitative ultrasound heel. Journal of the Pakistan Medical Association 2013; 63(8): 965-968.
25. Puthanakit T, Saksawad R, Chuanjaroen T. et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density uperinatalnom period, HIV-infected Thai teens receiving antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 61 (4): 477-483.
26. Seeman E. Bone modeling and remodeling. Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. 2009; 19(3): 219-233.
27. Szadek LL, Scharer K. Identification, prevention, and treatment of children with decreased bone mineral density. J Pediatr Nurs. 2014; 29(5): 3-14.
28. Tamayo J, Diaz R, Lazcano-Ponce. Eduardo Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. Saludpublica de mexico 2009; 51: 56-83.
29. Teixeira Fortes CM, Lederer Goldberg TB, Kurokawa CS, da Silva CC, Moretto MR, Biason TP, Teixeira AS, Carvalho Nunes HR. Relationship between chronological and bone ages and pubertal stage of breasts with bone biomarkers and bone mineral density in adolescents. Jornal de Pediatria 2014; 90(6): 624-631.
30. Wang L, Li ZY, Wang YP, Wu ZH, Yu B.Dynamic Expression Profiles of Marker Genes in OsteogenicDifferentiation of Human BoneMarrow-derived Mesenchymal Stem Cells. Chin Med Sci J. 2015; 30(2): 108.
31. Yilmaz, B. Ersoy, E. Bilgin, G. Gümüser, E. Onur, ED-Pinar bone mineral density in girls and boys at different stages of puberty: association with sex steroids, markers of bone formation and growth parameters J Bone Miner Metab. 2005; 23: 476-482.

32. Zhang M, Li Y, Ma Q, Mao W, Gao Y. Relevance of parathyroid hormone (PTH), vitamin 25 (OH) D3, calcitonin (CT), bone metabolic markers, and bone mass density (BMD) in 860 female cases. Clin Exp Obstet Gynecol. 2015; 42(2): 129-32.

SUMMARY

FEATURES BONE METABOLISM IN ADOLESCENTS LIVING IN KAZAKHSTAN (ON THE EXAMPLE AKTOBE)

[1]Nurgalieva R., [1]Amanzholkyzy A., [1]Kaldybaeva A., [1]Dosimov A., [2]Stankevichus E.

[1]Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University, Aktobe, Kazakhstan;
[2]Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

The purpose of this work is to study by densitometry the bone mineral density (BMD) in Kazakhstan adolescents of Aktobe and biological markers of the bone metabolism.

By obtained data revealed the presence of osteopenia among apparently healthy Kazakhstan adolescents in 72% of cases. Indicators of bone mineral density in adolescents two ethnic groups (Kazakhs and Russian) were unremarkable. Sexual features of the BMD concluded that the sign of osteoporosis was 1.5 times higher among boys than girls. Remodeling of bone tissue in the examined pupils was due to the markers of osteosynthesis and osteoresorption respectively PINP and ß-CrossLaps with their strong correlation (r=0.8) in normal and reduced BMD. Reduced BMD in Kazakhstan adolescents is reflected in increased value of the marker ß-CrossLaps and humoral regulator of PTH, responsible for osteoresorbtion of the overall process of the bone remodeling.

Keywords: osteodensimetry, BMD, biomarkers of osteosynthesis and osteoresorption, adolescents.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В КАЗАХСТАНЕ (НА ПРИМЕРЕ Г. АКТОБЕ)

[1]Нургалиева Р.Е., [1]Аманжолкызы А., [1]Калдыбаева А.Т., [1]Досимов А.Ж., [2]Станкевичус Э.

[1]Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова;
[2]Литовский Университет науки здоровья, Каунас, Литва

Целью исследования явилось изучение показателя минеральной плотности костной ткани с использованием денситометрического аппарата и анализ биологических маркеров метаболизма костной ткани в зависимости от минеральной плотности у подростков, проживающих в г. Актобе.

Результаты исследования выявили наличие остеопении среди условно здоровых казахстанских подростков в 72% случаев. Показатели минеральной плотности костной (МПК) ткани у представителей двух этносов - казахов и русских не различались. Половые особенности по МПК заключались в том, что признак остеопороза выявлен в 1,5 раза чаще у мальчиков, чем у девочек. Ремоделирование костной ткани у обследованных школьников обусловлено маркерами остеосинтеза (PINP) и остеорезорбции (ß-Cross Laps) и их сильной корреляционной связью (r=0.8) при нормальной и сниженной МПК. Снижение МПК у подростков Казахстана выражалось в повышенном значении маркера ß-Cross Laps и гуморального регулятора (паратгормона), ответственных за остеорезорбцию в общем процессе ремоделирования костной ткани.

რეზიუმე

ძვლის ქსოვილის მდგომარეობის თავისებურებანი ყაზახეთში მცხოვრებ მოზარდებში (ქ. აქტობეს მაგალითზე)

[1]რ. ნურგალიევა, [1]ა. ამანჟოლკიზი, [1]ა. კალდიბაევა, [1]ა. დოსიმოვი, [2]ე. სტანკევიჩუსი

[1]დასავლეთ-ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
[2]ლიტვის ჯანმრთელობის მეცნიერებათა უნივერსიტეტი, კაუნასი, ლიტვა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დენსიტომეტრული მეთოდით ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის და მისი მეტაბოლიზმის ბიოლოგიური მარკერების შესწავლა ქ. აქტობეში

მცხოვრებ მოზარდებში. ჩატარებული კვლევის შედეგად ქ. აქტობეში მცხოვრებ პირობითად ჯანმრთელ მოზარდების 72%-ში გამოვლინდა ოსტეოპენია. ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის (ძმს) მაჩვენებლები ორი ეთნოსის წარმომადგენლებში (ყაზახები და რუსები) არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან. ძმს-ს მიხედვით, ბიჭებში ოსტეოპოროზის მაჩვენებელი 1,5-ჯერ მაღალი აღმოჩნდა გოგონებთან შედარებით. გამოკვლეულებში ძვლის ქსოვილის რემოდელირება განპირობებული იყო ოსტეოსინთეზის და ოსტეორეზორბციის მარკერებით PINP და ß-Cross Laps, შესაბამისად, მათი ძლიერი კორელაციური კავშირით (r=0.8) დაქვეითებული და ნორმალური ძმს-ის პირობებში. ძმს-ის დაქვეითება ყაზახეთის მოზარდებში გამოიხატებოდა ß-Cross Laps-ის მაჩვენებლის და ჰუმორული რეგულატორის (პარათირეოიდული ჰორმონი) მომატებით, რომლებიც პასუხისმგებელია ოსტეორეზორბციაზე ძვლის ქსოვილის რემოდელირების პროცესში.

NEVUS FLAMMEUS ASSOCIATED WITH DYSPLASTIC NEVI AND LICHEN SCLEROSUS: THE FIRST REPORT IN THE MEDICAL LITERATURE

[1]Maximov G., [2]Chokoeva A., [3]Philipov S., [4]Cardoso J., [5]Ivanov G., [6]Wollina U., [2]Tchernev G.

[1]Department "Medicinal Information and Non-interventional studies", Bulgarian Drug Agency, Sofia, Bulgaria;
[2]"Onkoderma"- Ambulatory Clinic for Dermatology and Skin Surgery, Sofia, Bulgaria;
[3]Department of General and Clinical Pathology, Medical Faculty, "Saint Kliment Ohridski University";
[4]Dermatology Department, University Hospital of Coimbra, Praceta Mota Pinto, Portugal;
[5]Department of General and Clinical pathology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria;
[6]Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany

Nevus flammeus or port-wine stain is a congenital cutaneous venulocapillary malformation of unknown pathogenesis, in which the presence of dilated blood vessels leads to a reddish-purplish patches or plaques, sometimes evolving later into nodular lesions [10]. Lichen sclerosus et atrophicus is a chronic, inflammatory skin disease of unknown etiology, characterized by hardened, discrete or confluent pruritic atrophic papules with ivory-porcelain-white discoloration and keratotic plugs, microscopically showing epidermal hyperkeratosis, atrophy, superficial dermal edema, homogenization of collagen and mid-dermal inflammation [11]. Dysplastic nevus is perhaps one of the most controversial concepts in dermatology and dermatopathology, usually defined as a junctional or compound benign melanocytic proliferation with various degrees of architectural disorder and cytological atypia. It is often clinically manifested by such atypical features as heterogenous color and irregular borders. Although there is a poor correlation between the degree of clinical and histopathological atypia [11]. Variaety of theories of diverse origin raise the question of a potential genetic background for these three entities. Higher rates of lichen sclerosus have been reported among twins and within the same family [11]. Port-wine stains were shown to be caused by mutations in the *GNAQ* gene and to be associated with *RASA1* or as a part of such syndromes as Sturge-Weber or Klippel-Trénaunay-Weber [2]. Furthermore, the genetic background of dysplastic nevi in the context of the dysplastic nevus syndrome (also known as Atypical Mole Syndrome (AMS), Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma (FAMMM) syndrome and "B-K mole syndrome") has been also well investigated [12].

To the best of our knowledge, despite being reported in different contexts and with different associations and manifestations, co-existence of these three diseases has never reported until now. Thus, the purpose of this report is to present a rare case of such association, discussing the possible pathogenic link between the three entities. Although this combination could be only a fortuitous occurrence, we cannot exclude that it could result from common pathogenic mechanisms thus corresponding to a defined entity.

Material and methods. *Case report.* A 28 year-old white male patient presented to our clinic complaining of pruritus and increased sensitivity in the area of the penile prepuce. Examination of the genital area revealed the presence of erythema and confluent ill-defined papules on the prepuce and coronal sulcus (Fig. 1d). Whole body dermatological examination discovered a unilateral form of nevus flammeus (NF) along almost the whole length of the right lower limb (Fig. 1a,b,c,e) and two nevi with atypical clinical features, one located on the mid back and the other on the medial aspect of the fifth toe, the latter coinciding with an area involved by the nevus flammeus (Fig. 1e). Because

of a suspicion that there might be an association between the nevus flammeus and the penile lesion, we performed a biopsy which revealed lichen sclerosus et atrophicus (LSA). Total surgical excision and subsequent histopathological examination of the nevi were performed.

Fig. 1a. Nevus flammeus encompassing a large portion of the right gluteal area and the posterior thigh.
1b. A large part of Nevus flammeus involving the posterior aspect of the lower limb, including the foot.
1c. Nevus flammeus involving the sole of the foot, extending to the lateral metatarsal region and to the fifth toe.
1d. Lichen sclerosus et atrophicus of the prepuce.
1e. Dysplastic nevus located on the inner side of the fifth toe, coinciding with an area occupied by the nevus flammeus

The histopathological evaluation of the biopsy from the prepuce was consistent with the non-sclerotic (non-hyaline) stage of lichen sclerosus et atrophicus (Fig. 2a/c). The histopathological examination of the dysplastic nevus located on the nevus flammeus of the right foot's fifth toe showed: an atypical dermal melanocytic pigmental nevus, represented by more than one cell type (melanocytes of type A and epitheloid melanocytes) with minor architectural changes and limited migration (Clark's nevus); the migration at anatomical level – subepidermal zone, papillar and reticular derma (Wallace Clark's level - III) (Figs. 3a/c). The histopathological evaluation of the dysplastic nevus located on the back reported an atypical dermal melanocytic pigment nevus, with minor architectural changes, represented by more than one cell type with migration at anatomical level - Wallace Clark's level – III (Figs. 3d/e). The patient refused biopsy of the nevus flammeus.

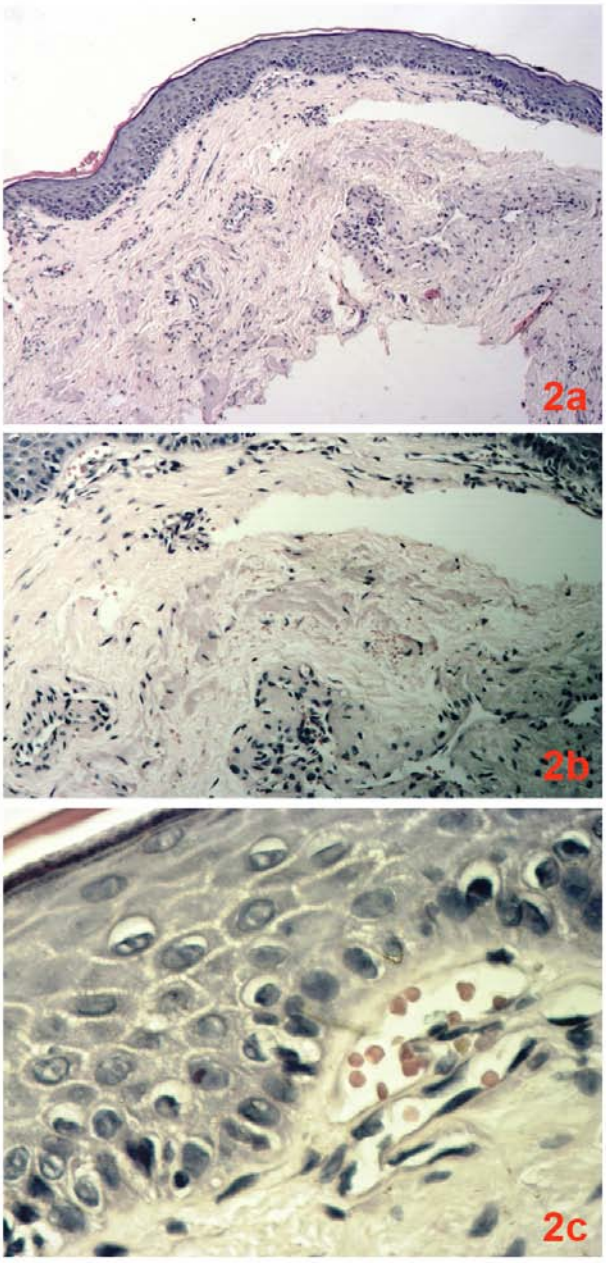
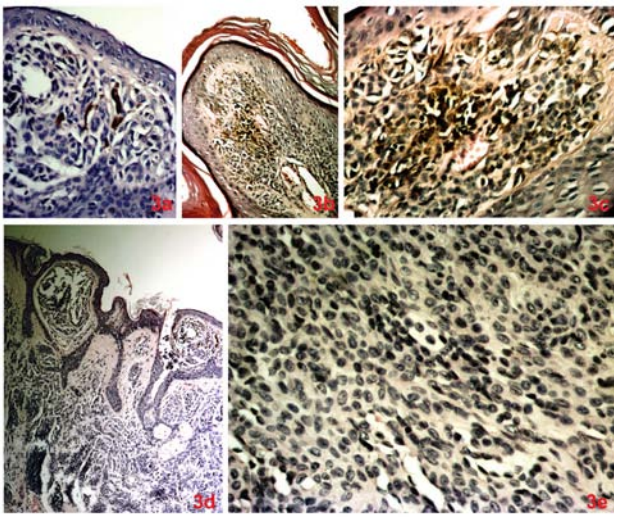


Fig. 2a,b. Histopathological findings in LSA lesion: mildly atrophic epidermis, mild band-like homogenization of papillary dermis and a sparse inflammation. 2c. Atrophic epidermis with focal vacuolar degeneration of the basal keratinocytes, in keeping with the diagnosis of LSA

Neurological examination did not show any pathology. Mental health assessment revealed anxiety disorder and predisposition to panic attacks, well controlled with Paroxetine 20 mg/day. Psychological evaluation revealed emotional instability, susceptible to external influence and manipulation, when not receiving therapy for anxiety disorder, and panic attacks. Ophthalmologic examination did not reveal any abnormalities.



Figs. 3a, 3b, 3d. Low grade melanocytic proliferation: Dermal melanocytic proliferation with slight atypia(dysplastic nevus with slight atypia, nevus with architectural disorder and slight cytologic atypia, nevus with atypia of junctional component). The lesion is represented by more than one type of melanocytes and taking account migration into anatomical level – III (Wallace Clark).
3a, 3c, 3e. The lesion is represented by more than one type of melanocytes (type A and type B). Presented nests have minimal cytologic and architectural atypia, including irregular sizes and shapes and bridging of adjacent rete ridges. Dermis is fibrotic with perivascular infiltrate and vascular dilation. Little disturbance in dermal maturation. Little variation in nesting.
3c , 3d. Intradermal upward migration of cells.
3d. Low grade hyperkeratosis. Epithelial-lined cysts(Stratified squamous - epidermoid cyst) and pseudocysts. Pseudoepitheliomatous hyperplasia. Limited epidermal atrophy. Focal hydropic degeneration of the basal layer.
Low grade melanocytic proliferation: Dermal melanocytic proliferation with slight atypia(dysplastic nevus with slight atypia, nevus with architectural disorder and slight cytologic atypia, nevus with atypia of junctional component).
The lesion is represented by more than one type of melanocytes and taking account migration into anatomical level – III (Wallace Clark).

Pulmonary examination and abdominal ultrasound were normal. Doppler echocardiography revealed small prolapse on the posterior leaflet of the mitral valve. Urological exam confirmed the diagnosis of balanitis (caused by the LSA).

Family history was negative for NF, LSA, DM, but uncertain for anxiety disorder.

EMG examination revealed normal conduction of the peripheral nerves of the lower limbs and no difference in the latency times was discovered. EMG was normal for m. tibialis anterior bilaterally. The patient declined MRI due to the panic attacks and anxiety disorder. The blood tests (including complete blood count) were within the normal range. Liver function tests were normal. Albumin, uric acid, triglycerides, alkaline phosphatase and cholesterol levels were within normal range. Electrolyte tests showed slightly elevated potassium levels - 5.4 mmol/l (normal values 3.5-5.1). Screening for anti-nuclear antibodies showed a borderline titer of 1:100 (reference values: negative <1:100; borderline titer=1:100). The diagnostic test for *Borrelia burgdorferi* - anti-*Borrelia burgdorferi* IgM) showed a negative result of <0.10 ratio (reference ratios: negative <0.9; borderline=0.9-1.1; positive >1.1), and anti-*Borrelia burgdorferi* IgG showed negative result of <5.00 Au/ml (reference values: negative <10; borderline 10-15; positive >15).

The lesions of lichen sclerosus were treated with topical tacrolimus 0.03% twice a day, and a circumcision was planned, which the patient is refusing for the time being.

Results and their discussion. Based on our research, the concurrent presentation of NF, LSA and DN has not been described in the medical literature in the past, which makes this the first reported case. There is only one case of reported lichen sclerosus over strawberry nevus in 1996 [8]. Although the pathogenesis of these diseases is poorly understood, a genetic background can be suspected, because of the increased incidence among family members and frequent family history in each of the disorders. These well-known facts prompt us to investigate the http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ databases, confirming that a number of genes have been implicated in these disorders, either proven or merely suspected (Fig. 2). We suspected that the same and/or different kind of mutations in common genes and/or different genes with close location (Table) could be responsible for the triad of diseases observed in our case.

We suppose that the same or different kind of mutations in *CDKN2A, BRAF, KRAS, TP53, GNAQ* and/or other genes (Table) could be implicated in a common pathogenic pathway which should explain the occurrence of the triad of disorders observed in our case. Somatic mutation in *GNAQ* c.548G>A (p.R183Q) was reported in other diseases with port-wine stains manifestations [7]. Mutations in *RASA1* (R780Q) were found to be responsible for the pathogenesis of arteriovenous malformation (CM-AVM) in knock-out mice [6]. Mutations in *VEGFR3, TIE/TEK* were found responsible for autosomal dominant forms of venous mal-

Table. Proven and/or suspected genes responsible for NF, LS, LSA, DN and PWS, sorted by relevance and chromosomal location: first, according to the http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/ and then, by http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Nevus flammeus	Lichen sclerosus	Dysplastic nevi
HRAS (11p15.5)	**TP53 (17p13.1)**	**CDKN2A (9p21)**
NRAS (1p13.2)	**CDKN2A (9p21)**	XRCC1 (19q13.2)
CMM (1p36)	**KRAS** (12p12.1)	CDK6 (7q21-q22)
KRAS (12p12.1)	BIRC5 (17q25)	**TP53(17p13.1)**
FGFR3 (4p16.3)	MIR155 (21q21.3)	**BRAF (7q34)**
PIK3CA (3q26.3)	DCN (12q21.33)	GSTT1 (22q11.23)
KRT4 (12q13.13)	DAPK1 (9q21.33)	MLH1 (3p21.3)
KRT13 (17q21.2)	HMBS (11q23.3)	MSH2 (2p21)
CDKN2A (9p21)	TRPM8 (2q37.1)	MC1R (16q24.3)
BRAF (7q34)		**IGFBP2 (2q35)**
CDH1 (16q22.1)		CEACAM5(19q13.1-q13.2)
KIT (4q12)		MCM2 (3q21)
PTCH1 (9q22.3)		AMACR (5p13)
GNAQ (9q21)		GHRHR (7p14)
BAP1 (3p21.1)		NODAL (10q22.1)
XRCC3 (14q32.3)		TRH (3q13.3-q21)
PRKAR1A (17q24.2)		ING2 (4q35.1)
RASSF10 (11p15.2)		IMP3 (15q24)
MAPK1 (22q11.21)		CMM(=DNS) (1p36)
CCND1 (11q13)		RASSF10 (11p15.2)
GJB2 (13q11-q12)		CLDN11 (3q26.2-q26.3)
AGER (6q21.3)		
EZR (6q25.3)		
H2AFX (11q23.3)		
NME1 (17q21.3)		
XRCC5 (2q35)		
NES (1q23.1)		
PAX3 (2q35)		
CDK6 (7q21-q22)		
IGF2BP3 (7p11)		
S100P (4p16)		
MTAP (9p21)		
GNA11 (19p13.3)		
SUMO3 (21q22.3)		
KRT16 (17p21.2)		
ABCB5 (7p21.1)		
CLDN11 (3q26.2-q26.3)		
PHLDA1 (12q15)		
NSDHL (Xq28)		

ZAR1 (4p11)		
LINC00032 (9p21)		
Total=**41 genes**	Total=**9 genes**	Total=**21 genes**

In red highlight are genes whose mutations are common for NF, LS and DN. In yellow highlight are genes whose mutations are common for NF and LS. In bright green highlight are genes whose mutations are common for LS and DN. In grey highlight are genes whose mutations could be suspected to be common for these diseases. In turquoise highlight are genes whose mutations are common for NF and DN. In purple highlight are the locations of different genes whose mutations are common for these diseases. In green grey highlight are genes whose mutations could be suspected to be common for LS and LSA, if they were different forms. In teal highlight are genes, with close localizations, which could be responsible for a disease. In grey highlight are common genes for dysplastic nevi and dysplastic nevus. Other genes that could be relevant are: SMARCA 4; EPHA3; MYB; PDGFR-β; PIK3CA; MEF2C; THBS4; RASA1

formations [3,6]. A large number of genes, such as *MGMT, p16, RASSF1, RASSF2, TSLC1, TSP1* have been studied in penile LS and found to be responsible for penile LS and vulvar LS, due to gene hypermethylation [5]. CDKN2A plays an important role in a substantial proportion of cases of familial melanoma and should be suspected, for example, in cases of *de novo* 9p21.3 deletion [4]. As shown in Table, several common genes can mutate in these various diseases (Table). The co-existence of LS, DN and NF is probably the result of other stimulatory factors, namely environmental, in addition to the genetic changes. Based on the current knowledge, we are unable to postulate which given factors could lead to the concomitant presentation of different diseases, but the common gene mutations raise the question of whether this combination could in fact represent a novel entity. It is believed that a number of factors, both endogenous and exogenous, can lead to spontaneous gene mutations with diverse clinical manifestations. For example, it is well known that pyoderma gangrenosum in association with other clinical features determines the definition of new group of syndromes termed PAPA, PASH, PASS and PAPASH, where the pathogenetic chain of inflammation is due to presence of different genetic defects ultimately leading to increased production and expression of cytokines [13]. This, in turn, demonstrates that different mutations, although leading to different clinical manifestations of an inflammatory syndrome, probably share a closely linked pathogenic mechanism [9]. Furthermore, if different genetic mutations, as well as various endogenous and exogenous stimuli can lead to the occurrence of PG autonomously or in the context of a given syndrome, it is probably justified to consider that there could be a certain combination leading to a syndrome comprising of LS, NF and DN, as it is in the presented case. Maybe with further reports, namely should other similar cases be described in the future, we can hope to shed more light on a possible link between these diseases, particularly concerning their pathogenesis.

The presented case report article, for the first time in the medical literature, describes an unusual association of nevus flammeus with dysplastic nevi (including dysplastic nevus over nevus flammeus) and lichen sclerosus et atrophicus. Further investigations of other similar cases, including genetic analyses of tissue and blood samples, would be important to clarify the pathogenic link between the nevus flammeus, dysplastic nevi and lichen sclerosus et atrophicus, particularly in connection with patients' genetic background.

REFERENCES

1. Cockerell CJ. Counterpoint: The "dysplastic" nevus: What I do and do not believe. J Am Acad Dermatol. 2015;73(3):515-7.
2. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73(6): 1240–9.
3. Frigerio A, Stevenson DA, Grimmer JF. The genetics of vascular anomalies. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;20(6):527-32.
4. Frigerio S, Disciglio V, Manoukian S, Peissel B, Della Torre G, Maurichi A, Collini P, Pasini B, Gotti G, Ferrari A, Rivoltini L, Massimino M, Rodolfo M. A large de novo 9p21.3 deletion in a girl affected by astrocytoma and multiple melanoma. BMC Med Genet. 2014;15:59.
5. Guerrero-Setas D, Pérez-Janices N, Ojer A, Blanco-Fernandez L, Guarch-Troyas C, Guarch R Differential gene hypermethylation in genital lichen sclerosus and cancer: a comparative study. Histopathology 2013;63(5):659-69.
6. Lubeck BA, Lapinski PE, Bauler TJ, Oliver JA, Hughes ED, Saunders TL, King PD. Blood vascular abnormalities in Rasa1(R780Q) knockin mice: implications for the pathogenesis of capillary malformation-arteriovenous malformation. Am J Pathol. 2014;184(12):3163-9.
7. Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Iimura Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Arai H, Matsumoto N.The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. J Hum Genet. 2014;59(12):691-3.
8. Ostlere LS, Tildsley G, Holden CA. Lichen sclerosus over a strawberry naevus--a new example of the Koebner phenomenon? Clin Exp Dermatol. 1996;21(5):394-5.
9. Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, He Y, Fergus J, Raychaudhuri SP, Garcia MS, Maverakis E. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. Acta Derm Venereol. 2015; 95(5): 525-31.

10. Sanchez-Carpintero I, Mihm MC, Mizeracki A, Waner M, North PE. Epithelial and mesenchymal hamartomatous changes in a mature port-wine stain: Morphologic evidence for a multiple germ layer field defect. J Am Acad Dermatol. 2004; 50(4): 608-12.
11. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. J Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010; 24(9):1031-4.
12. Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, Chokoeva AA, Philipov S, Penev PK, Lotti T, Wollina U. Multiple primary cutaneous melanomas in patients with FAMMM syndrome and sporadic atypical mole syndrome (AMS): what's worse? Wien Med Wochenschr. 2014; 164(15-16):302-7.
13. Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum: pathogenetic oriented treatment approaches. Wien Med Wochenschr. 2014;164(13-14):263-73.

SUMMARY

NEVUS FLAMMEUS ASSOCIATED WITH DYSPLASTIC NEVI AND LICHEN SCLEROSUS: THE FIRST REPORT IN THE MEDICAL LITERATURE

[1]Maximov G., [2]Chokoeva A., [3]Philipov S., [4]Cardoso J., [5]Ivanov G., [6]Wollina U., [2]Tchernev G.

[1]Department "Medicinal Information and Non-interventional studies", Bulgarian Drug Agency, Sofia, Bulgaria; [2]"Onkoderma"- Ambulatory Clinic for Dermatology and Skin Surgery, Sofia, Bulgaria; [3]Department of General and Clinical Pathology, Medical Faculty, "Saint Kliment Ohridski University"; [4]Dermatology Department, University Hospital of Coimbra, Praceta Mota Pinto, Portugal; [5]Department of General and Clinical pathology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria; [6]Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany

We describe a rare case of a 28 year-old male patient presenting with pruritus and increased sensitivity of the prepuce accompanied by erythematous confluent papules, unilateral nevus flammeus (NF) along almost the whole length of the right lower limb and two dysplastic nevi (DN), one located on the mid back and the other on the medial border of the right fifth toe, the latter coinciding with the NF. A biopsy of the prepuce revealed lichen sclerosus et atrophicus (LSA). Mental health assessment revealed anxiety disorder and predisposition to panic attacks. Several clinical, paraclinical and histopathological examinations were undertaken to evaluate potential underlying factors for such unusual combination of findings. Both dysplastic nevi were surgically removed. A topical calcineurin inhibitor treatment of the LSA was prescribed.

For the first time in medical literature, we report an extremely rare association of NF, DN (including DN over NF) and LSA, and we are focusing our discussion on a potentially common genetic background which could explain this unusual combination of different diseases, which could in turn be caused by different mutations in common genes and/or different genes with close location in the genome.

Keywords: Nevus flammeus, dysplastic nevi, lichen sclerosus et atrophicus, rare association, common pathogenic background.

РЕЗЮМЕ

NEVUS FLAMMEUS В СОЧЕТАНИИ СО СКЛЕРОЗИРУЮЩИМ ЛИШАЕМ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИМ НЕВУСОМ - ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ, ОПИСАННЫЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

[1]Максимов Г.К., [2]Чокоева А.А., [3]Филипов С., [4]Кардосо Х.К., [5]Иванов Г., [6]Воллина У., [2]Чернев Г.

[1]Болгарское агентство лекарственных средств, отдел "Информация о лекарственных средствах и неинвазивных исследованиях", София, Болгария; [2]"Онкодерма" - поликлиника дерматологии и дерматологической хирургии, София, Болгария; [3]"Университет Сант Климент Охридски", медицинский факультет, департамент общей и клинической патологии, София, Болгария; [4]Университетская больница Коимбра Прасета Мота Пинто, отделение дерматологии, Португалия; [5]Пловдивский медицинский университет, департамент общей и клинической патологии, Болгария; [6]Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, департамент дерматологии и аллергологии, Дрезден, Германия

Авторами представлен редкий случай в дерматологической практике: 28-летний пациент мужского пола поступил с жалобами на зуд, повышенную чувствительность и наличие сливающихся эритематозных папул в области крайней плоти. Также отмечались: односторонний nevus flammeus (NF), занимающий почти всю нижнюю область правой конечности и две области, поражённые диспластическим невусом (DN) - одна находящаяся на средней поверхности спины и вторая на внутренней границе мизинца правой ноги. Результаты биопсии крайней плоти выявили склерозирующий атрофирующий лишай (LSA). Оценка психического здоровья выявила тревожное расстройство и предрасположенность к паническим приступам. С целью оценки возможных факторов, лежащих в основе данного необычного сочетания проявлений, проведён ряд клинических, параклинических и гистопатологических исследований. Оба образования диспластического невуса были хирургически удалены. Назначено лечение LSA наружным ингибитором кальциневрина.

Подобный крайне редкий случай комбинированного заболевания nevus flammeus со склерозирующим атрофирующим лишаем и диспластическим невусом

впервые описывается в медицинской литературе. вторы сосредоточивают обсуждение на предположительном наличии общего генетического фона как возможной причины необычного сочетания трёх разных заболеваний, что в свою очередь может быть вызвано различными мутациями в общих генах и/или в разных генах с близким расположением в геноме.

რეზიუმე

NEVUS FLAMMEUS თანხვედრილი სკლეროზირებად ლიქენთან და დისპლასტიკურ ნევუსთან – იშვიათი შემთხვევის აღწერა

[1]გ. მაქსიმოვი, [2]ა. ჩოკოევა, [3]ს. ფილიპოვი, [4]ხ. კარდოსო, [5]გ. ივანოვი, [6]უ. ვოლინა, [2]გ. ჩერნევი

[1]ბულგარეთის სამკურნალწამლო საშუალებების სააგენტო, სოფია, ბულგარეთი; [2]დერმატოლოგიის და დერმატოლოგიური ქირურგიის პოლიკლინიკა "ონკოდერმა", სოფია, ბულგარეთი; [3]"სანტ კლიმენტ ორჰიდსკის უნივერსიტეტი", სამედიცინო ფაკულტეტი, ზოგადი და კლინიკური პათოლოგიის დეპარტამენტი, სოფია, ბულგარეთი; [4]საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, დერმატოლოგიის დეპარტამენტი, კოიმბრა, პორტუგალია; [5]პლოვდივის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზოგადი და კლინიკური პათოლოგიის დეპარტამენტი, ბულგარეთი; [6]აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტატი, დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენი, გერმანია

სტატიაში აღწერილია პრაქტიკაში მეტად იშვიათი შემთხვევა - nevus flammeus (NF) თანხვედრილი სკლეროზირებად ლიქენთან და დისპლასტიკურ ნევუსთან (DN). 28 წლის ავადმყოფი მამაკაცი შემოვიდა კლინიკაში ჩივილებით ქავილზე, მომატებულ მგრძნობელობაზე და ერიმატოზულ პაპულებზე ასოს ჩუჩაზე, ასევე აღენიშნებოდა ცალმხრივი NF, რომელიც ვრცელდებოდა მარჯვენა კიდურის მთელ ქვედა ნაწილზე და DN სხეულის ორ უბანზე: ერთი – ზურგის შუა ნაწილში განლაგებით, მეორე – მარჯვენა ფეხის ნეკა თითის შიდა საზღვარზე.

ასოს ჩუჩის მიდამოდან ბიოფსიის შედეგებმა გამოავლინა სკლეროზირებადი ატროფირებადი ლიქენი (LSA). ავადმყოფის ფსიქიური მდგომარეობის გამოკვლევის შედეგად აღმოჩნდა შფოთვითი დარღვევები და პანიკური შეტევებისადმი წინასწარგანწყობა. აღნიშნული უჩვეულო სხვადასხვაგვარი ერთდროულ გამოვლენათა გამომწვევი ფაქტორების დადგენის და შეფასების მიზნით, ავტორების მიერ ჩატარდა რიგი კლინიკური, პარაკლინიკური და ჰისტოლოგიური კვლევები. DN-ის ორივე წარმონაქმნი დროულად იყო ამოკვეთილი ქირურგიული ჩარევით. LSA-ს მკურნალობა ჩატარდა ადგილობრივად კალცინევრინის ინჰიბიტორით.

კვლევის შედეგების და ლიტერატურული მონაცემების გაანალიზების და შეფასების შედეგად სტატიის ავტორები გამოთქვამენ ვარაუდს იმის შესახებ, რომ ამ სამი სხვადასხვა დაავადების ერთდროული შერწყმის მიზეზი საერთო გენეტიკური ფონის არსებობაა, რაც, თავის მხრივ, შეიძლება გამოწვეულია სხვადასხვა მუტაციებით საერთო გენებში ან გენომში სხვადასხვა გენების ერთმანეთთან ახლო განლაგებით.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХЛОРИДА РТУТИ НА МИОКАРД В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Каминский Р.Ф., Примаченко В.И., Сокуренко Л.М., Чайковский Ю.Б.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, Украина

В XXI веке проблема отравления соединениями ртути по сей день сохраняет свою актуальность [10,11]. Несмотря на то, что даже небольшие концентрации (малые дозы) ртути и ее соединений токсично действуют на весь организм в целом, в частности, на сердце, нервную систему и другие жизненно важные органы, контроль за утилизацией отходов производства и жизнедеятельности человека, особенно в странах с развивающейся экономикой приобретает все более важное значение [9]. Отходы, содержащие ртуть и ее соединения, требуют абсолютную дезактивацию и определенный способ сбора и хранения, т.к. имеют свойство накапливаться не только в окружающей среде, но и в организме и в последствии передаваться вверх по пищевой цепочке. Усиливающаяся вулканическая активность в странах Западной Европы, включая страны с развитой экономикой делает защищенность проживающих там людей и животных весьма условной [12,14]. В Северной и Южной Америке, Австралии, Испании, Италии и Исландии во время последних всплесков вулканической

активности в воздухе зафиксировано присутствие вулканической пыли, которая содержит высокую концентрацию ртути и ее соединений.

Кардиотоксическое действие ртути и ее соединений обусловлено прямым поступлением вещества в миокард, что повреждает сердечную ткань. Создавшееся положение диктует необходимость проведения дополнительных исследований по изучению процесса воздействия ртути на организм, а также разработки и научного обоснования новых методов лечения ртутной интоксикации [13,15].

Целью исследования явилась оценка морфофункциональных изменений миокарда в условиях хронической и субхронической экспозиции малых доз хлорида ртути (II) в условиях моделирования ртутной интоксикации.

Материал и методы. Работа выполнена на кафедре гистологии и эмбриологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы кафедры «Изучение нервной, иммунной систем и сердца в условиях действия экзогенных и эндогенных факторов» (№госрегистрации 0109U000091, 2008-2010 гг.).

Опыты проведены на 30 белых крысах-самцах линии Wistar массой 100-150 г, которым моделировали токсическую миокардиопатию малыми дозами ртути хлорида путем внутрибрюшинного введения малых доз.

Содержание животных и эксперименты проводили в соответствии с положениями закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (2006), «Общих этических принципах экспериментов на животных», принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

Животные были разделены на 3 группы: одна контрольная, две экспериментальные, что позволило провести корректный сравнительный анализ.

I группа - крысы, которым вводили физиологический раствор (контроль, 10 животных). II группа - крысы, которым моделировали субхроническую интоксикацию в условиях двухнедельной экспозиции путем введения раствора хлорида ртути (II) в дозе 0,01 LD_{50} (10 животных). III группа - крысы, которым моделировали хроническую интоксикацию в условиях десятинедельной экспозиции (10 животных).

Животных экспериментальных и контрольной групп выводили из эксперимента спустя две недели после окончания экспозиции (общая длительность эксперимента при хронической экспозиции 3 месяца, субхронической – 1 месяц) под легким эфирным наркозом путем декапитации с последующим исследованием общегистологическим, гистохимическим, электронномикроскопическим, морфометрическим методами и статистической обработкой цифровых данных.

Для общегистологического исследования участки миокарда левого желудочка сердца окрашивали гематоксилином и эозином, железным гематоксилином по Гейденгайну, по Вейгерту, пикрофуксином по методу ван Гизона с последующим изучением на светооптическом уровне посредством микроскопа Olympus BX51 (Япония) и фотографированием цифровой камерой C-4040 ZOOM (Япония).

Гистохимическое исследование применяли для изучения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по Нахласу и соавт. [7], цитоплазматической 6-глицерофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по Гессу, Скарпелли и Пирсу [7], а также НАД-Н-ДГ и НАДФ-Н-ДГ, как показателя активности всей НАДФ-Н-генерирующей системы дегидрогеназ - по Фарберу [7], ставили PAS-реакцию по Мак-Манусу. Гистохимические методики проводили в соответствии с Э. Пирс [7]. Интенсивность гистохимических реакций определяли полуколичественным методом в единицах активности (е.а.).

Ультратонкие срезы получали на ультратомах LKB 111 (Швеция) и Reihart (Швеция), контрастировали насыщенным раствором 2% уранилацетата и цитрата свинца. Препараты исследовали под электронным микроскопом ПЕМ- 125К (Украина).

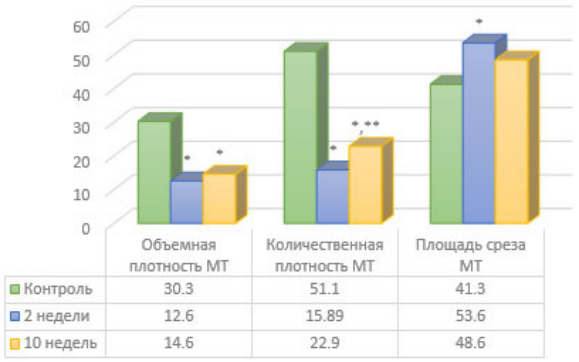
Для морфометрических исследований использовали программу «ОРГАНЕЛЛА», разработанную на базе лаборатории электронной микроскопии Института проблем патологии НМУ им. А.А. Богомольца. В кардиомиоцитах левого желудочка определяли объемную (%) и количественную (10^{-2} мкм^2) плотность митохондрий, среднюю площадь (10^{-2} мкм^2) митохондрий, фактор формы митохондрий, среднее количество крист в одной митохондрии, количественную плотность крист (%), суммарную (мкм) и среднюю (мкм) длину мембран крист в одной митохондрии, распределение митохондрий по площади в кардиомиоцитах, согласно принципам стереометрического анализа [7].

Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики посредством программного обеспечения Statistica for Windiws 6.0 (Microsoft Corporation, USA). Подсчитывали данные морфометрического и гистохимического исследования. Достоверность полученных данных оценивали параметрическими (критерий Стьюдента) критериями достоверности после подтверждения нормальности распределения с помощью пакета прикладных программ «Excel 2000”. Достоверными считали различия с уровнем значимости более 95% ($p<0,05$) [1].

Результаты и их обсуждение. Анализ изменений в левом желудочке сердца крыс после десятинедельного введения ртути хлорида показал, что структурные компоненты миокарда - кардиомиоциты и гемомикроциркуляторное русло претерпевают существенные ультрамикроскопические изменения, степень повреждений участков и частота их появления, по сравнению с субхроническим действием хлорида ртути, значительно возрастает. В кардиомиоцитах на первый план выступают нарушения сократительного (лизис и дезинтеграция миофибрилл, их пересокращения) и энергетического (изменения формы, размера, электронной плотности митохондрий, лизис их матрикса, внутренних и внешних мембран) аппаратов. Морфологическая картина демонстрирует рост степени патологических изменений всех структур миокарда (рис. 1).

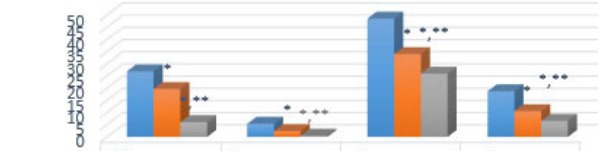
Рис. 1. Контрактурные изменения кардиомиоцитов в миокарде крысы после хронической ртутной экспозиции. Окраска: железным гематоксилином по Гейденгайну. Об. 20 ок. 10

Общая площадь срезов митохондрий растет (рис. 2), а морфометрические показатели крист в условиях хронической интоксикации продолжают уменьшаться (рис. 3). Это свидетельствует о гипертрофии части митохондрий на фоне снижения количества мелких форм и разрушения крист.



	Объемная плотность МТ	Количественная плотность МТ	Площадь среза МТ
Контроль	30.3	51.1	41.3
2 недели	12.6	15.89	53.6
10 недель	14.6	22.9	48.6

Рис. 2. Морфометрические показатели (M±m) митохондрий в кардиомиоцитах левого желудочка сердца крыс после хронической ртутной экспозиции примечание: по оси абсцисс –показатели митохондрий (M±m), по оси ординат – средние значения величин



	Количество крист в одной МТ	Количественная плотность крист,%	Суммарная длина мембран крист в одной МТ, мкм	Средняя длина мембраны кристи, мкм
Контроль	26.9	5.4	48.6	18.8
2 недели	19.7	2.4	34	10.6
10 недель	6.09	0.57	26.01	6.58

Рис. 3. Морфометрические показатели (M±m) крист в митохондриях кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс после хронической экспозиции ртути примечание: по оси абсцисс –показатели крист (M±m), по оси ординат – средние значения величин

Изменения вставочных дисков свидетельствуют о нарушениях как механических, так и электрических связей в кардиомиоцитах (рис. 4). Характерной особенностью миокарда крыс после хронического действия хлорида ртути является распространение отека: в кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках капилляров и в интерстициальном пространстве, что обусловливает гипоксию тканей.

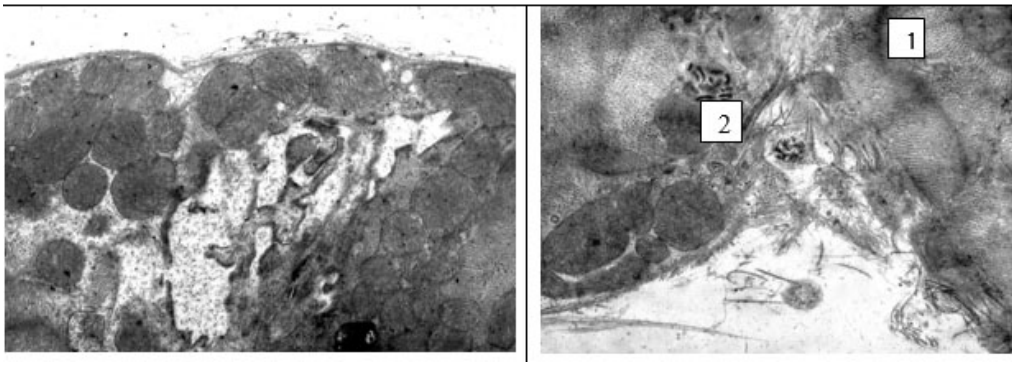


Рис. 4. Локальное расширение вставочного диска (слева). Неупорядоченное расположение миофибрилл (1), электронноуплотненные структуры (2) (справа). Миокард левого желудочка крыс после хронической экспозиции ртути. Электронограмма. X16000

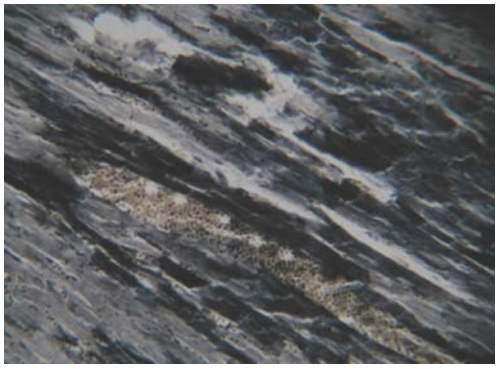


Рис. 5. Нарушение кровообращения в миокарде крысы после хронической экспозиции ртути. Окраска: железным гематоксилином по Гейденгайну. Об. 20 ок. 10

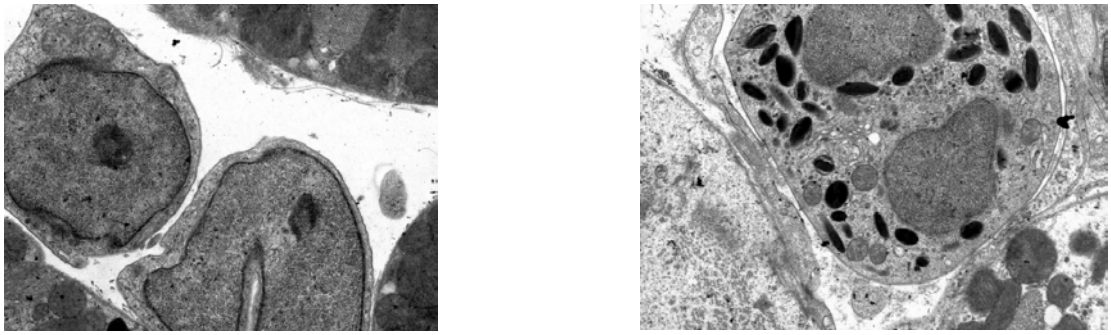


Рис. 6. Лимфоциты (слева), эозинофилы (справа) в интерстициальном пространстве в миокарде левого желудочка крыс после хронической ртутной экспозиции. Электронномикроскопическое фото. X14000

Известно, что в патогенезе интоксикации ртутью значительную роль играет капилляротоксичность ртути, которая приводит к нарушению проницаемости капилляров. В наших исследованиях последнее четко подтверждается отеком и повреждением обмена веществ в эндотелии и обтурацией просветов капилляров (рис. 5 и 6).

В эндотелиоцитах кровеносных капилляров практически отсутствуют органеллы метаболического и энергетического аппаратов клеток, при этом наблюдается большое количество микропиноцитозных пузырьков и окаймленных везикул. Известно, что в основе действия ртути лежит ее взаимодействие с функциональными группами белков, что приводит к изменениям конфигурации и свойств последних. Следует предположить, что увеличение количества окаймленных везикул, которые отвечают за трансэндотелиальный перенос макромолекул, связано с необходимостью вывода образованных аномальных белковых молекул. К концу срока введения хлорида ртути микроскопически выявляются начальные признаки фиброза интерстиции (рис. 7) и развитие сетчатого кардиосклероза.

Известно, что в основе токсического действия ртути лежит ее взаимодействие с функциональными группами белков [5], что приводит к изменениям конфигурации и свойств последних, а также в тканях образуется большое количество свободных радикалов, которые вызывают повреждения функции клеточных мембран, нарушение деятельности органов и систем и обмена веществ [2]. Формирование воспалительной реакции в миокарде, нарушения микроциркуляции, соединительнотканного матрикса вследствие хронического действия малых доз ртути в части кардиомиоцитов сопровождалось нарушением интактности клеточных мембран, отеком и деструкцией митохондрий, снижением активности ферментов окислительного фосфорилирования, зависимых от мембранного потенциала митохондриальных мембран - сукцинатдегидрогеназы (СДГ), компенсаторной активацией гликолиза и синтетических процессов, что инициирует апоптоз кардиомиоцитов.

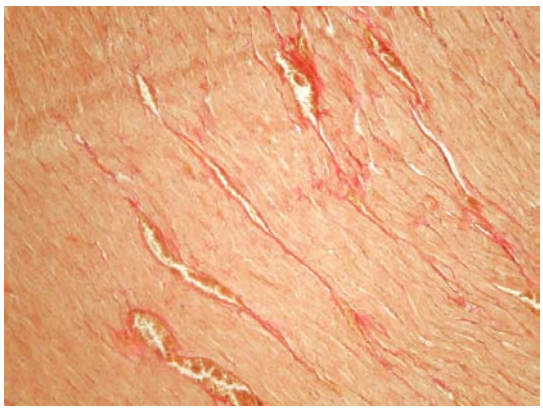


Рис. 7. Начальный фиброз интерстиция. Левый желудочек сердца крысы после хронической ртутной экспозиции: Окраска: по Ван Гизону. Ок.: об.20, ок.10

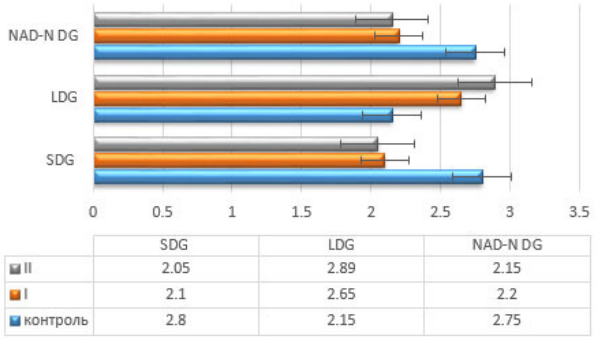
При хронической экспозиции малых доз ртути выраженность морфологических изменений преобладала над изменениями биохимических показателей (рис. 8). Повреждение миокарда формирует гипоксический тип метаболизма миокарда, который является базисным биоэнергетическим состоянием и первым пунктом патогенетических методов коррекции через улучшение энергообмена [4].

Условия длительной интоксикации (за счет кумуляции и повторного поступления ионов металлов-стрессоров) ведет к дальнейшим нарушениям ионного баланса (накопление в клетке Ca^{2+} и Na^{+} при снижении концентрации K^{+}), окислительного фосфорилирования в митохондриях кардиомиоцитов и функционального состояния биомембран [3].

В миокарде крыс электронномикроскопически наблюдались митохондрии различных размеров, плотность которых между миофибриллами была уменьшена; выявлены митохондрии с признаками деструкции, сниженным количеством крист, нарушенной упорядоченностью, отмечалась очаговая гомогенизация матрикса. У животных, подвергшихся хроническому действию хлорида ртути, в подсарколеммной зоне преобладали повреждения в виде органелл, трансформированных в миелиноподобные структуры.

В кардиомиоцитах левого желудочка сердца крыс, после ртутной экспозиции наблюдается гипертрофия части митохондрий на фоне снижения количества мелких форм, что подтверждается морфометрическим анализом. Следует отметить, что менее уязвимыми к действию ртути являются внешние мембраны митохондрий, которые, в основном, сохраняют свою целостность, тогда как внутренние мембраны - кристы - уменьшаются в размере и количестве; при этом выраженность отмеченных изменений усиливается при хронической интоксикации. Статистически достоверно уменьшается среднее количество крист в одной митохондрии, их количество в единице площади митохондрии, суммарная длина крист в одной митохондрии и их средняя длина, что, по всей вероятности, обусловлено, с одной стороны, свойством тяжелых металлов, в общем, и ртути, в частности, проникать через мембраны, не изменяя их физиологических свойств, а с другой - весомо влиять на коферменты НАД (Н) и НАДФ (Н), поскольку они являются активными окислителями [7].

В миокарде крыс при хронической интоксикации гистохимически выявлено снижение активности НАД-Н-ДГ, статистически достоверное снижение СДГ и достоверное усиление активности ЛДГ, что свидетельствует о нарушении метаболических процессов, развивающихся при длительных сроках экспозиции хлоридом ртути (рис. 8). Такие данные подтверждаются результатами ряда исследований [8], в которых изучались кардиотоксические эффекты кадмия, кобальта, меди, никеля, свинца и сурьмы и установлено, что в основе функциональных нарушений лежат сдвиги внутриклеточного метаболизма, в частности, усиление процессов гликолиза, снижение гликогена, рост концентрации пировиноградной кислоты в миокарде, снижение активности в кардиомиоцитах ЛДГ, повышение активности лизосомальных гидролаз, фосфорилазы, кислой фосфатазы уже при одноразовом действии токсических веществ.



	SDG	LDG	NAD-N DG
II	2.05	2.89	2.15
I	2.1	2.65	2.2
контроль	2.8	2.15	2.75

Рис. 8. Гистохимические показатели (M±m) активности окислительно-восстановительных ферментов в миокарде крыс после хронической экспозиции ртути

Дисбаланс энергетического обмена (снижение уровня активности ферментов дыхания и терминального окисления сочетается с усилением гликолитических процессов) в комплексе с выявленными изменениями мелких ветвей коронарных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, нарушение обменных процессов в миокарде, повреждение его структурных элементов и снижение функции кардиомиоцитов и эндотелия, по всей вероятности, свидетельствует о развитии признаков тканевой гипоксии в миокарде при хронической ртутной интоксикации, что может быть признаком поражения в таких условиях митохондриального аппарата, нарушения проницаемости его мембран, о чем свидетельствует усиление фоновой реакции, при гистологически обнаруженной активности СДГ и НАД-Н-ДГ и снижение активности ЛДГ.

Резюмируя вышеизложенное следует заключить, что основными механизмами развития эффекта хлорида ртути являются ишемически-гипоксические сдвиги вследствие повреждений микрососудов и, предположительно, расстройство миогенной регуляции за счет повреждений вставочных дисков, деструкция кардиомиоцитов, появление клеточного детрита.

Выраженность и тяжесть морфологических проявлений в структурных компонентах миокарда в условиях действия малых доз хлорида ртути различная и зависит от срока действия фактора. Особо чувствительными к токсическому действию малых доз хлорида ртути вну-

триклеточными органеллами являются миофибриллы, саркоплазматическая сеть как белок-синтезирующая органелла и энергетический аппарат кардиомиоцитов - митохондрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина; 1990: 384.
2. Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. Антиоксидантная система защиты организма (обзор). Современ. пробл. токсикологии 2002; 3: 24-31.
3. Дмитруха Н. Н., Короленко Т. К., Краснокутская Л. М. Исследование влияния тяжелых металлов на состояние сердечно-сосудистой системы у крыс по показателям ЭКГ, липидного обмена и неспецифической резистентности // Вестник Рос. военно-мед. академии. — 2008. — № 3, приложение 2 (часть 1). — С. 123–124.
4. Гацура В.В., Игрунов К.Н. Участие факторов иммунной системы в механизмах адаптации миокарда при иммобилизационном стрессе. Таврич. медико-биологич. вестник 2004; 7(1): 71-74.
5. Отравление в детском воздасте. Под ред. Марковой И.В., Абезгауза А.М. Ленинград: «Медицина»; 1971
6. Пименов ЮТ. Ртуть-органические и олово-органические токсиканты как одноэлектронные окислители в биологических мембранах. Научные труды Астраханского ГТУ 2000; 2(1):45-46.
7. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. Иностранная литература 1962; 962.
8. Трахтенберг И.М., Белоусов А.А. Яды: популярная энциклопедия 2011: 639.
9. Чекунова М.П. Фролова М.П., Фролова АД. Роль лизосом в токсикологии. Структура и функция лизосом: Всесоюзн. симпозиум. М.: 1986; 288.
10. Busch J., Knödler M., Kühn M., Lipinski A., Steinhoff B. The heavy metals cadmium, lead and mercury in raw materials of animal origin: evaluation of data from practice. Pharmeur Bio Sci Notes. 2015:154-69.
11. Dziegiel P., Pula B., Kobierzycki C., Stasiolek M., Podhorska-Okolow M. Metallothioneins: Structure and Functions. Adv Anat Embryol Cell Biol. 2016;218:3-20.
12. Kim K.H., Kabir E., Jahan S.A. A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts. J Hazard Mater. 2015 21; 306.
13. Kudaeva I.V., Dyakovich O.A., Katamanova E.V., Popkova O.V., Masnavieva L.B. Clinical and biochemical characteristics of disorders of the nervous system and the risks of common pathological syndromes in mercury production workers. Gig Sanit. 2015;94(7):68-72.
14. Rafati-Rahimzadeh M., Rafati-Rahimzadeh M., Kazemi S., Moghadamnia A.A. Current approaches of the management of mercury poisoning: need of the hour. Daru. 2014;22:46.
15. Sokurenko L.M., Chaikovsky Yu.B. Mildronate protects neuroblasts against toxic influence of mercury chloride in cell culture. Neurophysiology 2014; 46(3):271-273.

SUMMARY

A STUDY OF IMPACT OF MERCURY CHLORIDE ON MYOCARDIUM IN EXPERIMENT

Kamynsky R., Primachenko V., Sokurenko L., Chaikovsky Y.

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the study of the myocardium structural reorganization features under the action of 0,01 LD_{50} of mercury chloride (II) rats when comparing chronic (30 injections) and subchronic (10 injections) exposures. Structural-metabolic reorganization of the myocardium was studied using histological, histochemical and electron microscopic methods. Computer morphometric analysis with subsequent statistical processing was applied. It was established that the main mechanisms of cardiotoxic effect of mercuric chloride are: hypoxia (due to damage to micro vessels; disorder of myogenic regulation at the expense of damage intercalated discs) and the appearance of cell detrits and abnormal proteins as a result of the destruction of cardiomyocytes. Sensitive to the toxic effects of chloride mercuric in low doses are myofibrils, sarcoplasmic network and the energy apparatus of cardiomyocytes - the mitochondria. It was found that chronic exposure to low doses of mercuric chloride causes non-specific qualitative and quantitative changes in all structural components of the heart, damage to the tissue barrier is ongoing and dynamic and resorptive insufficiency hemomicrocirculatory bed of the heart that leads to chronic swelling that causes the development of diffuse fibrosis and enhances cardiac decompensation activities.

Keywords: myocardium, morphometry, salts of heavy metals, mercury, chloride mercury, micromercurialism, ultramicroscopy, histochemistry.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХЛОРИДА РТУТИ НА МИОКАРД В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Каминский Р.Ф., Примаченко В.И., Сокуренко Л.М., Чайковский Ю.Б.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, Украина

Статья посвящена изучению особенностей структурной перестройки миокарда крыс при действии 0,01 LD50 хлорида ртути (II) и сравнению хронической (30 введений) и субхронической (10 введений) экспозиций. Структурно-метаболическую перестройку миокарда изучали с использованием гистологических, гисто-

химических и электронномикроскопических методов исследования. Применялся компьютерный морфометрический анализ с последующей статистической обработкой. Установлено, что основными механизмами развития кардиотоксического эффекта хлорида ртути являются гипоксия, вследствие повреждений гемомикрососудов, расстройство миогенной регуляции за счет повреждений вставных дисков; появление клеточного детрита и аномальных белков в результате деструкции кардиомиоцитов. Внутриклеточными органеллами, чувствительными к токсическому действию малых доз ртути, являются миофибриллы, саркоплазматическая сеть и энергетический аппарат кардиомиоцитов - митохондрии. Выявлено, что хроническая экспозиция малыми дозами хлорида ртути влечет неспецифические качественные и количественные изменения всех структурных компонентов сердца, повреждение гистогематического барьера и продолжается динамической и резорбтивной недостаточностью гемомикроциркуляторного русла сердца, что приводит к хроническому отеку, который вызывает развитие диффузного фиброза и усиливает декомпенсацию сердечной деятельности.

რეზიუმე

ვერცხლისწყლის ქლორიდის მიოკარდიუმზე გავლენის შესწავლა ექსპერიმენტში

რ. კამინსკი, ვ. პრიმაჩენკო, ლ. სოკურენკო, იუ. ჩაიკოვსკი

ა.ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევა ეძღვნება 0,01LD50 ვერცხლისწყლის ქლორიდის (II) მოქმედების შეფასებას ვირთაგვების მიოკარდიუმის სტრუქტურულ ცვლილებებზე და მისი ქრონიკული (30 შეყვანა) და სუბქრონიკული (10 შეყვანა) ექსპოზიციის შედეგების შედარებას. მიოკარდიუმის სტრუქტურულ-მეტაბოლური ცვლილებები შეისწავლებოდა კვლევის ჰისტოლოგიური, ჰისტოქიმიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპული მეთოდებით. ჩატარდა კომპიუტერული მორფომეტრიული ანალიზი, შემდგომი სტატისტიკური დამუშავებით.

დადგენილია, რომ ვერცხლისწყლის ქლორიდის კარდიოტოქსიკური ეფექტის განვითარების ძირითად მექანიზმს წარმოადგენს: ჰიპოქსია (მიკროსისხლძარღვების დაზიანების შედეგად) და მიოგენური რეგულაციის დარღვევა, გამოწვეული ჩართული დისკოების დაზიანებით, კარდიომიოციტების დესტრუქციის შედეგად უჯრედული დეტრიტის და ანომალური ცილების გაჩენა. სულემის მცირე დოზების ტოქსიკური მოქმედების მიმართ მგრძნობიარე უჯრედშიდა ორგანელებს წარმოადგენს მიოფიბრილები, სარკოპლაზმური ბადე და კარდიომიოციტების ენერგეტიკული აპარატი – მიტოქონდრიები. გამოვლენილია, რომ ვერცხლისწყლის ქლორიდის მცირე დოზების ექსპოზიცია იწვევს მიოკარდიუმის ყველა სტრუქტურული კომპონენტის არასპეციფიკურ თვისობრივ და რაოდენობრივ ცვლილებებს, ჰისტოჰემატური ბარიერის დაზიანებას და გულის მიკროჰემოცირკულაციური კალაპოტის დინამიკურ და რეზორბციულ უკმარისობას. ყოველივე ზემოაღნიშნული განაპირობებს ქრონიკული შეშუპების განვითარებას, რაც იწვევს დიფუზური ფიბროზის და გულის მოქმედების დეკომპენსაციის ჩამოყალიბებას.

ALTERATIONS IN BRAIN CREATINE CONCENTRATIONS UNDER LONG-TERM SOCIAL ISOLATION (EXPERIMENTAL STUDY)

Koshoridze N., Kuchukashvili Z., Menabde K., Lekiashvili Sh., Koshoridze M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Department of Biology, Georgia

Numerous epidemiological studies demonstrate association between persistent social isolation and “all-cause” morbidity and mortality. The multiple pathways lead to the development of poor health outcomes during complicated social environmental exposures, involving behavioral mechanisms and physiologic pathways related to neuroendocrine or immunologic function [5]. Recently it is proved that long-term social isolation leads to formation of variety of behavioral abnormalities including increased aggressiveness [10], anxiety-related behaviors [16] and cognitive deficits [23]. Many of these disorders are similar to the symptoms found in psychiatric pathologies, such as depression, anxiety and posttraumatic stress disorders. Thus, long-term social isolation can be the inducer of mental stress conditions.

It is well established that nervous tissue seems to be especially sensitive to damage of this type, and this is particularly true for the brain and can serve as a cause of a wide range of neurodegenerative diseases [17]. Stress factors act as a stimulus for response free radical oxidation, infringement of the intracellular homeostasis of ions, disturbances of energy metabolism, destruction of the hormonal status of the organism, protein molecules and enzymes, and so forth [3].

Among the processes resulting from mental stress, activation of lipid peroxidation (LPO) and reduction in the activity of key enzymes' of tricarboxylic acid cycle and mitochondrial dehydrogenase complexes are especially remarkable. It seems that mitochondrial dysfunction and free radical-induced oxidation could be regarded as initiator of such changes [12]. Since the redox state of the mitochondrial respiratory chain is the primary factor governing ROS generation, the production of ROS, and interruption in mitochondrial energy supply could be the major factors in synaptic failure during psychoemotional stress. These abnormalities in brain mitochondrial metabolism could precede the onset of neurological dysfunction [15].

Correspondingly, stress conditions have negative impact on energy metabolism of cell, thus changing drastically cellular homeostasis. One of the main buffering and transferring systems for maintaining energetic balance is creatine kinase/creatine/creatine phosphate (CK/Cr/PCr) shuttle. This pathway is mostly important in tissues with high and fluctuating energy demand, such as neural and muscular tissues [2]. Cr is well known not just importance for energy metabolism, but also transduction of neural stimuli, maintaining of membrane potential, axonal and dendrite transport and various pathways that are important for neural tissue. Scientific data represents Cr as a neuromodulator that can modulate various postsynaptic receptors. There are evidences that prove importance of Cr for psycho-motoric development and realization of cognitive functions. Cr deficiency has negative impact on brain functioning and sometime is in deep junction with various neurodegenerative diseases [4]. In addition, it has impact on several psychiatric disorders [1].

Existence of Cr synthesizing enzymes, L-arginine: glycine amidinotransferase (AGAT) and Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) prove that brain can synthesize Cr endogenously. In addition, there is specific transporter in most cellular membranes - SLC6A8 (CrT) that can import Cr through BBB [12].

Amount of the Cr has influence on activity of CK that is seen in central nervous system (CNS) under various pathologies [14]. Creatine content of CNS depends on different conditions, therefore oxidative stress [13]. Data that we have obtained prove that long-term isolation leads to development of oxidative processes in brain that is clear from up-regulation of lipid peroxidation (LPO), rising of nitric oxide concentration and activation of mitochondrial permeability transition pore [12].

As it could be easily seen from the abovementioned the main goal of the study was to determine alterations in Cr concentration and observing its synthesizing and transporting systems in brain under long-term isolation to fulfill understanding of influence of such conditions on living organism.

Material and methods. The experiments were conducted on 60 adult male laboratory rats (150±10g) divided into two groups. Group 1 (30 rats) – control group (C-group) – were kept in a common cage under natural conditions (dark/light ratio = 10/14); Group 2 (30 rats) – stressed rats (S-group) were maintained in individual cages in the dark (dark/light ratio= 23.5/0.5) for 30 days.

During the experiments, the rats were given water and a standard laboratory chow *ad libitum*. The experiment was repeated for four independent series.

The investigations were conducted in full accordance with the legal and statutory acts applicable in Georgia and the international agreements ratified by the country, such as the Law of Georgia on Health Care and European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes.

Behavioral correlates of stress were assessed by open-field test. The open field-apparatus (diameter 1.5m) was made of dark plywood. The floor was divided into 12 external and 6 internal sectors and a central circle [6].

Intracellular Cr and ATP contents were measured by colorimetrical assay kits (Catalog #K635-100, #K354-100, Biovision Inc., USA). The optical density was read on microplate reader (Multiscan GO, Thermo Fischer Scientific, Finland) at 570 nm. Creatine and ATP concentrations were calculated according the standard curves.

PCr determination assay depends on enzymatic conversion of PCr, by which NADP+ is reduced. Reduced NADPH is then measured spectrophotometrically [20]. The optical density was read on UV spectrophotometer (CT-2200, Chrom Tech, Taiwan) at 570 nm wavelength. PCr concentration was calculated according the standard curve.

AGAT (GATM) (MBS926882), GAMT (MBS903598) and creatine transporter (SLC6A8) (MBS931352) were measured by ELISA test kits (Mybiosourses Inc., USA.). Optical density was measured immediately on a microplate reader (Multiscan GO, Thermo Fischer Scientific, Finland) at 450 nm. AGAT, GAMT and CrT concentrations were calculated according the standard curve.

The amount of phosphates existing in a free form because of ATP hydrolysis in the mitochondrion were evaluated in the form of the phosphovanadium-molybdate complex and analyzed spectrophotometrically. The reaction medium contained 100 µl of the suspension under study and 0.5 ml solution of creatine (1.9 mM) prepared in 2.5 mM glycine buffer (pH9.7). The resulting mixture was suspended for 5min at 37°C; then 0.07 mM of ATP was added and further incubation was performed at 37°C for 60 min. The resulting solution was then centrifuged at 3000 g. About 0.5 ml of supernatant was mixed with 0.5ml of a mixture of ammonia vanadate and ammonia molybdate. The phosphate was assessed spectrophotometrically at λ=400nm.

CK Concentration was measured by ELISA assay kit (ABIN626889, Antibodies-online GmbH, Germany) and the Optical Density (O.D.) was read at 450 nm using a microplate reader (Multiscan GO, Thermo Fischer Scientific, Finland) immediately. CK concentration was determined according to the standard curve and then calculated on total protein content (mg/ml).

We defined the nature of changes in kinetic parameters of CK (Km, Vmax) based on the affinity of the enzyme for the substrates (creatine, ATP) and the change in the maximum reaction rate. To this end, we studied the kinetic parameters under standard creatine concentrations and variable ATP concentrations, at 1.9 mM and 0.5–5.0 mM, respectively. We also studied the same parameters under standard ATP concentrations and variable creatine concentrations, at 0.07 mM and 1.0–10.0 mM, respectively. We used the obtained results to measure the kinetic parameters using the Johansen and Lumry equations [15 16]:

$$V_{max} = \frac{\sum\frac{v^2}{s^2}\sum v^2 - \left(\sum\frac{v^2}{s}\right)^2}{\sum\frac{v^2}{s^2}\sum v - \sum\frac{v^2}{s}\sum\frac{v}{s}} \quad \text{and} \quad Km = \frac{\sum\frac{v^2}{s^2}\sum v^2 - \left(\sum\frac{v^2}{s}\right)^2}{\sum\frac{v^2}{s^2}\sum v - \sum\frac{v^2}{s}\sum\frac{v}{s}}$$

where "v" is the enzymatic reaction velocity and "s" is the substrate concentration.

The statistical analysis was performed using software IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc, Armork, NY, USA). For biochemical data it was used non-parametric Mann-Whitney Wilcoxon test. Differences between means were considered significant at $p<0.05$. The behavioral data treatment was performed using One-Way ANOVA which revealed statistically significant differences between control and experimental groups at $p<0.05$.

Results and their discussion. Long-term social isolation has been considered an important stress factor leading to various biochemical and behavioral alterations [14]. In the experiments the effect of prolonged social isolation were assessed in an open-field test.

The obtained results showed existence of increased fear and anxiety level and lowered exploratory activity as a consequence of the stress induced by long-term social isolation (Table 1).

Initially the Cr content of rat brain was measured (Fig. 1a) and the results expressly showed that under long-term isolation Cr concentration was increased for about 45%, while PCr amount was decreased for about 46% (Fig. 1b).

Importance of the Cr as the buffer and transporter of high energy phosphates via CK/Cr/PCr shuttle is well known, so one of the aims of our study was to investigate changes in ATP concentration under the above mentioned stressful conditions (Fig. 1c).

Estimations showed that after 30 days of isolation, the amount of ATP was decreased in S-group individuals compared to the C-group, 1.05±0.09 nmol/L and 0.81±0.05 nmol/L respectively, thus displaying down-regulation of energy metabolism under long-term isolation stress.

Table 1. Open-field behavioral parameters changes in control and stressed rats. Data are expressed as mean±S.E.M. Statistically significant difference was $p<0.05$ respect to control rats

Type of activity / Groups	Fear reactions				Exploratory activity				
	defecation	grooming duration (sec.)	freezing (number)	freezing duration (sec.)	rearing	center – total time spent	center – number of entries	centripetal movements	ambulation (number of sector crossed)
Control (n=12)	3.6±0.20	3.7±0.23	3.2±0.17	14.4±0.85	11.6±0.78	4.0±0.25	1.85±0.14	5.3±0.26	4.1±0.22
Stressed (n=12)	5.6±0.23	17.2±0.85	9.8±0.55	21.4±0.82	3.2±0.17	2.2±0.29	0.83±0.09	0.63±0.11	0
F (1,78)	43.16	236.77	134.87	35.47	110.28	22.13	40.1	275.46	337.93

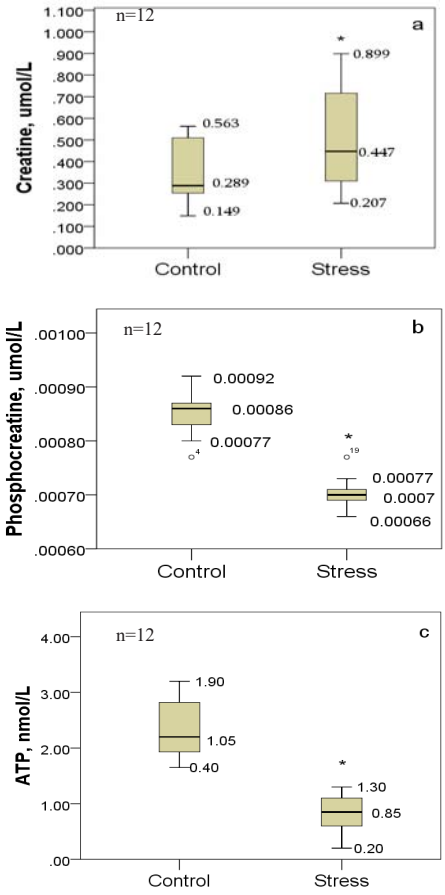


*Fig. 1. Quantitative changes of Creatine (a), Creatine Phosphate (b) and ATP (c) under long-term social isolation. Data are expressed as mean ± S.E.M. Statistically significant difference was *p<0.05 respect to control rats*

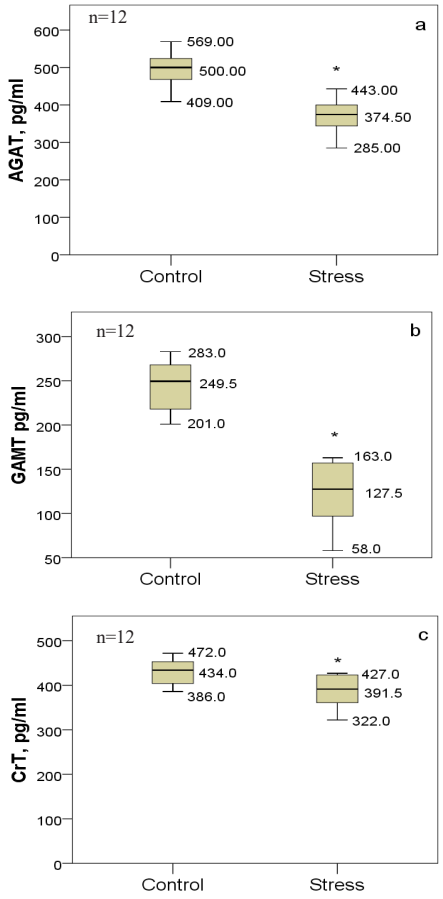


*Fig. 2. Long-term stress influence on quantitative changes of AGAT (a), GAMT (b) and CrT (c). Data are expressed as mean ± S.E.M. Statistically significant difference was *p<0.05 respect to control rats*

From the observed results it was interesting to find out how metabolism of Cr was developing under the stressful conditions. Thus, quantitative changes in AGAT, GAMT and CrT were assessed. The data presented on fig. 2 clearly show that the amount of the enzymes involved in the Cr synthesizing pathway dropped, e.g. in C-group the concentration of AGAT was 495.6±12.3 pg/ml, and while in S-group it was 370.7±20.1 pg/ml.

A similar trend was observed with CrT that is responsible for membrane transport of creatine and GAA and has a crucial role in creatine supply. In case of long-term isolation, the content of CrT decreased by about 10%.

To summarize the results, it can be easily shown that while the creatine concentration in the brain under stress conditions increases, the amount of enzymes taking part in its synthesis drops, which could be a sign of down-regulation of endogenous production of creatine.

Importance of creatine for the life system is mainly reflected in its participation in the CK/Cr/PCr shuttle, which is vital for the tissues that have high and fluctuating energy demand. Therefore, in addition to the above mentioned we studied changes in quantity and activity of CK (Fig. 3) and several kinetic parameters (Table 2).

*Table 2. Alterations in CK kinetical parameters under chronic stress. Data are expressed as mean ± S.E.M. Statistically significant difference was *p<0.05 respect to control rats*

Kinetic parameters / Groups	Kinetic parameters of Creatine Kinase under changeable values of creatine		Kinetic parameters of Creatine Kinase under changeable values of creatine	
	V_{max}	K_m	V_{max}	K_m
Control (n=12)	25.71±1.2	19.00±0.1	21.30±1.45	2.66±0.56
Stressed (n=12)	14.40±1.7*	18.95±0.5	15.05±0.90*	4.87±2.31

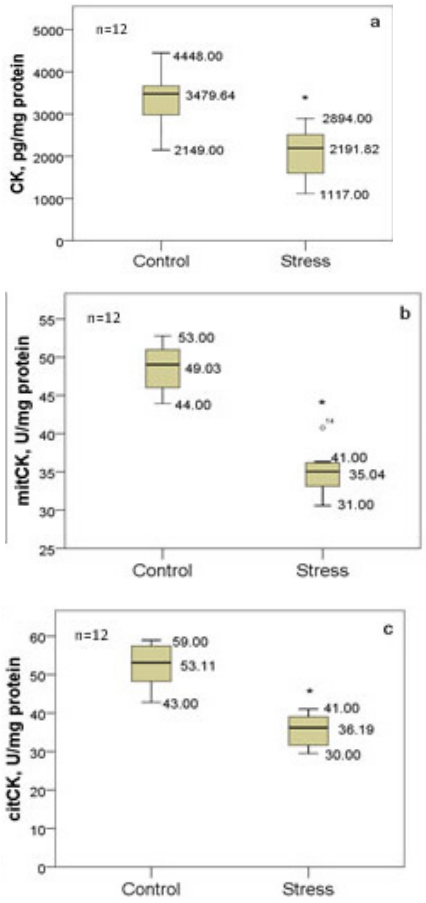


*Fig. 3. Quantitative (a) and activity changes of CK (mitochondrial (a) and cytosolic (c)) under long-term social isolation. Data are expressed as mean±S.E.M. Statistically significant difference was *p<0.05 respect to control rats*

Results show that when an individual is subjected to long-term isolation, activity of CK isoforms (cytosolic (Fig. 3c) and mitochondria (Fig. 3b) decrease in both cases, which must be a sign of inhibition of Cr phosphorylation/dephosphorylation. However, to get a clearer picture we checked alterations in the amount of CK (Fig. 3a). It was seen that under the 30-day isolation stress amount of the enzyme decreased by about 47.6%.

To understand the character of such changes of enzyme's catalytic activity, we measured changes in kinetic parameters (Km, Vmax) in C- and S-groups (Table 2).

As it is clearly seen from the results (Table 2), under long-term stress Vmax decreases in all cases, while Km does not show any remarkable change.

It is well known that social isolation is a valuable psychological factor that can induce mental stress and lead to various pathological conditions [6,14,18]. In the previous experiments we'd shown that under long-term social isolation there are remarkable changes in hormonal homeostasis [12]. In addition it was observed increase in the amount of reactive oxygen species, nitric oxide and thiobarbituric acid (TBA) active products, which supposedly had negative impact on functional state of mitochondrial permeability transition pore [6,7,12]. Therefore, down-regulation of antioxidant system was clearly seen, that could be due to inhibition of enzymes' enrolled in these pathways (Catalase, SOD, Glutathione reductase and Glutathione peroxidase) and supposedly facilitates the formation of oxidative stress.

The results clearly show that under the stress conditions, ATP concentration wad decreased, suggesting reduced high energy phosphates content and, in general, inhibition of energy metabolism (Fig. 1c), that could be induced by activation of oxidative pathways and taking into account previous findings, could be provoked by changes of activity of TCA cycle and oxidative phosphorylation enzymes.

Additionally alterations in creatine concentration has a serious impact on brain functioning and could be a reason for several pathologies. Hence, one of the main points of our investigations was to observe changes in brain Cr level, which were seen to increase under stressful conditions compared to the C-group individuals (Fig. 1a).

It was suggested that under various neurodegenerative conditions, concentration of creatine decreases, but there are more and more evidences that in case of some pathological disorders its concentration increases, while Cr synthesizing pathways are down-regulated [21]. It is thought that such accumulation of creatine is due to its function to maintain homeostasis of ATP in the system under various critical conditions (oxidative stress, hypoxia), which in turn preserves the system from ischemic and oxidative damage [8]. This idea could be strengthened by the results that were taken in case of PCr (Fig.1b).

It is established that the two enzymes, that take part in Cr synthesis: AGAT and GAMT and transporter protein - CrT, through which creatine is transported across various membranes, play a crucial role in creatine metabolism. Figure 2 shows that concentration of both enzymes that are involved in Cr synthesis decreases and the amount of transporter in brain samples also has a downward trend.

The above mentioned results are noteworthy considering the fact that apart from down-regulation of Cr synthesizing and transporting systems its content raises. The reason could lie in various processes and, most likely, in increased permeability of blood-brain barrier (BBB) as a result of up-regulated oxidative processes [11].

Influence of provoked oxidative stress under observed long-term isolation had negative influence not only on Cr synthesizing and transporting systems, but also on CK/Cr/PCr shuttle, such as decreasing activity of CK isosymes, so this could be the main sign indicating down-regulation of the shuttle. If we match this point with previous re-

sults (inhibition of TCA cycle enzymes), it could lead to a strong suggestion that long-term isolation stimulates acute decrease in energy metabolism. However, it was still hard to understand the reason for the changes in CK activity; there were some alterations in structural level or in substrates content.

To understand such alterations more clearly, we studied changes in kinetic parameters of CK (Table 2). As it is clearly seen from the data, under the stressful conditions maximal velocity of enzymatic reaction (V_{max}) decreased in both substrates , while there was no significant change in michaelis-menten's constant (K_m). From the data it could be derived that such changes in CK activity is due to activation of oxidative processes that led to some post-translational modifications in CK complex and formation of non-active dimeric enzymatic complex. Such changes are also observed by different authors [8,19].

As the results clearly show creatine content of brain increases, while CK isosymes' activities decrease. This could be a sign that the system is encouraging itself to spend more ATP sources, but here we must also consider the changes in blood-brain barrier (BBB) that could be caused by oxidative processes and, in its turn, increase BBB's permeability. The presented points need to be explained at a deeper level in order to understand the influence of long-term social isolation on creatine metabolism under the stressful conditions. Further investigations are in progress at present to this end. To sum up all the results, it could be easily declared that 30-day social isolation stimulates formation of acute psycho-emotional stress that leads to the down-regulation of energy metabolism and ATP deficiency.

Acknowledgement. This work was financially supported by the Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia [grant number FR/226/7-220/13]. Any idea contained in this publication is the property of the authors and may not represent the opinion of the Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia.

REFERENCES

1. Allen P. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value. Neurosci Bio behav Rev 2012; 36(5):1442–1462.
2. Almeida L, Salomons G, Hogenboom F, Jakobs C, Schoffelmeer A. Exocytotic release of creatine in rat brain. Synapse 2006; 60:118–123.
3. Ando T, Mimura K, Johansson CC, Hanson M, Mougiakakos D, Larsson C, Martins da Palma T. Transduction with the antioxidant enzyme catalase protects human T cells against oxidative stress. J Immunol. 2008; 181:8382–90.
4. Beal M. Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Trends Neurosci. 2000; 23(7): 298–304.
5. Berkman L.F. The Role of Social Relations in Health Promotion. Psychosomatic Medicine 1995; 57:245-254.
6. Burjanadze GM, Kuchukashvili ZT, Chachua M, Menabde KO, Dachanidze NT, Koshoridze NI. Changes in activity of hippocampus creatine kinase under circadian rhythm disorders. Biological Rhythm Research 2014; 45 (5): 685-697.
7. Christie DL .Functional insights into the creatine transporter. Subcell Biochem. 2007; 46:99-108.
8. Dachanidze N.T., Kuchukashvili Z.T., Menabde K.O., Koshoridze N.I. Circadian rhythm disorders and dynamic changes of energy metabolism in rat heart muscle cells. Biological Rhythm Research. 2015; 46(1): 39-51.
9. Johansen G, Lumry R. Statistical analysis of enzymatic steady state rate date. Compt. Rend. Trav. Lab. Carlsberg 1961; 32:185–194.
10. Koike H., Ibi D., Mizoguchi H., Nagai T. et al. Behavioral abnormality and pharmacological response in social isolation-reared mice. Behav. Brain Res. 2009; 202: 114–121.
11. Koshoridze N, Menabde K, Kuchukashvili Z. Investigation of the Mg-HCO^{3-}-ATPase activity of thyroid tissue cells under various pathologies. Scand J Clin Lab Invest. 2012; 72(5): 363-368.
12. Kuchukashvili Z, Burjanadze G, Menabde K, Chachua M, Dachanidze N, Mikadze M, Koshoridze N. Long-lasting stress, quantitative changes in nitric oxide concentration and functional state of brain mitochondria. Acta Neurobiology Exp (Wars) 2012; 72(1): 40–50.
13. Loo G, Goodman PJ, Hill KA, Smith JT. Creatine metabolism in the pyridoxine-deficient rat. J Nutr. 1986; 116(12):2403–2048.
14. MaekawaT, Kim S, Nakai D, MakinoCh, Takagi T, Ogura H, Yamada K. Social isolation stress induces ATF-7 phosphorylation and impairs silencing of the 5-HT 5B receptor gene. EMBO J 2010; 29(1):196–198.
15. Parihar MS, Brewer GJ. Simultaneous age-related depolarization of mitochondrial membrane potential and increased mitochondrial reactive oxygen species production correlate with age-related glutamate excitotoxicity in rat hippocampal neurons. J Neurosci Res. 2007; 85(5):1018–1032.
16. Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, Costa E, Pinna G. Decreased allopregnanolone content during social isolation enhances contextual fear. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 5567–72.
17. Reddy PH, Beal MF. Amyloid β, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. Trends Molec. Med. 2008; 14(2):45–53.
18. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. Nat Rev Immunol. 2013; 13:190–198.
19. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann Th. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. Biochim Biophys Acta 2006; 1762 (2): 164–180.
20. Szasz G, Gruber W, Bernt E. Creatine kinase in serum:

Determination of optimum reaction conditions. Clinical Chemistry 1976; 22(5):650-656.
21. Tachikawa M, Fukaya M, Terasaki T, Ohtsuki S, Watanabe M. Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest a novel neuron-glial relationship for brain energy homeostasis. Eur J Neurosci . 2004; 20(1):144–160.
22. Wallimann T, Dolder M, Schlattner U, Eder M, Hornemann T, O'Gorman E, Ruck A, Brdiczka D. Some new aspects of creatine kinase (CK): compartmentation, structure, function and regulation for cellular and mitochondrial bioenergetics and physiology. Biofactors 1998; 8(3-4): 229–234.
23. Wei X.Y., Yang J.Y., Dong Y.X., Wu C.F. Anxiolytic-like effects of oleamide in grouphoused and socially isolated mice. Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry 2007; 31:1189-195.

SUMMARY

ALTERATIONS IN BRAIN CREATINE CONCENTRATIONS UNDER LONG-TERM SOCIAL ISOLATION (EXPERIMENTAL STUDY)

Koshoridze N., Kuchukashvili Z., Menabde K., Lekiashvili Sh., Koshoridze M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Department of Biology, Georgia

Stress represents one of the main problems of modern humanity. This study was done for understanding more clearly alterations in creatine content of the brain under psycho-emotional stress induced by long-term social isolation. It was shown that under 30 days social isolation creatine amount in the brain was arisen, while decreasing concentrations of synthesizing enzymes (AGAT, GAMT) and creatine transporter protein (CrT). Another important point was that such changes were accompanied by down-regulation of creatine kinase (CK), therefore the enzyme's concentration was lowered. In addition, it was observed that content of phosphocreatine (PCr) and ATP were also reduced, thus indicating down-regulation of energy metabolism of brain that is really a crucial point for its normal functioning. To sum up the results it can be underlined that long-term social isolation has negative influence on energy metabolism of brain; and as a result reduce ATP content, while increase of free creatine concentration, supposedly maintaining maximal balance for ATP amount, but here must be also noted that up-regulated oxidative pathways might have impact on blood brain barrier, resulting on its permeability.

Keywords: social isolation**;** brain; mitochondria; creatine; creatine kinase.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ КРЕАТИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Кошоридзе Н.И., Кучукашвили З.Т., Менабде К.О., Лекиашвили Ш.Г., Кошоридзе М.И.

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

Стресс является значимой проблемой человечества. Целью исследования явилось определение количественного изменения креатина в головном мозге в процессе психоэмоционального стресса, вызванного длительной социальной изоляцией. Показано, что при длительной изоляции крыс в головном мозге наблюдается повышение креатина на фоне количественного снижения синтезирующих ферментов (AGAT, GAMT) и транспортирующего белка (CrT). Параллельно наблюдается уменьшение количества фосфокреатина (PCr) и аденозинтрифосфорной кислоты (ATP), что является показателем снижения энергетического метаболизма и уровня функционирования головного мозга. Исходя из полученных данных следует предположить, что длительная социальная изоляция имеет отрицательный эффект на энергетический метаболизм мозга. Последнее выражается в уменьшении ATP, повышении креатина в головном мозге. Возможно усиление оксидативных процессов, что влияет на проницаемость гематоэнцефалического барьера.

რეზიუმე

თავის ტვინში კრეატინის შემცველობის ცვლილება ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში (ექსპერიმენტული კვლევა)

ნ. კოშორიძე, ზ. ქუჩუკაშვილი, ქ. მენაბდე, შ. ლეკიაშვილი, მ. კოშორიძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, საქართველო

კვლევა წარმოადგენს თავის ტვინში კრეატინის რაოდენობრივი ცვლილებების შეფასების მცდელობას ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული ფსიქოემოციური სტრესის პირობებში. ნაჩვენებია, რომ 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის პირობებში თავის ტვინში ადგილი აქვს კრეატინის რაოდენობის მატებას მისი მასინთეზირებელი ფერმენტების (AGAT, GAMT) და კრეატინის მატრანსპორტირებელი ცილის (CrT)

რაოდენობრივი შემცირების ფონზე. ამავე დროს, ამ პირობებში აღინიშნება, ასევე, ფოსფოკრეატინისა (PCr) და ადენოზინ ტრიფოსფატის (ATP) რაოდენობრივი შემცირება,რაც,თავის მხრივ,ტვინის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დაქვეითების მაჩვენებელია და განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მისი ნორმალუ-რი ფუნქციონირებისთვის. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, სავარაუდოა, რომ ხანგრძლივ სოციალურ იზოლაციას აქვს უარყოფითი ეფექტი ტვინის ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმზე, რის შედეგადაც ვითარდება ATP-ის რაოდენობრივი შემცირება და კრეატინის რაოდენობრივი მატება, რაც, თავის მხრივ, ხელს უწყობს ტვინის უჯრედებში ამ უკანასკნელის რაოდენობის ოპტიმიზაციას. ამავე დროს, უნდა აღინიშნოს, რომ ხანგრძლივი იზოლაციის დროს მიმდინარე გაძლიერებულმა ჟანგვითმა პროცესებმა, შესაძლებელია, გავლენა იქონიოს ჰემატოენცეფალურ ბარიერზე, რაც აისახება ამ უკანასკნელის განვლადობაზე.

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОТОНЕЙРОНОВ ДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА ТРАВМИРОВАННОГО СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА

Корсак А.В., Чайковский Ю.Б., Сокуренко Л.М., Лиходиевский В.В., Неверовский А.В.

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Одной из актуальных проблем нейрохирургии являются травматические повреждения периферических нервов, которые чаще встречаются у пациентов трудоспособного возраста, многие из которых становятся инвалидами [4,5,10]. Несмотря на значительные успехи в нейрохирургии, по сей день не найден метод лечения, который обеспечит полное восстановление утраченных при травме функций. При сочетанных повреждениях нервных стволов операция может длиться 10 часов [2,7,8]. В эксперименте разработан метод оперативного лечения травмы периферического нерва с использованием высокочастотной электросварочной технологии, которая во время хирургического вмешательства сокращает время операции благодаря бесшовному соединению тканей и исключения использования нитей и других средств, сводит к минимуму продолжительность кровотечения.

Состояние мотонейронов спинного мозга влияет на ход восстановительных процессов в периферических нервах при их травматическом повреждении [1,3,11]. Поэтому актуальным является анализ изменений состояния нейроцитов в двигательном сегментарном центре при использовании новых методик оперативного вмешательства на травмированных нервных стволах [3,9]. На современном уровне во время хирургического лечения широко используются высокочастотные электросварочные технологии, однако, влияние их на нервную систему по сей день не определено [6].

Целью исследования явилось определение структурных изменений мотонейронов двигательного центра травмированного седалищного нерва после оперативного лечения с использованием высокочастотного электрохирургического инструмента в режиме сварки.

Материал и методы. Изучение структурной организации мотонейронов двигательного сегментарного центра травмированного периферического нерва после оперативного лечения с использованием высокочастотной электросварочной технологии проводили на 35 белых крысах-самцах линии Вистар весом 150-200 г. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: I группа (n=5) - псевдооперированные крысы, которым был выполнен доступ к периферическому нерву без хирургического вмешательства на последнем. II группа (n=10) - крысы, которым была воспроизведена стандартная травма периферического нерва и оперативное лечение проведено с использованием эпиневрального шва ниткой “Ethicon” 7/0; III группа (n=10) – крысы, которым выполнено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента в режиме сварки на травмированный периферический нерв. IV группа (n=10) – крысы, которым воспроизведена стандартная травма периферического нерва и проводилось оперативное лечение с использованием ВЧ-электросварочной технологии с помощью ЭХВЧ-прибора ЕКВЗ – 300 «ПАТОНМЕД» и биполярного инструмента в ручном и автоматическом режимах сварки отечественного производства Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины, который позволяет проводить сварку мягких тканей организма током высокой частоты.

Все оперативные вмешательства проводили с соблюдением правил асептики и антисептики. Использовали тиопенталовый наркоз (35-40 мг/кг). Все манипуляции с крысами проводились в соответствии с принципами Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европы о защите животных, которые используются с научной целью.

Животным I группы выполнен доступ к седалищному нерву, проведена его мобилизация, а затем наложен послойный шов раны наглухо. Животным II группы выполнен доступ к седалищному нерву, проведена его мобилизация и осуществлено пересечение в средней его трети, после чего с целью восстановления целостности нервного ствола и герметичности эпиневрия в месте соединения центрального и периферического отрезков травмированного нерва по кругу проводили соединение поврежденного эпиневрия ниткой “Ethicon” 7/0 отдельными узловыми швами, послойный шов раны. Животным III группы выполнен доступ к седалищному нерву, проведена его мобилизация, после чего в средней его трети осуществляли воздействие в режиме сварки мягких тканей (режим, подобный биполярной коагуляции) с помощью рабочего биполярного инструмента для ЭХВЧ-прибора в виде пинцета. Процедура проводилась следующим способом: участок периферического нерва длиной 0,5 см в его средней трети погружался между двумя браншами пинцета, для того чтобы все структуры седалищного нерва в поперечном размере претерпели воздействия высокочастотного электрохирургического инструмента. С этой целью использовали также прибор электрохирургический высокочастотный ЕКВЗ-300 «ПАТОНМЕД», отечественного производства Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины. Животным IV группы выполнен доступ к седалищному нерву, проведена его мобилизация и произведено пересечение в средней его трети, наложены два отдельных узловых эпиневральных шва ниткой “Ethicon” 7/0, после чего с целью восстановления целостности нервного ствола и герметичности эпиневрия в месте соединения центрального и периферического отрезков травмированного нерва по кругу проводили соединение поврежденного эпиневрия в режиме высокочастотной сварки с помощью специально разработанного биполярного пинцета с использованием ЭХВЧ-прибора ЕКВЗ-300 «ПАТОНМЕД», послойный шов раны.

Материалом для исследования были двигательные сегментарные центры седалищного нерва, а именно передние рога пояснично-крестцового отдела спинного мозга контрольной и экспериментальной групп спустя 1, 3, 6, 12 недель после операции. Перед забором материала животным проводили эфирный наркоз. Использован метод окрашивания по Нисслю. Для изучения реактивных изменений мотонейронов спинного мозга на светооптическом уровне анализировали состояние хроматофильной субстанции, положение ядра в клетке и ядрышка в ядре.

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами вариационной статистики. Достоверность различий показателей между группами оценивали с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни (Statistica 10.0, StatSoft, USA).

Результаты и их обсуждение. Анализ гистологических препаратов спинного мозга контрольной группы псевдооперированных крыс свидетельствует, что в сроках 1, 3, 6, 12 недель патоморфологическая картина практически не отличается. В этих сроках в данной группе животных определяются тела нейронов с неизмененной структурой. Цитоплазма тел таких нейронов заполнена неизмененной хроматофильной субстанцией, имеет круглое ядро, которое локализовано по центру и преимущественно одно маленькое ядрышко, которое также имеет центральное расположение. В непосредственной близости вокруг таких нейронов наблюдаются только единичные клетки нейроглии.

На 1 неделе после операции в группе животных с эпиневральными швами установлены качественные реакции мотонейронов спинного мозга в виде выраженного центрального хроматолиза, что проявлялось значительным просветлением цитоплазмы вокруг ядра в большом количестве клеток. Ядра таких клеток имели центральное размещение или смещались на периферию и изменяли свою форму в сторону удлинения. Ядрышко таких измененных нейронов, как правило, увеличено в размере и интенсивно окрашенно. На 3 неделе после операции в этой группе животных патоморфологическая картина практически не отличалась от таковой на предыдущем сроке, о чем свидетельствует наличие у большого количества нейроцитов центрального хроматолиза, смещение ядра на периферию, увеличение размеров ядрышка. На 6 неделе после операции в данной группе животных патоморфологическая картина изменяется и отличается полиморфизмом. Увеличивается количество клеток с признаками восстановления хроматофильной субстанции, что проявляется в исчезновении просветлений вокруг ядра и возвращении последнего в центральное положение. Ядрышко уменьшается в размере, в некоторых клетках количество их увеличивается до двух. Однако, в этой группе животных в указанный период еще остается значительное количество нейроцитов с признаками выраженного хроматолиза. На 12 неделе после операции в исследуемой группе животных патоморфологическая картина практически не отличается от таковой на предыдущем сроке, о чем свидетельствует наличие полиморфизма. Количество клеток с признаками восстановления хроматофильной субстанции значительно увеличивается по сравнению с предыдущими сроками, однако, все еще остаются тела нейронов с признаками центрального хроматолиза, иногда даже тотального. В клетках с признаками восстановления хроматофильной субстанции ядра возвращаются в центральное расположение и уменьшается размер ядрышка. Полное восстановление наблюдается у незначительного количества нейронов.

На 1 неделе после операции в группе животных с непосредственным воздействием электрохирургического инструмента на травмированный периферический нерв установлены качественные реакции мотонейронов

спинного мозга в виде незначительного центрального хроматолиза, что проявлялось просветлением цитоплазмы вокруг ядра у умеренного количества клеток. Ядра таких клеток имели центральное расположение, а чаще смещались на периферию и изменяли свою форму в сторону удлинения. Ядрышко таких измененных нейронов, как правило, было увеличено в размере и интенсивно окрашено. На 3 неделе после операции в этой группе животных патоморфологическая картина значительно отличалась от таковой на предыдущем сроке, о чем свидетельствует наличие у большого количества нейроцитов признаков восстановления хроматофильной субстанции. В таких клетках наблюдается возвращение ядра в центральное расположение, увеличение размеров ядрышка, а иногда увеличение их количества до двух. Клетки с признаками хроматолиза встречаются реже. На 6 неделе после операции в данной группе животных патоморфологическая картина практически не отличается от таковой на предыдущем сроке, на что указывает наличие большого количества нейроцитов с признаками восстановления хроматофильной субстанции, проявляющегося в отсутствии просветлений вокруг ядра и его возвращении в центральное расположение. Ядрышко уменьшается в размере, в некоторых клетках количество их увеличивается до двух. В данный срок в этой группе животных патоморфологическая картина приближается к таковой у псевдооперированных крыс. В этой группе животных в срок 6 недель после операции определяется малое количество нейронов с признаками выраженного хроматолиза. На 12 неделе после операции патоморфологическая картина практически не отличается от таковой у псевдооперированных крыс. Наблюдается практически полное восстановление состояния нейронов.

В группе животных с применением ВЧ-электросварочной технологии во время хирургического лечения травмы периферического нерва на 1 неделе после операции установлены качественные реакции мотонейронов спинного мозга в виде умеренного центрального хроматолиза, что выражалось в просветлении цитоплазмы вокруг ядра у меньшего количества клеток в сравнении с группой животных с эпиневральными швами. Ядра таких клеток имели центральное расположение или, что встречалось чаще, смещались на периферию и меняли свою форму в сторону удлинения. Ядрышко таких измененных нейронов, как правило, увеличено в размере и интенсивно окрашено. На 3 неделе после операции в этой группе животных патоморфологическая картина уже отличается от таковой на предыдущем сроке, о чем свидетельствует наличие полиморфизма изменений в нейроцитах. В этот срок в данной группе животных еще определяются тела нейронов с признаками умеренного центрального хроматолиза, смещением ядра на периферию и увеличением размеров ядрышка, однако большое число мотонейронов уже имеют признаки восстановления хроматофильной субстанции. На 6 неделе после операции в данной группе животных патоморфологическая картина продолжает меняться. В этот срок в данной группе животных еще присутствует полиморфизм, но наблюдается значительно больше мотонейронов с признаками восстановления хроматофильной субстанции, в отличие от животных с эпиневральными швами. На 12 неделе после операции патоморфологическая картина отличается от таковой на предыдущем сроке, о чем свидетельствует значительное уменьшение признаков полиморфизма. Полное восстановление состояния наблюдается у подавляющего числа нейронов. Только иногда еще встречаются тела нейронов с признаками центрального хроматолиза, а иногда тотального.

Анализ морфометрических данных двигательных центров поясничного отдела спинного мозга животных, которым воспроизведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на ткань периферического нерва, свидетельствует, что среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 7 сутки после операции составляет 1243,30±89,56 мкм^2 и статистически достоверно больше контрольных данных на 32,95% ($p<0,01$). Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 202,05±15,16 мкм^2, что статистически достоверно больше контрольных данных на 28,73% ($p<0,01$). Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,41±0,05 и статистически достоверно больше контрольных данных на 6,02% ($p<0,01$).

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов животных данной группы на 3 неделе после операции составляет 468,05±85,63 мкм^2, что статистически достоверно больше контрольных данных на 49,95% ($p<0,01$). Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 65,80±11,51 мкм^2 и статистически достоверно меньше контрольных данных на 58,08% ($p<0,01$). Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,51±0,06, что статистически достоверно больше контрольных данных на 13,53% ($p<0,01$).

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов животных данной группы на 6 неделе после операции составляет 616,65±74,80 мкм^2 и статистически достоверно больше контрольных данных на 34,06% ($p<0,01$). Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 129,90±10,53 мкм^2 , что статистически достоверно меньше контрольных данных на 17,24% ($p<0,01$). Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,41±0,04 и статистически достоверно больше контрольных данных на 6,02% ($p<0,01$).

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов животных данной группы на 12 неделе после операции составляет 856,40±112,01 мкм^2, что статистически недостоверно меньше контрольных данных на 8,42% ($p=0,186$). Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 142,75±12,76 мкм^2 и статистически недосто-

верно меньше контрольных данных на 9,05%, (p=0,0208). Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,36±0,11, что статистически недостоверно больше контрольных данных на на 2,26% (p=0,297).

Анализ морфометрических данных двигательных центров поясничного отдела спинного мозга животных, которым выполнено оперативное лечение методом наложения эпиневральных швов, свидетельствует, что среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 7 сутки после операции составляет 1403,10±46,70 мкм^2 и статистически достоверно больше контрольных данных на 50,04% (p<0,01) и статистически достоверно больше на 12,85% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 238,20±10,52 мкм^2 , что статистически достоверно больше контрольных данных на 51,76% (p<0,01), статистически достоверно больше на 17,89% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,80±0,09, что статистически достоверно больше контрольных данных на 35,34% (p<0,01) и статистически достоверно больше на 27,66% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв.

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 3 неделе после операции составляет 265,80±51,93 мкм^2 и статистически достоверно меньше контрольных данных на 71,58% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 43,21% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 37,24±10,86 мкм^2 и статистически достоверно меньше контрольных данных на 76,27% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 43,40% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 2,05±0,12, что статистически достоверно больше контрольных данных на 54,14% (p<0,01), статистически достоверно больше на 35,76% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв.

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 6 неделе после операции составляет 453,70±73,63 мкм^2, что статистически достоверно меньше контрольных данных на 51,49% (p<0,01) и статистически достоверно меньше на 26,43% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 61,65±11,35 мкм^2, что статистически достоверно меньше контрольных данных на 60,27% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 52,54% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,89±0,10, что статистически достоверно больше контрольных данных на 42,11% (p<0,01) и статистически достоверно больше на 34,04% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв.

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 12 неделе после операции составляет 595,65±101,41 мкм^2 и статистически достоверно меньше контрольных данных на 36,31% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 30,45% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 96,90±11,55 мкм^2, что статистически достоверно меньше контрольных данных на 38,26% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 32,12% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв. Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,72±0,18 и статистически достоверно больше контрольных данных на 29,32% (p<0,01), статистически достоверно больше на 26,47% (p<0,01), чем в группе животных, которым произведено непосредственное воздействие электрохирургического инструмента на периферический нерв.

Анализ морфометрических данных двигательных центров поясничного отдела спинного мозга животных, которым было выполнено оперативное лечение новым методом с применением электрохирургического инструмента в режиме сваривания, свидетельствуют, что среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 7 сутки после операции составляет 1219,50±94,66 мкм^2, что статистически достоверно больше контрольных данных на 30,40% (p<0,01) и статистически достоверно меньше на 13,09% (p<0,01), чем в группе животных, которым было выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 203,65±17,52 мкм^2, что статистически достоверно больше контрольных данных на 29,75% (p<0,01), и статистически достоверно больше на 14,50% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено

Таблица. Данные количественных параметров восстановления сегментарного двигательного центра травмированного седалищного нерва на разных сроках после оперативного вмешательства

Группа	площадь тел нейронов, мкм²				площадь ядер нейронов мкм²				коэффициент элонгации ядер нейронов			
	1 нед.	3 нед.	6 нед.	12 нед	1 нед.	3 нед	6 нед	12 нед	1 нед.	3 нед	6 нед	12 нед
I	935.18±222.13				156.96±46.13				1,33±0,22			
II	1403.10 ± 46.70 †	265.80 ± 51.93 †	453.70 ± 73.63 †	595.65 ± 101.41 †	238.20 ± 10.52 †	37.24 ± 10.86 †	61.65 ± 11.35 †	96.90 ± 11.55 †	1.80 ± 0.09 †	2.05 ± 0.12 †	1.89 ± 0.10 †	1.72 ± 0.18 †
III	1243.30 ± 89.56 † ‡	468.05 ± 85.63 † ‡	616.65 ± 74.80 † ‡	856.40 ± 112.01 ‡	202.05 ± 15.16 † ‡	65.80 ± 11.51 † ‡	129.90 ± 10.53 † ‡	142.75 ± 12.76 ‡	1.41 ± 0.05 † ‡	1.51 ± 0.06 † ‡	1.41 ± 0.04 † ‡	1.36 ± 0.11 ‡
IV	1219.50 ± 94.66 † ‡	343.20 ± 56.53 † ‡	564.85 ± 46.18 † ‡	766.20 ± 113.04 † ‡	203.65 ± 17.52 † ‡	55.85 ± 12.90 † ‡	85.25 ± 11.86 † ‡	126.30 ± 13.06 † ‡	1.62 ± 0.06 † ‡	1.82 ± 0.05 † ‡	1.72 ± 0.06 † ‡	1.52 ± 0.04 † ‡

† - различие достоверно (p<0,05) относительно соответствующего показателя у псевдооперированных животных. ‡ - - различие достоверно (p<0,05) относительно соответствующего показателя на том же сроке наблюдения у животных предыдущей группы

оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,62±0,06 и статистически достоверно больше контрольных данных на 21,80% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 10,00% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов.

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 3 неделе после операции составляет 343,20±56,53 мкм², что статистически достоверно меньше контрольных данных на 63,30% (p<0,01), статистически достоверно больше на 29,12% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 55,85±12,90 мкм² и статистически достоверно меньше контрольных данных на 64,42% (p<0,01), статистически достоверно больше на 49,97% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,82±0,05, что статистически достоверно больше контрольных данных на 36,84% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 11,22% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов.

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 6 неделе после операции составляет 564,85±46,18 мкм², что статистически достоверно меньше контрольных данных на 63,30% (p<0,01), статистически достоверно больше на 24,50% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 85,25±11,86 мкм² и статистически достоверно меньше контрольных данных на 45,69% (p<0,01), статистически достоверно больше на 38,28% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Коэффициент элонгации ядер мотонейронов составляет 1,72±0,06, что статистически достоверно больше контрольных данных на 29,32% (p<0,01), статистически достоверно меньше на 8,99% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов.

Среднее значение площади тел мотонейронов передних рогов на 12 неделе после операции составляет 766,20±113,04 мкм², что статистически достоверно меньше контрольных данных на 18,07% (p<0,01), статистически достоверно больше на 28,63% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Среднее значение площади ядер мотонейронов составляет 126,30±13,06 мкм² и статистически достоверно меньше контрольных данных на 19,53% (p<0,01), статистически достоверно больше на 30,34% (p<0,01), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов. Коэффициент элонгации ядер

мотонейронов составляет 1,52±0,04, что статистически достоверно больше контрольных данных на 14,29% ($p<0,01$) и статистически достоверно меньше на 11,62% ($p<0,01$), чем в группе животных, которым выполнено оперативное лечение с наложением эпиневральных швов.

Таким образом, послеоперационный период характеризуется качественными изменениями мотонейронов исследуемых двигательных центров спинного мозга, что является проявлением компенсаторно-приспособительных процессов в ответ на повреждение. В группе животных с применением ВЧ-электросварочной технологии период стабилизационных процессов протекает быстрее и менее отчетливо. В этой группе животных данный период начинается с 3 недели и на 12 неделе приближается к контролю, в отличие от группы животных с эпиневральными швами, где этот период начинается с 6 недели и не заканчивается даже на 12 неделе. В группе животных с эпиневральными швами период стабилизационных процессов протекает с более глубокими структурными изменениями, в отличие от группы животных с применением ВЧ-электросварочной технологии и группы животных с непосредственным воздействием электрохирургического инструмента в режиме сварки на травмированный периферический нерв. В группе животных с непосредственным воздействием электрохирургического инструмента в режиме сварки на травмированный периферический нерв период стабилизационных процессов протекает быстрее, чем в других экспериментальных группах (начинается с 3 недели и уже на 6 неделе практически приближается к контролю), что доказывает отсутствие негативного влияния ВЧ- электросварочной технологии на мотонейроны двигательного сегментарного центра.

Выводы

Применение ВЧ-электросварочной технологии приводит к менее резкому течению реактивных изменений мотонейронов при оперативном лечении травмы периферического нерва, чем использование эпиневрального шва. Таким образом, использование ВЧ-электросварочной технологии при оперативном лечении травмы периферического нерва является менее повреждающим для мотонейронов, что позволяет рекомендовать этот метод перспективным для внедрения в клиническую практику.

Перспективы научных исследований и поиска. Исследовать структурные изменения чувствительных нейронов спинномозговых рефлекторных дуг, расположенных в спинномозговом узле, при регенерации травмированного периферического нерва в условиях использования ВЧ-электросварочной технологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин А.В., Васильев Ю.Г., Чучков В.М., Шорохова Т.Г. Ансамблевые взаимодействия в центральной нервной системе. Ижевск-Берлин: АНК; 2004.
2. Поліщук М., Педаченко Ю. Основи мікрохірургії: навчальний посібник для лікарів-інтернів. К.: Інтерсервіс; 2011.
3. Чайковський Ю.Б., Шобат Л.Б., Сокуренко Л.М. Морфометричне дослідження мотонейронів спинного мозку при аллонейропластиці сідничого нерва. Вісник морфології 2003; 2(9): 309-11.
4. Bekelis K., Missios S. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship J. Neurosurg. 2015; 15: 1-7.
5. Beltran M., Burns T., Eckel T. Fate of combat nerve injury. J. Orthop. Trauma. 2012; 11(26): 198-203.
6. Dagtekin A., Comelekoglu U., Bagdatoglu O., Yilmaz N., Dagtekin O., Koseoglu A. et al. Comparison of effects of different electrocautery applications to peripheral nerves: an experimental study. Acta. Neurochir. 2011; 153: 2031-9.
7. Mafi P., Hindocha S., Dhilat M., Saleh M. Advances of peripheral nerve repair techniques to improve hand function: a systematic review of literature. The Open Orthopaedics Journal 2012; 6(Supl 1: M7): 60-8.
8. Maripuu A., Bjorkman A., Bjorkman-Burtscher I., Manfolk P. Reconstruction of sciatic nerve after traumatic injury in humans - factors influencing outcome as related to neurobiological knowledge from animal research. Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury 2012; 7(7): 1-12.
9. Navarro X. Neural plasticity after nerve injury and regeneration. International review of neurobiology 2009; 87: 483-505.
10. Noble J., Munro C.A., Prasad V.S., Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. J. Trauma. 1998; 1(45): 116-22.
11. Terenghi G., Hart A., Wiberg M. The nerve injury and the dying neurons: diagnosis and prevention. Journal of hand surgery European volume 2011; 4(36): 730-4.

SUMMARY

REACTIVE CHANGES IN SPINAL CORD MOTONEURONS AFTER SCIATIC NERVE INJURY AFTER HIGH-FREQUENCY ELECTROSURGICAL INSTRUMENT APPLICATION

Korsak A., Chaikovsky Yu., Sokurenko L., Likhodiievskyi V., Neverovskyi A.

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A new experimental model for tissues connection at peripheral nerve injury site in form of tissues welding was designed. In current study we investigated motoneuron

state 1, 3, 6 and 12 weeks after peripheral nerve injury and surgical repair with high-frequency electrosurgical technology. Spinal cord sections was stained by Nissl method and observed with light microscopy.

We found that postoperative period in animals from experimental groups characterized by qualitative changes in neurons from spinal motor centers that can be interpreted as compensatory processes as response to alteration. In animals from group with high-frequency electrosurgical technology usage stabilization processes passes more quickly comparatively to animals with epineural sutures. High-frequency electrosurgical technology usage provides less harmful effects on motoneurons than epineural suturing.

Keywords: Peripheral nerve injury, spinal motoneurons, bipolar electrosurgery.

РЕЗЮМЕ

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОТОНЕЙРОНОВ ДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА ТРАВМИРОВАННОГО СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА

Корсак А.В., Чайковский Ю.Б., Сокуренко Л.М., Лиходиевский В.В., Неверовский А.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Разработана новая экспериментальная модель соединения тканей на участке травмы периферического нерва методом электросварки. На 1, 3, 6, 12 неделях после операции исследовано состояние мотонейронов в условиях воздействия высокочастотной (ВЧ) электросварочной технологии на травмированный периферический нерв во время хирургического лечения. Материал изучался на светооптическом уровне, для чего срезы окрашивали по Нисслю. Установлено, что послеоперационный период в экспериментальных группах животных характеризуется качественными изменениями мотонейронов исследуемых двигательных центров спинного мозга, что является ответом компенсаторно-приспособительных процессов на повреждение. В группе животных с применением ВЧ-электросварочной технологии период стабилизационных процессов протекал быстрее, в отличие от группы животных с эпиневральными швами. Для мотонейронов применение ВЧ-электросварочной технологии является менее повреждающим, чем применение эпиневральных швов.

რეზიუმე

ტრავმული საჯდომის ნერვის მამოძრავებელ ცენტრის მოტონეირონების ცვლილებები მაღალსიხშირული ელექტროქირურგიული ინსტრუმენტით ზემოქმედების პირობებში

ა. კორსაკი, იუ. ჩაიკოვსკი, ლ. სოკურენკო, ვ. ლიხოდიევსკი, ა. ნევეროვსკი

ა.ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

დამუშავებულია პერიფერიული ნერვის ტრავმის მონაკვეთზე ელექტროშედუღების მეთოდით ქსოვილთა შეერთების ახალი ექსპერიმენტული მოდელი. ქირურგიული მკურნალობისას ტრავმირებულ პერიფერიულ ნერვზე ოპერაციის შემდეგ პირველ, მე-3, მე-6 და მე-12 კვირაზე გამოკვლეულია მოტონეირონების მდგომარეობა მაღალსიხშირული ელექტროშედუღების ტექნოლოგიის ზემოქმედების პირობებში. მასალა შეისწავლებოდა შუქოპტიკურ დონეზე,ჭრილები იღებებოდა ნისლის მეთოდით. დადგენილია,რომ ცხოველების საექსპერიმენტო ჯგუფში ოპერაციის შემდგომი პერიოდი ხასიათდება ზურგის ტვინის მამოძრავებელი ცენტრის მოტონეირონების თვისებრივი ცვლილებებით,რაც განპირობებულია დაზიანების საპასუხოდ საკომპენსაციო-ადაპტაციური პროცესების აქტივიზებით. ცხოველთა ჯგუფში, სადაც მაღალსიხშირული ელექტროშედუღების ტექნოლოგია გამოიყენებოდა, სტაბილიზაციის პროცესები უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, მკურნალობის ეპინევრული ნაკერის მეთოდით ჩატარებასთან შედარებით. მაღალსიხშირული ელექტროშედუღების ტექნოლოგიის გამოყენება მოტონეირონებისათვის ნაკლებდამზიანებელია, ეპინევრული ნაკერის გამოყენებასთან შედარებით.

CHANGES OF LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE ENZYMES DURING CRUSH-SYNDROME MODELLING

[1]Gamkrelidze N., [2]SanikidzeT., [1]Pavliashvili N., [1]Petriashvili T., [1]Topuridze M.

Tbilisi State Medical University, [1]Department of Pathophysiology;
[2]Department of Medical Physics and Biophysics, Georgia

Crush-syndrome (CS) is characterized by numerous pathological deviations due to the soft (mainly muscular) tissues damage and their further reperfusion: sympathetic-adrenal system and oxidative processes violation, toxemia, water and electrolyte metabolism disorder. The vast majority of victims die of total hypoxia, central circulatory failure, liver and kidney failure [1,4,12,15,17].

Despite the fact that some information can be found about intensification of lipid peroxidation (LP) in crush syndrome [3,7,13,18], in most cases these studies do not provide full picture of LP mechanisms of CS [5].

Based on the above, the goal of our study was complex research of LP as well as changes in the antioxidative system during different regimens of CS.

Material and methods. The experiments were carried out on randomly selected 40 laboratory rats (200-250g). Control group consisted of 10 rats. Crush syndrome modeling was conducted by tightening of femoral muscles in the middle third of both hips during 3 or 6 hours in narcotized rats (by Ether). Investigations were conducted at various stages of postcompression period – immediately after decompression, 1 or 6 hours following a decompression. After the experiments the rats were killed by ether inhalation. Serum antioxidative enzyme - ceruloplasmin content was determined by Ravin's method – according to paraphenylenediamine hydrochloric acid oxidation intensity on the spectrometer "Spectromom -202" [14].

Oxidized Serum ceruloplasmin concentration was measured by the electronic paramagnetic resonance (EPR) method on radiospectrometer РЭ-1307 (Russia).

Activity of catalase was determined by Aebi's method, modified version by M.A. Koroluke [1,10].

Superoxidedismutase (SOD) activity was determined in Jurkat cell cultures by Fried method modyfied by E.V Makarenko [11]. Catalase and SOD activity were calculated on mg of total protein weight, deterrmined according O.H. Lowry method [1].

Lipoperoxides and Superoxide radicals level in blood was measured by electronic paramagnetic resonance (EPR) method. For detection of superoxide radicals (O_2^-) spin trap 5-(Diethoxyphosphoryl)-5-methyl-1-pyrroline-N-oxide [2,8,9] and for lipoperoxides ($LOO^\cdot$) - spin trap phenyl-tert butilnitrone (PBN) (SIGMA) were used respectively. Spin traps were injected in rats intraperitoneally. After 10 minutes from injection of spin traps animals were killed. $LOO^\cdot$- and ($O2^-$) EPR specters of spin trapped superoxide- and lipoperoxide free radicals were measured at room temperature, microwave power of 20 MW using radiospectrometer РЭ-1307.

The obtained data was processed statistically with the use of Student t-test. Used statistical program IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. For all diagrams $p<0.05$. Except for total Ceruloplasmin content were $p>0.05$.

Results and their discussion. On the Diagram 1 there is shown alteration of superoxide EPR signal intensity in rat's blood during compression and decompression. As it is seen, after 3 hours of compression superoxide level increases and stays on this level during following 6 hours. After 1 hour from 3 hours compression superoxide EPR signal intensity increases by 30% that indicates on the increased intensity of free radical oxidation processes during decompression period. Decompression (6 hour) following long lasting compression (6 hours) is characterized by decreased intensity of oxygen free radicals production. This may be caused by lowered metabolism intensity in damaged tissues due to prolonged compression.

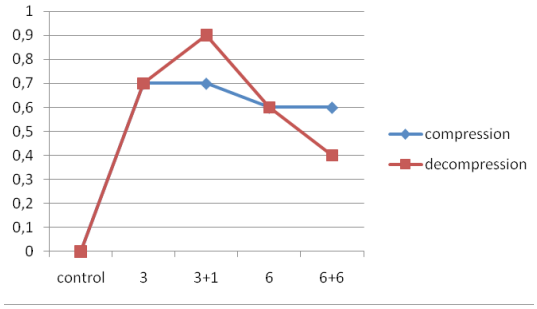


Diagram 1. Changes of $O_2^{-\cdot}$ (mm/mg) content (EPR signal intensity), $p<0,05$

As it can be seen from the Diagram 2, after 3 hours and 6 hours of compression lipoperoxides EPR signal increases by 120% and 180% respectively, indicating strengthening of oxidation processes and intensification of lipid peroxidation. After 1 hour from 3 hours compression lipoperoxides EPR signal is reduced by 58% compared to 3 hours compression o, indicating decrease in peroxidative processes.

After 6-hours from 6 hours compression lipoperoxides EPR signal increases by 22%, compared with 6-hours muscular compression meaning a strong increase in the intensity of

peroxidation. Thus, in compliance with compression period increase, recovery mechanisms weaken and the disorders tend to become severe.

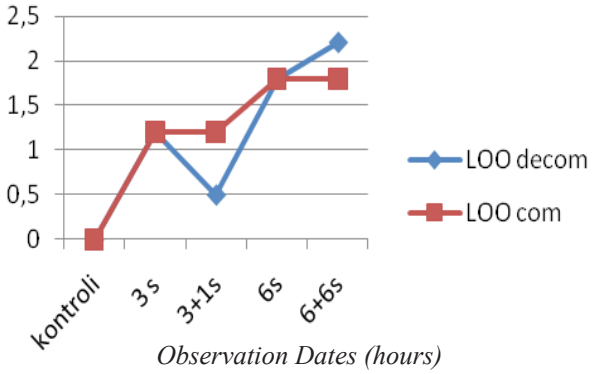


Diagram 2. Changes of LOO (mm/mg) content (EPR signal intensity), p<0,05

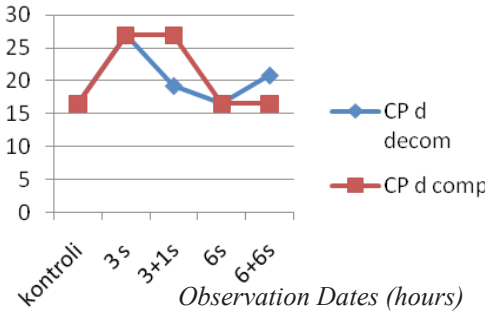


Diagram 3. Changes of oxidized ceruloplasmin (mm/mg) EPR Signal, p<0,05

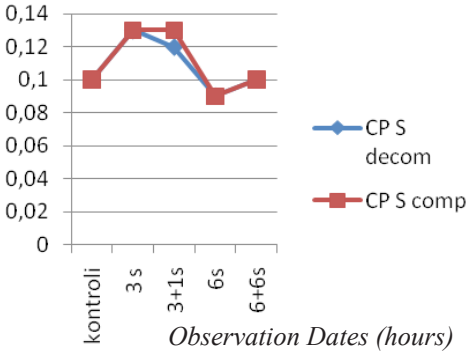


Diagram 4. Total Ceruloplasmin changes (mg)

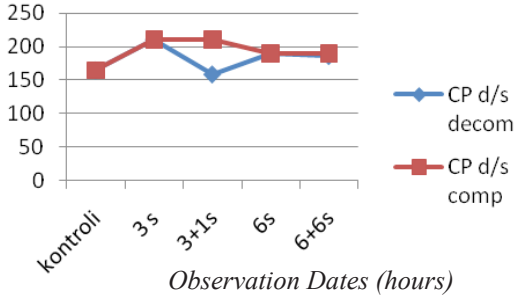


Diagram 5. Ratio of oxidized ceruloplasmin/total ceruloplasmin (OC/TC), p<0,05

We investigated oxidized ceruloplasmin changes (Diagram 3) and total content of blood ceruloplasmin (Diagram 4). For determination of the reason of oxidized ceruloplasmin changes, whether they were caused by total blood ceruloplasmin quantitative changes or due to ceruloplasmin participation in reduction-oxidation processes, we decided to find out correlation between oxidized ceruloplasmin EPR signal and the total serum ceruloplasmin content. The ratio is presented on Diagram 5.

As the diagrams 3-5 show, during 3 hours compression of soft tissues oxidized ceruloplasmin EPR signal strength is increased by 70% compared to the control; the total ceruloplasmin concentration, does not statistically significantly change compared to control, while oxidized ceruloplasmin/ total ceruplasmin (OC/TC) ratio increases from baseline data indicating of intense free-radical oxidation and increase in oxidation degree of ceruloplasmin.

After 1 hour from 3 hours compression oxidized ceruloplasmin EPR signal strength is reduced by 30,8% compared to the same (3 hours) compression period, but still remains increased by 17,5% compared to the control. Total ceruloplasmin concentration and OC/ TC ratio does not significantly change compared to the control, indicating the decrease oxidation of ceruloplasmin (compared to the previous regimen).

At 6-hours compression oxidized ceruloplasmin level in the blood has slight increase by 10,4% from control values. In addition, there is statistically significant decrease in protein ceruloplasmin content compared to the control, while OC/ TC ratio is higher than the control parameters. All above mentioned points to increased oxidization of ceruloplasmin and to intense free-radical oxidation.

In 6 hours compression and 6 hours decompression oxidized ceruloplasmin EPR signal increases by 26,8% compared to control and OC/ TC ratio decreases slightly, only for 6,6% compared to the level characteristic to 6-hours compression; meanwhile the total ceruloplasmin content increases by 32,5%, this indicates moderate intensification of proliferative processes in the background of increased free-radical oxidation.

Thus, total ceruloplasmin concentration in blood during compression and decompression of different regimens of crush syndrome is increased, which should be regarded as compensatory reaction in the background of peroxidation intensification. As for the total ceruloplasmin level reduced during 6 hours compression, which is observed in our study, it should be related to the reduction in enzyme production in accordance to compression period increase. After 6 hours from decompression total ceruloplasmin level is restored due to strengthening of its production.

Despite of total ceruloplasmin content increase in blood, peroxidation processes remain still active, that is proved by sharp increase of oxidized ceruloplasmin EPR signal

in all compression periods. Exception is 6 hours compression, when there is less increase of oxidized ceruloplasmin only by 3,75%. However, this fact may have explanation. At this observation date total ceruloplasmin content is as well lower than in norm and oxidized ceruloplasmin EPR signal increase only for 3,75% does not imply decreased activity of peroxidation processes.

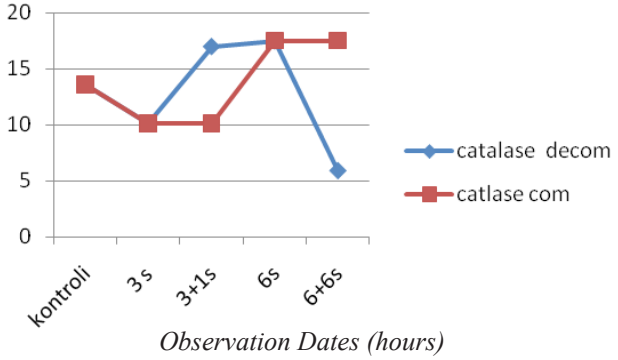


Diagram 6. Catalase activity (mmol/gr) Changes in crush syndrome

Diagram 6 shows that immediately after 3 hours Compression of the soft tissues catalase activity is decreased by 24.8% compared to control. After 1 hour decompression from 3 hours Compression catalase activity increases by 59,2% as compared to 3-hours of compression (compared to control by 19,7%).

In 6 hours of compression catalase activity increases by 29,2% compared to the control. After 6 hours decompression from 6 hours compression blood catalase activity reduces significantly – 55,4% compared to the control values. The latest indicates on increased free-radical oxidation and blood antioxidative capacity reduction.

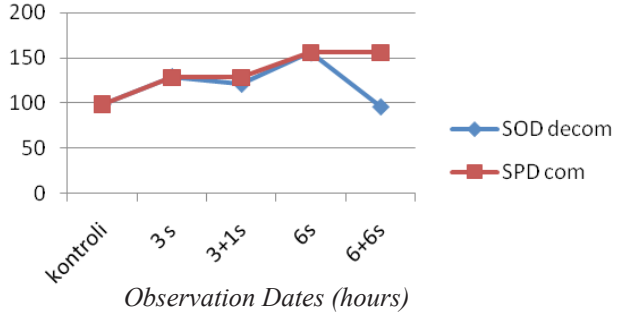


Diagram 7. (SOD) activity changes in blood (eritr/ml) during crush syndrome

As Diagram 7 shows, during 3 hours compression superoxide dismutase activity in the blood increases by 30% compared to the control. At 1 hour decompression from 3 hours compression of soft tissues SOD activity does not change statistically significantly.

During 6 hours compression SOD activity has 58% increase as compared to the control. Further, after 6 hours decompression in comparison with only 6 hours of compression SOD activity decreases by 38.5%, which indicates inactivation of superoxide dismutase.

Consequently, according to our findings we can conclude that in accordance with compression period increase intensity of free-radical oxidation as well as increases, that is revealed by enhanced formation of free oxygen species and lipoperooxides. At the same time, antioxidant enzymes activity is changed. SOD and ceruloplasmin activity increases according to compression period duration increase. Decrease in oxidized ceruloplasmin in 6 hours compression (compared to 3 hours) should be linked to the total ceruloplasmin (protein) synthesis reduction. Catalase is being activated at later dates of observation (after 6 hours, due to the enhanced formation of hydrogen peroxide), but in decompression (6 hours) it is desactivated.

Therefore, based on analysis of our survey results, we can conclude that:
- Lipoperoxidation intensity increases in compliance with crush syndrome duration;
- Short-term (3-hour) compression causes enhancement of lipoperoxidation however, in further 1 hour decompression there is revealed a trend toward normalization of processes. Lipoperoxides content decreases and the antioxidant enzymes activity is almost restored;
- Long lasting compression (6 hours) leads to severe disorders in the body (total ceruloplasmin impaired production and after 6 six ours of decompression, antioxidant enzymes inactivation).

Aknowledgements: The study is performed within the individual PhD grant of Rustaveli National Scientific Foundation (DO/163/8-316/13).

REFERENCES

1. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело 1988; 1: 16-19.
2. Anzai K., Aikawa T., Furukawa Y. et al. ESR measurement of rapid penetration of DMPO and DEPMPO spin traps through lipid bilayer membranes. Arch Biochem Biophys 2003; 415: 251-256.
3. Boutaud O., Roberts L.J. Mechanism-Based Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Renal Failure. Free Radic Biol Med. 2011; 51(5): 1062–1067.
4. Ciccoli L., De Felice C., Paccagnini E., Leoncini S., Pecorelli A., Signorini C., Belmonte G., Valacchi G., Rossi M., Hayek J. Morphological changes and oxidative damage in Rett Syndrome erythrocytes. Biochim Biophys Acta 2012;1820(4):511-20.
5. Fu C.G. Treatment for crush syndrome of extremities with antioxidants. Zhongguo Gu Shang. 2008; 21(2):109-10.
6. Gibney R.T., Sever M.S., Vanholder R.C. Disaster nephrology: crush injury and beyond. Kidney Int. 2014; 85(5):1049-57.

7. Hisaka S., Osawa T. Subcell Biochem. Lipid hydroperoxide-derived adduction to amino-phospholipid in biomembrane. Subcell Biochem. 2014;77:41-8.
8. Karoui H., Chalier F., Finet J.-P., Tordo P. DEPMPO: an efficient tool for the coupled ESR-spin trapping of alkylperoxyl radicals in water Org. Biomol. Chem. 2011; 9: 2473-2480.
9. Liu KJ., Miyake M., Panz T., Swartz H. Evaluation of DEPMPO as a spin trapping agent in biological systems. Free Radic Biol Med. 1999; 26(5-6): 714-21.
10. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. Protein measurementwith the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951;193:265.
11. Makarenko E.V., Kozlowski I.V. The eryhrocyte antioxidant system in chronic liver disease. Ter. Arkh. 1989;61:115-8.
12. Martusevich A., Soloveva A., Peteriagin S., Davydiuk A. Influence of dinitrosyl iron complexes on blood metabolism in rats with thermal trauma. Biofizika. 2014; 59(6): 1173-9.
13. Plotnikov E.Y., Chupyrkina A.A., Pevzner I.B., Isaev N.K., Zorov D.B. Myoglobin causes oxidative stress, increase of NO production and dysfunction of kidney›s mitochondria. Biochim Biophys Acta. 2009; 1792(8):796-803.
14. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. J Lab Clin Med. 1961; 58:161-8.
15. Su J.C., Fu Q.G., Li Z.D., Yu B.Q., Zhang C.C., Cao L.H., Liu X.W., Zhu K.M., Guo Z.Y., Ben D.F. Treatment of severe crush syndrome caused by earthquake: a report of 35 cases. Zhongguo Gu Shang. 2008; 21(10): 748-50.
16. Tabatabaie T., Kotake Y., Wallis G., Jacob J.M., Floyd R.A. Spin trapping agent phenyl N-tert-butylnitrone protects against the onset of drug-induced insulin-dependent diabetes mellitus. FEBS Lett. 1997; 407(2):148-52.
17. Yi M., Pei F.X., Song Y.M., Yang T.F., Huang F.G., Tu C.Q., Cen S.Q., Xiang Z., Li J., Liu H., Liu L., Yang J., Wang G.L., Liu L.M., Shen B., Zhou Z.K., Zeng J.C. Analysis of patients with bone injury in Wenchuan earthquake Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2008; 46(24):1853-5.
18. Zhai W., Xu Y.F., Peng B., Zhang H.M., Huang J.H., Liu M., Wang G.C., Zheng J.H. Effect of free radical scavenger on c-jun activation in rats with crush syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51(7):600.

SUMMARY

CHANGES OF LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE ENZYMES DURING CRUSH-SYNDROME MODELLING

[1]Gamkrelidze N., [2]Sanikidze T., [1]Pavliashvili N., [1]Petriashvili T., [1]Topuridze M.

Tbilisi State Medical University, [1]Department of Pathophysiology; [2]Department of Medical Physics and Biophysics, Georgia

Crush-syndrome (CS) is characterized by numerous pathological deviations due to the soft tissue damage and their further reperfusion.

The aim of the study was to investigate pro- and antioxidative processes during different regimens of crush syndrome.

The experiment was carried out on randomly selected 200-250gr. mass 50 laboratory rats using crush syndrome modeling classical method.

Investigations were conducted at various stages of compression and decompression period. Activity of antioxidant enzymes – total ceruloplasmin, oxidized ceruloplasmin was determined in blood serum. $LOO^{\cdot}$ and free oxygen species were as well determined with the use of relevant methods.

According to our findings we can conclude that:
- Lipoperoxidation intensity increases in compliance with crush syndrome duration;
- Short-term (3-hour) compression causes enhancement of lipoperoxidation however, in further 1 hour decompression there is revealed a trend toward normalization of processes. Lipoperoxides and free oxygen species content decreases and the antioxidant enzymes activity is almost restored;
- Long lasting compression (6 hours) leads to severe disorders in the body (total ceruloplasmin impaired production and after 6 hours from decompression antioxidant enzymes inactivation).

Keywords: Crush syndrome, lipoperoxides, free radical oxidation, antioxidant enzymes.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КРАШ-СИНДРОМА

[1]Гамкрелидзе Н.Г., [2]Саникидзе Т.В., [1]Павлиашвили Н.С., [1]Петриашвили Т.Г., [1]Топуридзе М.Л.

Тбилисский государственный медицинский университет, [1]департамент патофизиологии; [2]департамент медицинской физики и биофизики, Грузия

Краш-синдром или синдром длительного сдавливания (СДС) характеризуется многочисленными патологическими отклонениями в результате повреждения и последующей реперфузии мягких тканей организма. Целью исследования явилось комплексное изучение про- и антиоксидантных показателей крови при синдроме длительного сдавливания.

Эксперименты проведены на 50 половозрелых лабораторных крысах массой 200-250 г. Для моделирования СДС использовался классический метод – двустороннее наложение тисков на среднюю треть бедра. Исследования проводились на разных стадиях компрессии и декомпрессии мягких тканей. Установлена

активность антиоксидантных ферментов - каталазы, супероксиддисмутазы, содержание в сыворотке крови общего и окисленного церулоплазмина с целью оценки прооксидационных процессов; с использованием соответствующих методов определялось содержание липопероксидов свободных соединений кислорода.

Полученные в результате исследования данные выявили, что:
- интенсивность липопероксидации с увеличением периода компрессии усиливается;
- 3-часовая компрессия мягких тканей вызывает усиление липопероксидационных процессов, хотя после последующей 1-часовой декомпрессии наблюдается тенденция к их нормализации: снижается содержание липопероксидов и свободных форм кислорода, восстанавливается активность антиоксидантных ферментов;
- 6-часовая компрессия мягких тканей вызывает тяжелые повреждения организма: снижение в крови общего церулоплазмина и после 6 часов декомпрессии - инактивацию антиоксидантных ферментов.

რეზიუმე

ლიპოპეროქსიდაციის და ანტიოქსიდაციური ფერმენტების ცვლილებები კრაშ-სინდრომის მოდელირების დროს

[1]ნ. გამყრელიძე, [2]თ. სანიკიძე, [1]ნ. პავლიაშვილი, [1]თ. პეტრიაშვილი, [1]მ. თოფურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, [1]პათოფიზიოლოგიის დეპარტამენტი; [2]სამედიცინო ფიზიკის და ბიოფიზიკის დეპარტამენტი, საქართველო

კრაშ-სინდრომი ხასიათდება მოჭყლეტილი რბილი ქსოვილების დაზიანების და შემდგომი რეპერფუზიის გამო განვითარებული მრავალრიცხოვანი პათოლოგიური გადახრებით.

კვლევის მიზანი იყო პრო- და ანტიოქსიდაციური პროცესების შესწავლა სხვადასხვა სიმძიმის კრაშ-სინდრომის დროს.

ექსპერიმენტი ჩატარდა რანდომულად შერჩეულ ზრდასრული ასაკის 200-250 გრ მასის 50 ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე. კრაშ-სინდრომის მოდელირება ხდებოდა შესაბამისი კლასიკური მეთოდის გამოყენებით.

გამოკვლევები ჩატარდა კომპრესიის და პოსტკომპრესიული პერიოდის სხვადასხვა ეტაპზე. კერძოდ, განისაზღვრა ანტიოქსიდაციური ფერმენტების – კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობა, სისხლის შრატში საერთო ცერულოპლაზმინის და დაჟანგული ცერულოპლაზმინის შემცველობა. პროოქსიდაციური პროცესების შესაფასებლად ასევე განისაზღვრა ლიპოპეროქსიდების და ჟანგბადის თავისუფალი ნაერთების შემცველობა კვლევის შესაბამისი მეთოდების გამოყენებით.
კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს:
- ლიპოპეროქსიდაციის ინტენსივობა მოჭყლეტის ხანგრძლივობასთან ერთად იზრდება;
- ხანმოკლე (3-საათიანი) მოჭყლეტა იწვევს ლიპოპეროქსიდაციის გაძლიერებას, თუმცა, შემდგომი 1-საათიანი დეკომპრესიისას ვლინდება ტენდენცია ნორმალიზებისკენ. ლიპოპეროქსიდების და ჟანგბადის თავისუფალი ნაერთების შემცველობა ქვეითდება და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა აღდგება;
- ხანგრძლივი ზეწოლა (6-საათიანი) ორგანიზმში იწვევს მძიმე დარღვევებს: სისხლში ქვეითდება საერთო ცერულოპლაზმინის შემცველობა; დეკომპრესიის შემდეგ ანტიოქსიდანტური ფერმენტები ინაქტივირდება.

* * *