

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 10 (259) Октябрь 2016

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (259) 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 ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нина 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, Елена Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия,
Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,
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

Nina 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, Elene Giorgadze, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Minasyan A., Sargsyan R. EFFICACY OF THE ANTERIOR RESECTION IN MANAGEMENT OF ACUTE COLONIC OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER.....	7
Нагиев Р.Н., Имамвердиев С.Б., Шанлы О.М. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ДОСТУПА И РАЗМЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА	10
Златкина В.В. УРОВНИ ВАСПИНА И УГЛЕВОДНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ.....	18
Lomidze N., Gotua M. PATTERNS OF SENSITIZATION BY FOOD AND INHALANT COMPONENTS IN GEORGIAN PATIENTS	23
Железнякова Н.М. МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА.....	26
Kankava K., Kvaratskhelia E., Abzianidze E. A STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF METHYLTRANSFERASES IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND CHARACTERISTICS OF TUMOR IN PATIENTS WITH DUCTAL INVASIVE CARCINOMA OF BREAST	31
Rukhadze E., Bregvadze-Tabagari N., Tvildiani L. ASSOCIATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADULTS WITHOUT CLINICAL MANIFESTATION OF HEART FAILURE	36
Рекалов Д.Г. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	42
Rasputina L., Rasputin V., Ovcharuk M., Serhiichuk O., Broniuk A. PREVALENCE OF DEPRESSION AND ITS GRADING IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE.....	48
Abrahamovych O., Abrahamovych U., Kushyna A., Guta S., Farmaha M. DEPENDENCE OF HEART RATE IN TERMS OF THE DAILY MONITORING INDICATORS ON THE ACTIVITY OF PATHOLOGICAL PROCESS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	53
Karatieieva S., Yurkiv O., Semenenko S., Kozlovskaya I., Yakobchuk S. EVALUATION OF THE USE OF OZONE THERAPY IN TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES IN DIABETES MELLITUS IN AN EXPERIMENT	58
Sahin C., Varim C., Uyanik M. USE OF NEUTROPHILS TO LYMPHOCYTES RATIO AS AN INFLAMMATION MARKER IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS	62

Байсунова Г.С., Турдалиева Б.С., Тулебаев К.А., Загулова Д.В. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНДЕКСА ФИНАНСОВЫХ ПОТЕРЬ НА УРОВЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ ГРАМОТНОСТИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА.....	66
Галстян А.Г. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ФАКТОРОВ, ФОРМИРУЮЩИХ ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ НАГОРНОГО КАРАБАХА.....	72
Kruashvili L., Demurishvili M., Burjanadze M., Dashniani M., Beselia G. EFFECTS OF SELECTIVE CHOLINERGIC AND GABAERGIC LESIONS OF THE NUCLEUS BASALIS MAGNOCELLULARIS ON PLACE OR RESPONCE LEARNING IN PLUS-SHAPED MAZE.....	77
Nachkebia N., Shavgulidze M., Babilodze M., Chkhartishvili E., Rogava N. CHARACTER OF THE CHANGES IN FEAR MOTIVATED DECLARATIVE MEMORY IN THE HIGH IMMOBILIZATION “DEPRESSIVE” RATS.....	83
Авазашвили Н.Н., Имнадзе П.Г., Мchedlishvili И.М., Гаччиладзе Х.Э. АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ/РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРОБНЫХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОМ ДЕПАРТАМЕНТЕ.....	89
Mataradze S., Naneishvili T., Sefhashvili M., Mikeladze D., Dashniani M. EFFECTS OF MEDIAL SEPTAL LESION ON HIPPOCAMPAL EXTRACELLULAR GLUTAMATE AND GABA LEVELS DURING SPATIAL ALTERNATION TESTING.....	94
Gabunia T., Turabelidze S., Machavariani M., Enukidze M., Kipiani Nina V., Sharashenidze G., Sanikidze T. IMPACT OF LASER THERAPY ON THE PROLIFERATION OF VARIOUS CULTURED CELLS.....	100
Kakiashvili L., Tsagareli M., Mjavanadze D., Kvachadze I. PAIN PERCEPTION IN ATHLETES: A BRIEF REVIEW	105

HAYKA

**EFFICACY OF THE ANTERIOR RESECTION IN MANAGEMENT
OF ACUTE COLONIC OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER**

Minasyan A., Sargsyan R.

*Surb Grigor Lusavorich MC, department of colorectal surgery, Yerevan;
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, department of coloproctology, Armenia*

The treatment of rectal cancer (RC) continues to be one of the most urgent problems of modern coloproctology as the morbidity of this pathology is constantly increasing, and in majority of European countries is 15-25 per 100 000 population [5] Acute colonic obstruction (ACO) is the most common and serious complications of colorectal cancer. If in case of the choice of surgical treatment methodology and techniques for the colon cancer has reached a certain level of consensus among different authors [3,9], then approaches for the treatment of rectal cancer complicated by ACO are still an object of debate. For example, part of the authors recommends a multistage approach with formation of different types of unloading colostomies [7,8]. Other authors insist on the application of radical surgery with the imposition of end colostomy (Hartmann's operation), positing this strategy as the „gold standard“ for the treatment ACO in patients with rectal cancer [1,6,12]. The main disadvantages of Hartmann's operation are the need for a second major operation to reverse the colostomy which sometimes is technically more difficult than the first one, and the fact that 40-70% of patients do not have their colostomy reversed, thereby significantly affecting their quality of life [4,13]. Some researchers consider the possibility to expand the indications for applying primary anastomosis after radical surgery of ACO, pointing out the necessity of intra-operative decompression of the colon [8,11]. This strategy is explained by a tendency to accelerate the process of full surgical recovery. Thus, the development of optimal strategy for the surgical treatment of rectal cancer complicated with ACO can be classified into the category of actual problems in urgent coloproctology. The purpose of the presented study is to improve the results of surgical treatment in patients with rectal cancer complicated by an acute colonic obstruction.

For this purpose we have compared two strategies for the treatment of patients with rectal cancer: Hartmann's procedure versus the anterior resection with loop ileostomy and intra-operative decompression of the colon.

Material and methods. The presented research included 73 patients (study group) with rectal cancer who underwent emergent anterior and low anterior resection of rectum with loop ileostomy and intra-operative decompression of colon at the Surb Grigor Lusavorich Medical Center in the period of 2005-2013. Patients of this group were compared to a group of 68 patients (control group) with the same diagnosis who underwent Hartmann's procedure in our clinic for the same period of time. Exclusion criteria were: peritonitis, perforation of the intestine, the presence of distant metastases, severe comorbidities. All participants were matched for age and sex and were also compared with regard to baseline characteristics, including the American Society of Anesthesiologists (ASA) score [10] was used to compare the baseline characteristics in control and study groups (Tables 1, 2).

Surgical techniques applied in control and study groups: Anterior and low anterior resections were performed according to generally accepted principles. The low anterior resection included complete excision of mesorectum and ligation of middle rectal arteries and veins. Before the formation of primary anastomosis, we have used the technique of intra-operative decompression of the colon. The rectum was mobilized and then resected distal to the tumor and inserted into a special sterile hermetic plastic bag. After the colon lumen was opened (proximal to the tumor) stool masses of the proximal colon were emptied into the same hermetic bag and resection of the colon

Table 1. Patient characteristics in study and control groups

Age of the patients (in years)	Study group	Control group
Group mean with SD	60.6(13.7)	62.1(14.8)*

*- P=0.5330

Table 2. American Society of Anesthesiologists (ASA) score for the study and control groups

ASA score	Study group	Control group	P value
ASA I	10/73(13.6%)	11/68(16.3%)	0.7869
ASA II	37/73 (50.7%)	35/68 (51.5%)	0.9246
ASA III	22/73 (30.1%)	20/68 (29.4%)	0.9279
ASA IV	4/73 (5.4%)	2/68 (2.9%)	0.9880

Table 3. Comparison of treatment efficacy for the study and control groups

	Hartman's procedure	Anterior resection	P value
Reversal, n (%)	16/68 (23.5%)	69/73 (94.5%)	P < 0.0001
Combined major morbidity (%)	5*/68 (7,4%)	4*/73 (5,5%)	P=0.6466
Days to reversal	234(26.6)	70(14.8)	P < 0.0001
Length of stay in days (resection)	18.1 (5.9)	17.8 (4.5)	P = 0.7337
Length of stay in days (reversal)	14 (2.2)	9 (1.4)	P < 0.0001

*- Major morbidity is defined as Clavien-Dindo score \geq IIIb

was performed proximal to the tumor. Then the plastic hermetic bag (the size is selected individually) containing the tumor and feces was removed. The next step was the formation of "end to end" sigmorectal anastomosis, for which we have used a circular suture(compression) staplers - Autosuture, Ethicon, AKA-4, ASK-29. An air leak test was performed by rectoscope. In cases when anastomotic leakage was revealed (11 cases) additional silk sutures were placed. In all patients, decompression of anastomosis was performed by loop ileostomy. In postoperative stage anastomotic leakage was observed in 4 cases. Clinically, this complication was manifested by purulent discharge from the anus and presacral drainages. Conservative measures helped to control this complications within 10-15 days. Ileostomy reversal operations were performed 1.5-2 months after the first operation.

Hartman's procedure and reconstruction surgery were performed according to the accepted standards of practice.

Results and their discussion. Table 3 shows the rate of postoperative complications, rate of reversal surgery, and time to reversal surgery in control and study groups. Postoperative complications were assessed using 5-grade system based on the modified classification of Cleivin Dindo [2,10].

Among the 68 patients who underwent Harman's procedure only 16 underwent colostomy closure, whereas in the study group only in 6 patients the reversal surgery was not performed.

Two mortality cases were registered in each group. Causes for the difference in the rate of reversal operations in both groups (68/16 vs 73/67) are different and include severe comorbidities, simplicity and safety of ileostomy closure, death of the patient, refusal of patients for the surgery, chemotherapy, accidents. The median time from Hartman's procedure to reversal surgery was estimated as 234(26.6) days and the median time from the anterior resection to reversal was 70 (14.8) days. Results indicate significant shortening of the period before the reversal surgery in the study group where patients underwent anterior resection (P<0.05).

Thus, the technique of low anterior resection with intraop-

erative decompression and ileostomy that we have applied for the management of patients with acute rectal obstruction, expands the indications for the imposition of primary intestinal anastomosis, without increasing the rate of post-surgical complications, improves outcomes, significantly reduces the period of full recovery.

REFERENCES

1. Chiappa A., Zbar A., Biella F., Staudacher C. One stage resection and primary anastomosis following acute obstruction of the left colon for cancer. *Am Surg.* 2000; 66 (7): 619-22.
2. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250(2): 187-96.
3. Csiky M, Kruppa Z, Nosko K, et al. Primary resection with antegrade colonic irrigation and peritoneal lavage versus subtotal colectomy in the management of obstructed left colon cancer. *Acta Chir Hung* 1997; 36:59-60.
4. Desai DC, Brennan EJ, Reilly JF, Smink RD. The utility of the Hartmann procedure. *Am J Surg.* 1998;175:152-4.
5. Herold A, Lehur P-A, Matzel KE, O'Connell PR. Rectal Cancer. *Coloproctology* 2008; 213.
6. Kim HS, Kim EN, Jeong SY, Chung HH, Kim YB, Kim JW, Park KJ, Park NH, Song YS, Park JG, Kang SB. Comparison of the efficacy of low anterior resection with primary anastomosis and Hartmann's procedure in advanced primary or recurrent epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156(2):194-8.
7. Kim J-H, Shon D-H, Kang S-H. Compleat single-stage management of left colon cancer obstruction with a new device. *Surg Endosc.* 2005; 19: 1381-1387.
8. Kronborg O. Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomised trial of emergency colostomy versus resection. *Int. J. Colorectal. Dis.* 1995; 10: 1-5.
9. Makarov OG. Treatment of colon cancer complicated with colonic obstruction. *Coloproctology* 2005; 3(13): 39-43.
10. Owens WD, Felts JA, et al. ASA physical status classifications: A study of consistency of 20 ratings. *Anesthesiology.* 1978;49:239-43. (Editorial by Keats AS. The ASA Classification of 21 Physical Status – A Recapitulation. *Anesthesiology* 1978;49:233-6.
11. Perrier G, Peillon C, Liberge N. Cecostomy is a use-

ful surgical procedure: study of 113 colonic obstructions caused by cancer. *Dis Colon-Rectum*. 2000; 43(1): 50-4.
12. Podlovchenko T.G. Selection of surgical technique in patients with complicated left colon cancer. Dissertation thesis: 14.01.17 NRI of Urgent Medicine after N.V. Sklifasovski. M.: 2003; 29.

13. Shein M. Acute surgical disease and scoring systems in daily surgical practice. *British Journal of Surgery* 1988; 75: 731-732.

14. Zorcolo L, Covotta L, Carlomagno N, Bartolo DC. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery. *Colorectal Dis*. 2003;5:262-9.

SUMMARY

EFFICACY OF THE ANTERIOR RESECTION IN MANAGEMENT OF ACUTE COLONIC OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

Minasyan A., Sargsyan R.

*Surb Grigor Lusavorich MC, department of colorectal surgery, Yerevan;
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, department of coloproctology, Armenia*

The aim of this study is to improve the results of surgical treatment of acute bowel obstruction caused by rectal cancer and to reduce the period of full recovery of patients. The presented research included 73 patients (study group) with rectal cancer who underwent emergent anterior resection of rectum with loop ileostomy and intra-operative decompression of colon. Patients of this group were compared to a group of 68 patients (control group) with the same diagnosis who underwent Hartmann's procedure. There was no essential difference between

the two groups in the quantity of postoperative complications. However the results indicate significant difference in reversal rates and time to reversal. Thus, the technique of low anterior resection with intraoperative decompression and ileostomy that we used improves outcomes, significantly reduces the period of full recovery.

Keywords: rectal cancer, acute colonic obstruction, anterior resection of rectum.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Минасян А.М., Саргсян Р.С.

*Медицинский центр “Сурб Григор Лусаворич”, отделение колопроктологии, Ереван;
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци, кафедра колопроктологии, Армения*

Разработка оптимальной тактики хирургического лечения рака прямой кишки, осложненного острой кишечной непроходимостью (ОКН) является актуальной проблемой в современной ургентной колопроктологии.

Цель исследования - улучшить результаты и сократить сроки полной хирургической реабилитации больных.

Исследование основано на анализе клинического наблюдения 141 больного ОКН при раке прямой кишки с локализацией опухоли на 7 см выше края ануса. В основную клиническую группу включены 73 больных, которым была выполнена передняя или низкая передняя резекция прямой кишки методом интраоперационной декомпрессии толстой кишки и наложением разгрузочной илеостомы. В контрольную клиническую

группу вошли 68 пациентов, которым была выполнена резекция прямой кишки по Гартману.

Послеоперационные осложнения оценивались по пяти степеням в соответствии с классификацией Clavien-Dindo. Существенной разницы между двумя группами в количестве послеоперационных осложнений не выявлено. Однако результаты указывают на существенную разницу процента и сроков выполненных восстановительных операций.

Разработанная авторами тактика ведения больных острой обтурационной прямокишечной непроходимостью позволяет расширить показания к наложению первичных межкишечных анастомозов, не увеличивая при этом числа послеоперационных осложнений, улучшить результаты и сократить сроки полной хирургической реабилитации больных.

რეზიუმე

წინა რეზექციის ეფექტურობა მწვავე ობტურაციული გაუვალობის ქირურგიული მკურნალობის დროს სწორი ნაქვლავის კიბოთი ავადმყოფებში

ა. მინასიანი, რ. სარგსიანი

სამედიცინო ცენტრი “სურბ გრიგორ ლუსავორჩი”, კოლოპროქტოლოგიის განყოფილება, ერევანი; მ. ჰერაცის სახ. ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კოლოპროქტოლოგიის კათედრა, სომხეთი

მწვავე ნაწლავური გაუვალობით გართულებული სწორი ნაქვლავის კიბოს ქირურგიული მკურნალობის ოპტიმალური ტაქტიკის მკურნალობის შემუშავება წარმოადგენს თანამედროვე ურგენტული კოლოპროქტოლოგიის აქტუალურ პრობლემას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობის გაუმჯობესება და ავადმყოფების ქირურგიული რეაბილიტაციის ვადების შემცირება.

გამოკვლევაში ჩართული იყო 141 ავადმყოფი სწორი ნაქვლავის კიბოს დიაგნოზით, მწვავე ნაწლავური გაუვალობით, სიმსივნის ლოკალიზაციით ანუსის საზღვრიდან 7 სმ სიმაღლეზე.

ძირითადი კლინიკური ჯგუფი წარმოდგენილი იყო 73 პაციენტით, რომელთაც გაუკეთდა სწორი ნაწლავის წინა ან დაბალი წინა რეზექცია მსხვილი ნაწლავის ინტროპერაციული დეკომპრესიის მეთოდით განმტვირთველი ილიოსტომის დადებით. საკონტროლო კლინიკური ჯგუფი შეადგინა 68 პაციენტმა, რომლებსაც ჩაუტარდა სწორი ნაწლავის რეზექცია Hartmann მეთოდით.

ოპერაციის შემდგომი გართულებები შეფასდა Clavien-Dindo-ს მეთოდით 5 ხარისხოვანი სისტემის გათვალისწინებით.

მიღებული შედეგების მიხედვით, ზემოაღნიშნულ ორ საკვლევ ჯგუფში ოპერაციის შემდგომი გართულებების რაოდენობაში განსხვავება არ გამოვლინდა, თუმცა დიდ სხვაობას ჰქონდა ადგილი შესრულებული აღდგენითი ოპერაციების პროცენტებში და შედეგების ვადებში.

ავტორების მიერ შემუშავებული მწვავე ობტურაციული ნაწლავური გაუვალობის მკურნალობის ტაქტიკა საშუალებას იძლევა გაფართოვდეს ჩვენებათა რაოდენობა პირველადი ნაწლავთაშორისი ანოსტომოზების შესასრულებლად, ოპერაციის შემდგომი გართულებათა რიცხვის გაზღვრის გარეშე, გაუმჯობესდეს ავადმყოფების ქირურგიული მკურნალობის შედეგები და შემცირდეს სრული ქირურგიული რეაბილიტაციის ვადები.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ДОСТУПА И РАЗМЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

¹Нагиев Р.Н., ¹Имамвердиев С.Б., ²Шанлы О.М.

¹Азербайджанский медицинский университет, кафедра урологии;

²Стамбульский университет, кафедра урологии, Турция

За последние годы растёт интерес специалистов к выполнению органосохраняющих операций при раке почки. Результаты ранее проведенных исследований показали, что органосохраняющая операция по поводу рака почки при условии выполнения ее в пределах здоровых тканей не уступает органуносящей [1]. Наиболее интересным направлением в данной области является резекция почки лапароскопическим и роботизированным методами.

Лапароскопическая резекция почки (ЛРП) по поводу опухоли впервые выполнена Winfield в 1993 году [8].

Большинство авторов скептически относится к успешности данного метода, так как его выполнение связано с значительными техническими сложностями. В последние годы в связи с развитием эндовидеотехнологии ЛРП существенно усовершенствована, что обеспечило хорошие ранние и отдаленные результаты и широкое внедрение данной методики как органосохраняющего хирургического лечения больных опухолью почки [5]. В настоящее время большинство ученых-исследователей считает, что лапароскопическая резекция почек является первой линией хирургии для удаления T(1a) опухолей размером до 4 см [4].

Лапароскопическая резекция почки может выполняться трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами. Выбор доступа, в основном, зависит от локализации опухолевого процесса, перенесённых ранее оперативных вмешательств, а также от опыта и предпочтения хирурга. Однако, ввиду наличия большего оперативного пространства большинство хирургов отдадут предпочтение трансперитонеальному доступу [3,6].

Целью исследования явилось проведение ретроспективного сравнительного анализа результатов лапароскопической резекции почки в зависимости от вида доступа и размеров опухоли.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ больных опухолью почки, которым была выполнена лапароскопическая трансперитонеальная или ретроперитонеоскопическая резекция почки за период с 2010 по 2015 гг. В исследование включены 170 больных, получивших оперативное лечение в урологических клиниках медицинского факультета Стамбульского университета и Азербайджанского медицинского университета. Среди пациентов было 108 (63,5%) мужчин и 62 (36,5%) женщины в возрасте от 17 до 80 лет (средний возраст $56,6 \pm 0,9$ лет). Индекс массы тела больных колебался в пределах от 20 до 43 кг/м^2 (средний $27,2 \pm 0,3 \text{ кг/м}^2$). В зависимости от продолжительности заболевания больные были разделены на 5 групп - до 6 месяцев, 6-12 месяцев,

1-5 лет, более 5 лет и обнаруженные случайно (таблица 1). Следует отметить, что у 60 (35,3±3,7%) больных заболевание проходило бессимптомно и выявлено случайно при обращении к специалистам по другому поводу. Основными жалобами больных опухолью почки были боли в поясничной области, гематурия, дизурия, общая слабость, повышение температуры. У 110 больных наблюдались различные симптомы, из них у 89 больных – боли в поясничной области, у 16 – гематурия, у 8 – дизурия, у одного повышение температуры, у 4 больных наблюдалось сочетание двух симптомов.

У 93 (54,7%) больных, наряду с основной патологией, наблюдались различные сопутствующие заболевания. 61 (35,9%) больной до ЛРП перенес различные оперативные вмешательства. У 59 (34,7%) больных опухоль локализовалась в верхнем сегменте, у 46 (27,1%) - в среднем и у 65 (38,2%) - в нижнем сегменте почки (таблица 1). Регионарные (лимфогенные) метастазы обнаружены у 2 (1,2%), отдалённые метастазы - у 1 (0,6%) больного. 78 (45,9%) больным выполнена правосторонняя ЛРП, 92 (54,1%) - левосторонняя. ЛРП у 154 (90,6%) больных выполнена трансперитонеальным, у 16 (9,4%) больных – ретроперитонеальным доступами. У большинства больных ЛРП выполняли с установкой 3 портов - 115 (67,6%), 53 (31,2%) больным установлен дополнительный четвёртый порт, в 2 (1,2%) случаях установлено 5 портов.

Таблица 1. Общая характеристика больных, перенесших ЛРП

Показатели		М±m (min-max) (%)
Возраст (лет)		56,±0,9 (17-80)
Пол	М	108 (63,5%)
	Ж	62 (36,5%)
ИМТ (кг/м ²)		27,2±0,3 (20-43)
Продолжительность основного заболевания	< 6 мес.	39 (22,9±3,2%)
	6-12 мес.	47 (27,6±3,4%)
	1-5 лет	21 (12,4±2,5%)
	> 5 лет	3 (1,8±1,0%)
	Случайная находка	60 (35,3±3,7%)
Сопутствующие заболевания		93 (54,7%)
Перенесённые ранее операции		61 (35,9%)
Локализация	Верхний сегмент	59 (34,7%)
	Средний сегмент	46 (27,1%)
	Нижний сегмент	65 (38,2%)
Регионарные (лимфогенные) метастазы		2 (1,2%)
Отдалённые метастазы		1 (0,6%)
Вход	Хассон	18 (10,6%)
	Вереш	152 (89,4%)
Вид доступа	транс-	154 (90,6%)
	ретро-	16 (9,4%)
Сторона	справа	78 (45,9%)
	слева	92 (54,1%)

С целью проведения сравнительного анализа результатов ЛРП больные разделены на несколько подгрупп в зависимости от вида доступа: 1а - 154 больных, которым выполнена трансперитонеальная ЛРП, 1б - 16 больных, перенесших ретроперитонеоскопическую резекцию почки. В зависимости от размеров опухоли: группа 2а - 117 больных (менее 4 см) и 2б - 53 больных (более 4 см). У 155 больных при выполнении резекции почки наложены гемостатические швы, из них у 87 (51,5%) в качестве шовного материала использовали викрил (Vicryl, Ethicon EndoSurgery), у 68 (40,2%) больных - комбинацию викрила (Vicryl) и в-лок (V-loc, Covidien). Кроме шовного материала при ЛРП, с целью остановки паренхиматозного кровотечения, использовали аргоно-плазменный коагулятор и ряд гемостатических агентов: гемостатическая губка - спонгостан (Spongostan, Ferrosan, Denmark), рассасывающийся плетёный материал - сурджисел (Surgisiel, Ethicon, USA) и биоклей флосил (Floseal, Baxter, USA).

Статистическая обработка полученных данных проводилась по ранговому тесту Kruskal-Wallis, с использованием программы SPSS v.20.

Результаты и их обсуждение. Из 170 больных, которым выполнена ЛРП, ни в одном случае летального исхода не наблюдалось. Конверсия была у 3 (1,8±1,0%) больных. Одному из них, с расположением опухоли у ворот почки и размером 5х4 см, пришлось выполнить открытую радикальную нефрэктомия. Время проведения оперативного вмешательства колебалось в пределах от 50 до 250 минут (среднее 115,4±2,3 мин.), время инсуффляции - от 40 до 240 минут (среднее 103,8±2,2 мин.), интраоперационная кровопотеря составила от 15 до 400 мл (средняя 120,6±6,3 мл). Макропрепараты были удалены 160 (94,1%) больным через увеличенный разрез порта, 7 (4,1%) - через разрез Гибсона, 2 (1,2%) - выполнена люмботомия и одному (0,6%) - разрез Шеврона. Размеры опухоли колебались в пределах от 1 до 13 см (средний 3,85±0,12 см). У 37 (21,9%) больных при выполнении резекции почки вскрыта чашечно-лоханочная система (ЧЛС), которая ушивалась викрилом 3/0 непрерывно. 17 больным (10,1%) резекция выполнялась без пережатия почечных сосудов (нулевая ишемия), у 96 (56,8%) проведено пережатие только почечной артерии, 49 (29,0%) вены и артерии по отдельности, 7 (4,1%) больным одновременно, среднее время тепловой ишемии составило 22,01±0,83 минуты. Различные интраоперационные осложнения наблюдались у 4 (2,4%) больных, из них у 3 - повреждение сегментарной артерии, у одного - повреждения кишечника. Во всех случаях осложнение ликвидировано лапароскопически, у данных больных конверсии не наблюдалось. Всем больным во время операции были установлены дренажные трубки, время дренирования колебалось в пределах от 2 до 14 суток (среднее - 3,42±0,11 сутки). Характер опухолевого процесса у 165 (97,1%) больных был злокачественным, у

5 (2,9%) - доброкачественным. У всех больных со злокачественным процессом выявлен почечно-клеточный рак, из 5 больных с доброкачественными опухолями почки у 3 была онкоцитома, у 2 - ангиомиолипома. Распределение больных в зависимости от стадии и градации опухолевого процесса представлено в таблице 1. В послеоперационном периоде у 25 (14,7±2,7%) больных наблюдались различные осложнения. Среднее время госпитализации составило 4,11±0,16 суток (от 2 до 16 суток).

Интенсивность болей в раннем послеоперационном периоде оценивалась в баллах по шкале вербальных оценок (Verbal Rating Scale): у большинства больных (106 - 62,4±3,7%) боль была слабой (1 балл), у 64 (37,6±3,7%) - умеренной (2 балла), что позволило избежать назначения сильных наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, таблица 2 [2].

Не менее значимым критерием оценки эффективности результатов операции является качество жизни больных в послеоперационном периоде - оценку проводили по шкале послеоперационной оценки качества жизни онкологических больных - ECOG (PERFORMANCE STATUS) спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции и косметический эффект операции [7].

Косметический эффект перенесенной операции 134 (78,8±3,1%) больных оценили как «отличный», «хороший» - 32 (18,8±3,0%), «удовлетворительный» - 4 (2,4±1,2%), таблица 2.

Результаты ретроспективного анализа ЛРП в зависимости от вида доступа (подгруппы 1а и 1б) представлены в таблице 3. Оценивая полученные результаты, следует отметить, что конверсия и интраоперационные осложнения наблюдались только в подгруппе 1а (трансперитонеальная ЛРП). Статистически достоверные результаты получены по времени операции и инсуффляции, интраоперационной кровопотери и времени тепловой ишемии, которые были лучше в подгруппе 1б (ретроперитонеоскопическая резекция почки) ($p < 0,01$). Среднее количество установленных троакаров и размеры опухоли были меньше в подгруппе 1б ($p < 0,05$). Продолжительность дренирования и длительность госпитализации была меньше у больных, перенесших трансперитонеальную ЛРП. Жалоб на болевые ощущения у больных в раннем послеоперационном периоде в 1б подгруппе было меньше в сравнении с 1а подгруппой (таблица 3). Косметический эффект операции в обеих подгруппах больные оценили приблизительно одинаково, а оценка качества жизни у больных, перенесших оперативное вмешательство трансперитонеальным доступом была выше (таблица 3).

Оценка интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных результатов ЛРП в зависимости от размеров опухоли представлена в таблице 4.

Таблица 2. Интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные результаты больных, перенесших ЛРП

Конверсия		3 (1,8±1,0%)
Продолжительность операции (мин.)		115,4±2,3 (50-250)
Продолжительность инфузии (мин.)		103,8±2,2 (40-240)
Объем кровопотери (мл)		120,6±6,3 (15-400)
Продолжительность дренирования (сутки)	среднее	3,42±0,11 (2-14)
Вскрытие ЧЛС (n=169)	отсутствует	132 (78,1%)
	открыта	37 (21,9%)
Пережатие почечных сосудов (n=169)	отсутствует	17 (10,1%)
	артерия	96 (56,8%)
	артерия и вена	49 (29,0%)
	артерия и вена вместе	7 (4,1%)
Время тепловой ишемии (мин.)	22,01±0,83 (0-45)	
Интраоперационные осложнения		4 (2,4%)
Разрез через, который удалён макропрепарат	Порт	160 (94,1%)
	Гибсон	7 (4,1%)
	Люмботомия	2 (1,2%)
	Шеврон	1 (0,6%)
Количество послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo		25 (14,7±2,7%)
Продолжительность пребывания в стационаре (сутки)		4,11±0,16 (2-16)
Размеры новообразования (см)		3,85±0,12 (1-13)
Характер опухолевого процесса	доброкачественный	5 (2,9%)
	злокачественный	165 (97,1%)
Стадия опухолевого процесса (T1-T3) (n=165)		T1 – 160 (94,1%) T2 – 4 (2,4%) T3 – 1 (0,6%)
Градация опухолевого процесса (n=165) (Fuhrman grade)		1 – 26 (15,8%) 2 – 119 (72,1%) 3 – 20 (12,1%)
Интенсивность болей в раннем послеоперационном периоде (баллы) (0-2)	1	106 (62,4±3,7%)
	2	64 (37,6±3,7%)
Косметический эффект	отличный	134 (78,8±3,1%)
	хороший	32 (18,8±3,0%)
	удовлетворительный	4 (2,4±1,2%)
Оценка качества жизни больных после операции по шкале EGOС		0 – 123 (72,4%)
		1 – 46 (27,0%)
		2 – 1 (0,6%)

Таблица 3. Показатели результатов ЛРП в зависимости от вида доступа

Показатели		Вид доступа	
		1а (транс-) n=154	1б (ретро-) n=16
Конверсия		3 (1,9±1,1%)	-
Число троакаров	среднее	3,36±0,04 (3-5)	3,06±0,06 (3-4)
Продолжительность операции (мин.)		118,1±2,3 (50-250)	88,8±5,4 (55-130)
Продолжительность инсуффляции (мин.)		106,8±2,3 (40-240)	75,8±5,8 (43-120)
Объем кровопотери (мл)		125,1±6,8 (20-400)	76,6±11,8 (15-200)
Продолжительность дренирования	Среднее (сутки)	3,36±0,09 (2-8)	3,94±0,72 (2-14)
Время тепловой ишемии (мин.)		22,75±0,84 (0-45)	14,94±3,00 (0-43)
Интраоперационные осложнения		7 (4,5±1,7%)	-
Количество послеоперационных осложнений		22 (14,3±2,8%)	3 (18,8±9,8%)
Продолжительность пребывания в стационаре (сутки)		4,08±0,16 (2-16)	4,38±0,70 (2-14)
Размеры новообразования (см)		3,93±0,13(1,5-13)	3,11±0,35 (1-6,3)
Характер опухолевого процесса	доброкачественный	5 (3,2%)	-
	злокачественный	149 (96,8%)	16 (100%)
Стадия опухолевого процесса (T1-T3)	T1	144 (93,5%)	16 (100%)
	T2	4 (2,6%)	-
	T3	1 (0,6%)	-
Градация опухолевого процесса (Fuhrman grade)	1	25 (16,8%)	1 (6,3%)
	2	105 (70,5%)	14 (87,5%)
	3	19 (12,8%)	1 (6,3%)
	4	-	-
Интенсивность болей в раннем послеоперационном периоде	1	94 (61,0±3,9%)	12 (75±10,8%)
	2	60 (39,0±3,9%)	4 (25±10,8%)
Косметический эффект	отличный	121 (78,6±3,3%)	13 (81,3±9,8%)
	хороший	29 (18,8±3,2%)	3 (18,7±9,8%)
	удовлетворительный	4 (2,6±1,3%)	-
Оценка качества жизни больных после операции по шкале ECOG	0	116 (75,4%)	7 (43,8%)
	1	37 (24,0%)	9 (56,2%)
	2	1 (0,6%)	-

Таблица 4. Разделение больных с опухолями почки, перенесших лапароскопическую резекцию, на подгруппы в зависимости от размеров опухоли (<4 см; >4 см)

Показатели		Размеры опухоли	
		2а (< 4 см) n=117	2б (> 4 см) n=53
Вид доступа	транс-	106 (90,6%)	48 (90,6%)
	ретро-	11 (9,4%)	5 (9,4%)
Конверсия		2 (1,7±1,2%)	1 (1,9±1,9%)
Число троакаров	среднее	3,33±0,05 (3-5)	3,34±0,07 (3-4)
Продолжительность операции (мин.)		115,5±2,8 (50-250)	115,2±3,6 (70-190)
Продолжительность инсуффляции (мин.)		104,0±2,8 (40-240)	103,6±3,7 (55-180)
Объем кровопотери (мл)		122,3±7,9 (15-400)	116,8±10,4 (30-400)
Продолжительность дренирования	Среднее (сутки)	3,37±0,14 (2-14)	3,53±0,16 (2-7)
Вскрытие ЧЛС	отсутствует	97 (82,9%)	35 (67,3%)
	открыта	20 (17,1%)	17 (32,7%)
Пережатие почечных сосудов	отсутствует	16 (13,7%)	1 (1,9%)
	артерия	74 (63,2%)	22 (41,5%)
	артерия и вена	24 (20,5%)	25 (47,1%)
	артерия и вена вместе	3 (2,6%)	4 (7,5%)
Время тепловой ишемии (мин.)		20,98±1,05 (0-45)	24,33±1,25 (0-44)
Интраоперационные осложнения		5 (4,3±1,9%)	2 (3,8±2,6%)
Разрез через, который удалён макропрепарат	Порт	114 (97,4%)	46 (86,8%)
	Гибсон	1 (0,9%)	6 (11,3%)
	Люмботомия	1 (0,9%)	1 (1,9%)
	Шеврон	1 (0,9%)	-
Количество послеоперационных осложнений по классификации		19 (16,2±3,4%)	6 (11,3±4,4%)
Продолжительность пребывания в стационаре		4,06±0,18 (2-14)	4,21±0,33 (2-16)
Характер опухолевого процесса	доброкачественный	4 (3,4%)	1 (1,9%)
	злокачественный	113 (96,9%)	52 (98,1%)
Размеры новообразования (см)		3,11±0,07 (1-4)	5,48±0,23(4,1-13)
Стадия опухолевого процесса (T1-T3)	T1	113 (96,6%)	47 (88,7%)
	T2	-	4 (7,5%)
	T3	-	1 (1,9%)
Градация опухолевого процесса (Fuhrman grade)	1	22 (19,5%)	4 (7,7%)
	2	80 (70,8%)	39 (75,0%)
	3	11 (9,7%)	9 (17,3%)
	4	-	-
Интенсивность болей в раннем послеоперационном периоде	1	80 (68,4±4,3%)	26 (49,1±6,9%)
	2	37 (31,6±4,3%)	27 (50,9±6,9%)
Косметический эффект	отличный	107 (91,5±2,6%)	27 (50,9±6,9%)
	хороший	8 (6,8±2,3%)	24 (45,3±6,8%)
	удовлетворительный	2 (1,7±1,7%)	2 (3,8±2,6%)
Оценка качества жизни больных после операции по шкале EGOС	0	87 (74,3%)	36 (67,9%)
	1	29 (24,8%)	17 (32,1%)
	2	1 (0,9%)	-

Значения показателей вида доступа, конверсии, времени операции и инсuffляции, интраоперационной кровопотери, продолжительности дренирования и госпитализация, а также количество интраоперационных осложнений в обеих группах были приблизительно одинаковыми. Количество случаев послеоперационных осложнений в подгруппе 2а было больше, а время тепловой ишемии почки - меньше, в сравнении с подгруппой 2б. Статистически достоверные результаты получены по количеству вскрытия ЧЛС при резекции почки, градации опухолевого процесса ($p < 0,05$), стадии опухоли, разреза, через который удалён макропрепарат и косметического эффекта операции ($p < 0,01$), которые оказались значительно лучше у больных с размером опухоли менее 4 см.

Таким образом, размеры опухоли влияют на ход операции, т.е. возникают большие технические сложности, связанные со вскрытием ЧЛС и необходимостью ее ушивания, а также увеличивается время тепловой ишемии, что негативно сказывается на функциональном состоянии почки.

Заключение. Лапароскопическая резекция почки является методом выбора хирургического лечения больных с опухолями почки. Данная операция может выполняться как трансперитонеальным, так и ретроперитонеальным доступами. Большие размеры опухолевого процесса не являются противопоказанием к выполнению органосохраняющей лапароскопической операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen L, Pan X, Cui X, Zhao Q, Gao Y, Yin L, Wang L, Xu D. Selection of personalized laparoscopic partial nephrectomy based on tumor characteristics: A preliminary study in a single center. *Int J Surg.* 2015; 23 (Pt A):46-51.
2. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011; 41(6):1073-93.
3. Killock D. Surgery: Retroperitoneoscopic partial nephrectomy: practice is key. *Nat Rev Urol.* 2014;11(7):365.
4. Klatte T, Shariat SF, Remzi M Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *J Urol.* 2014 May;191(5):1209-17.
5. Lane BR, Campbell SC, Gill IS. 10-year oncologic outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol.* 2013; 190(1):44-9.
6. Schurhamer B, Littlejohn N, Eltahawy E, Davis R, Kamel M. Partial Nephrectomy in the Overweight Patient: an Overview. *Curr Urol Rep.* 2016; 17(1):2.

7. Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, Klatte T, Riggs SB, Kabbavar F, Belldegrin AS. Performance status and cytoreductive nephrectomy: redefining management in patients with poor performance. *Cancer.* 2008; 113(6):1324-31.

8. Spaliviero M., Gill I.S. Laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2007; 99: 1313-28.

SUMMARY

THE RESULTS OF LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY DEPENDING ON THE TYPE OF ACCESS AND THE TUMOUR SIZE

¹Naghiyev R., ¹Imamverdiyev S., ²Sanli O.

¹Azerbaijan Medical University, Department of Urology;
²Istanbul University, Department of Urology, Turkey

Aim - retrospective comparative analysis of results of laparoscopic partial nephrectomy (LPN) depending on the type of access and the size of the tumor.

The study included 170 patients undergoing LPN during the period from 2010 to 2015 years. Among the patients was 108 males (63.5%) and 62 women (36.5%) ranging in age from 17 to 80 years (average age 56,6±0.9 years). Depending on the type of access and the size of the tumor patients divided into 4 subgroups-154 patients who performed transperitoneal LRP, 16 patients undergoing retroperitoneal partial nephrectomy, 117 patients with tumor less than 4 cm and 53 patients with tumor more than 4 cm.

There were no fatalities in 170 patients undergoing LPN, 3 (1.8±1.0%) patients had conversion, two of which involved open partial nephrectomy and one case involved radical nephrectomy. The duration of the surgery ranged 50-250 min (115.4±2.3 min on average), while time of insufflation ranged 40-240 min (103.8±2.2 min on average). Average intraoperative blood loss constituted 120.6±6.3 ml (15-400 ml), average time of warm ischemia was 22.01±0.83 min. Different intraoperative complications were observed in 4 patients (2.4%), in the postoperative period in 25 patients (14.7±2.7%). Patients spent 2-16 days (average 4.11±0.16 days) in the hospital after surgery.

LRP can perform as transperitoneal a retroperitoneal approaches. The large size of kidney tumour, are not a contraindication for laparoscopic organ-preserving surgery and can successfully performed in experienced hands and specialized centres.

Keywords: kidney tumour, laparoscopic partial nephrectomy.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ДОСТУПА И РАЗМЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

¹Нагиев Р.Н., ¹Имамвердиев С.Б., ²Шанлы О.М.

¹Азербайджанский медицинский университет, кафедра урологии; ²Стамбульский университет, кафедра урологии, Турция

Цель исследования - ретроспективный сравнительный анализ результатов лапароскопической резекции почки в зависимости от вида доступа и размеров опухоли.

В исследование включены 170 больных, перенесших лапароскопическую резекцию почки (ЛРП) за период с 2010 по 2015 гг. Среди них 108 (63,5%) мужчин и 62 (36,5%) женщины в возрасте от 17 до 80 лет (средний возраст 56,6±0,9 лет). В зависимости от вида доступа больные были разделены на 4 группы: 1а - 154 больных, которым выполнена трансперитонеальная ЛРП и 1б - 16 больных, перенесших ретроперитонеоскопическую резекцию почки. С учетом размера опухоли больные также были разделены на 2 подгруппы: 2а - 117 больных с размером опухоли менее 4 см и 2б - 53 больных с опухолью более 4 см.

Из 170 больных, которым была выполнена ЛРП, летального исхода ни в одном случае не наблюдалось, конверсия была у 3 (1,8±1,0%) больных. Время операции колебалось в пределах от 50 до 250 минут (среднее 115,4±2,3 мин.), инсуффляции - от 40 до 240 минут (среднее 103,8±2,2 мин.), интраоперационная кровопотеря составила от 15 до 400 мл (средняя 120,6±6,3 мл), среднее время тепловой ишемии - 22,01±0,83 минуты. Различные интраоперационные осложнения наблюдались у 4 (2,4%) больных, послеоперационные - у 25 (14,7±2,7%). Среднее время госпитализации составило 4,11±0,16 суток (от 2 до 16 суток).

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что ЛРП может выполняться как трансперитонеальным, так и ретроперитонеальным доступами. Большие размеры опухолевого процесса, не являются противопоказанием к выполнению органосохраняющей лапароскопической операции.

რეზიუმე

თირკმლის ლაპაროსკოპიული რეზექციის შედეგები სიმსივნური პროცესის ზომისა და ოპერაციული მიდგომისგან დამოკიდებულებით

¹რ. ნაგიევი, ¹ს. იმამვერდიევი, ²ო. შანლი

¹აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უროლოგიის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი; ²სტამბულის უნივერსიტეტი, უროლოგიის კათედრა, თურქეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თირკმლის ლაპაროსკოპიული რეზექციის შედეგების შედარებითი რეტროსპექტიული ანალიზი სიმსივნის ზომისა და ოპერაციული მიდგომის გათვალისწინებით.

კვლევაში ჩართული იყო 17-80 წლის ასაკის (საშუალო ასაკი - 56,6±0,9 წ.) 170 პაციენტი, 108 (63,5%) მამაკაცი, 62 (36,5%) ქალი, რომლებსაც 2010-2015 წწ. ჩატარდა ლაპაროსკოპიული მკურნალობა. ოპერაციული მიდგომის გათვალისწინებით ავადმყოფები დაიყო ორ ჯგუფად: 154 ავადმყოფი, რომელთაც ჩატარდა ტრანსპერიტონეული ლაპაროსკოპია, 16 ავადმყოფს - რეტროპერიტონეოსკოპიური რეზექცია. სიმსივნის ზომის მიხედვით ავადმყოფები, ასევე, დაიყო ორ ჯგუფად: 117 ავადმყოფი 4 სმ-ზე ნაკლები და 53 ავადმყოფი 4 სმ-ზე მეტი ზომის სიმსივნით.

ოპერაციის შემდგომ არც ერთ შემთხვევაში ღეტალობა არ აღინიშნა. კონვერსია გამოვლინდა 3 (1,8±1,0%) შემთხვევაში; ოპერაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 50-250 წთ. (საშუალოდ - 115,4±2,3 წთ.), ინსუფლაციამ - 40-240 წთ. (საშუალოდ - 103,8±2,2 წთ.), სითბური იშემიის საშუალო დრო - 22,01±0,83 წუთი, ინტრაოპერაციულმა სისხლკარგვამ შეადგინა 15-400 მლ (საშუალოდ - 120,6±6,3 მლ). სხვადასხვა სახის ინტრაოპერაციული გართულება განუვითარდა 7 (4,1±1,5%) ავადმყოფს. პოსპიტალიზაციის საშუალო დრომ შეადგინა 2-16 დღე-ღამე (4,11±0,16 დღე-ღამე).

ჩატარებული კვლევის შედეგებიდან, ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ ლაპაროსკოპია შეიძლება შესრულდეს როგორც ტრანსპერიტონეული, ისე რეტროპერიტონეული მიდგომით. სიმსივნური პროცესის დიდი ზომა არ წარმოადგენს უკუჩვენებას გამოცდილი სპეციალისტების მიერ ორგანოშემნახველი ლაპაროსკოპიული ოპერაციის ჩატარებისათვის სპეციალიზებულ ცენტრებში.

УРОВНИ ВАСПИНА И УГЛЕВОДНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Златкина В.В.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Украина

В современном мире серьезной медицинской и социальной проблемой является ожирение (ОЖ), которое способствует развитию различных осложнений, затрагивающих сердечно-сосудистую, дыхательную, гепатобилиарную системы и костно-суставной аппарат [11], что снижает работоспособность и укорачивает продолжительность жизни. Показано, что прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ОЖ отмечалось у 78% мужчин и 64% женщин [7]. Продемонстрирована позитивная корреляция между гипертензией и ОЖ даже у юношей и детей и во всех этнических группах [9,18].

Именно висцеральное ОЖ центрального типа, оцениваемое по величине окружности талии и/или по отношению ОТ/ОБ, способствует развитию гипертонии, повышенному уровню инсулина в плазме, а также гипергликемии и гиперлипидемии. Избыточная масса тела и ожирение в детском и подростковом возрасте вызывают метаболические нарушения [19]. Малочисленность работ с учетом генетических, биохимических и социологических особенностей молодых людей в возрасте от 18 до 45 лет, когда закладываются основы для здоровья будущих поколений, требует дополнительных исследований.

В последние десятилетия доказаны ауто-, пара- и эндокринная функции жировой ткани, которая является местом синтеза и секреции большого количества биологически активных веществ - адипоцитокинов [1]. Недавно идентифицирован относящийся к семейству ингибиторов сериновых протеаз висцеральный адипоспецифичный серпин – васпин. Существуют данные о том, что васпин оказывает инсулин-стимулирующий эффект на жировую ткань при ОЖ. Предполагают, что индукция экспрессии мРНК васпина человека в жировой ткани коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и может быть связана с нарушениями метаболизма глюкозы [15].

Целью настоящего исследования явилось определение показателей углеводного обмена и концентрации васпина в сыворотке крови в зависимости от степени ожирения в группе молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Последние рекомендации Европейского общества гипертонии и Европейского общества

кардиологов и Приказ № 384 МОЗ Украины (2012 г.) легли в основу отбора пациентов для исследования [3,10]. Согласно возрастной периодизации, принятой ВОЗ, отобраны 60 молодых пациентов с АГ в возрасте от 18 до 45 лет. Пациенты с эндокринными нарушениями, клиническими признаками ИБС и симптоматической ГБ были исключены из исследования.

Измерения артериального давления, индекса массы тела (ИМТ), концентрации инсулина и глюкозы натощак в сыворотке крови описаны ранее [4]. Индекс НОМА использовали для определения инсулинорезистентности (ИР). Определение концентрации васпина в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием набора фирмы «Ray Biotech, Inc.» (производство Бельгия).

В зависимости от ОЖ пациенты были распределены на 3 группы. В первую группу с АГ вошли 27 пациентов без ОЖ (ИМТ < 25 кг/м²). Возраст пациентов варьировал в диапазоне 26-39 лет. Вторую группу составили 33 пациента с АГ, избыточной массой тела (ИЗМТ) и ОЖ (ИМТ ≥ 25,0 кг/м²), возраст которых варьировал в диапазоне 21-44 года. Контрольную (третью) группу составили 14 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 36 лет. Среди них было 8 (57,14%) женщин и 6 (42,86%) мужчин.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 8.0. Полученные результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение от среднего значения (M±SD).

Результаты и их обсуждение. Среди групп, отобранных для исследования, пациентов с нормальной массой тела было 28 (46,7%); с ИЗМТ - 10 (16,7%), ОЖ выявлено в 22 (36,7%) случаях. Среди всех пациентов ОЖ I степени (ст.) имели 12 (19,3%), ОЖ II ст. - 6 (9,7%) пациентов, у 4 (6,5%) больных выявлено ОЖ III ст. Среди пациентов без ОЖ количество мужчин составило 11 (40,7%), женщин - 16 (59,2%). В группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением мужчин было 18 (54,5%), женщин - 15 (45,5%). Результаты исследования пациентов молодого возраста представлены в таблице. Показатель веса проявил тенденцию к повышению в группе пациентов с АГ без ОЖ в сравнении с контрольной группой и достоверно увеличивался в группе гипертензивных пациентов с ИЗМТ. Аналогичные изменения наблюдались в показателях ИМТ у пациентов контрольной группы и пациентов группы с АГ, а также у пациентов группы с ОЖ и АГ. Индексы ИМТ

между группами с и без ОЖ также статистически достоверно отличались между собой ($p < 0,05$). Показатели ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, как показатели абдоминального ОЖ, достоверно отличались между контрольной группой и группой АГ с ОЖ; в группе пациентов с АГ без ОЖ статистически достоверных отличий по сравнению с третьей группой не обнаружено.

Величины САД статистически различались между группами обследуемых пациентов и III группой, однако отсутствовало достоверное отличие между группами гипертензивных пациентов с и без ОЖ (таблица). Достоверно отличались показатели ДАД между всеми обследованными группами пациентов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Исследование показателей углеводного обмена у молодых гипертензивных пациентов с наличием и без ОЖ показали следующие результаты: повышенный уровень глюкозы натощак в сыворотке крови пациентов с АГ до $5,72 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,001$) и увеличение показателя НОМА до $3,94 \pm 0,58$ ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых лиц, что свидетельствует о повышении инсулинорезистентности (ИР) и развитии гиперинсулинемии. Для гипертензивных пациентов с ОЖ продемонстрированы следующие изменения: уровень глюкозы составил $6,4 \pm 0,45$ ммоль/л, инсулина - $21,0 \pm 4,6$ мкМЕ/мл и НОМА - $5,97 \pm 1,81$, что статистически достоверно отличалось

от уровня показателей у практически здоровых лиц ($5,02 \pm 0,13$ ммоль/л; $9,32 \pm 2,1$ мкМЕ/мл и $2,08 \pm 0,47$, соответственно; $p < 0,001$).

Следует отметить, что появление ОЖ у гипертензивных пациентов приводит к статистически значимым изменениям всех показателей углеводного обмена между группами пациентов с АГ, имеющих нормальную и избыточную массу тела (таблица).

Концентрация васпина в сыворотке крови повышалась в исследуемых группах пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой. В группе АГ без ОЖ и в группе гипертензивных пациентов с ОЖ концентрации васпина составили $250,1 \pm 30,2$ и $422 \pm 30,5$ пг/мл, соответственно. Наличие ОЖ сказалось также на достоверном повышении уровня васпина в группе пациентов с сочетанной патологией АГ+ОЖ по сравнению с группой пациентов АГ без ОЖ ($p > 0,05$) при статистически значимых различиях уровней адипоцитокина между группой пациентов АГ+ОЖ и контрольной группой - $190,0 \pm 36,2$ пг/мл; $p < 0,001$.

Из таблицы явствует, что у молодых пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц достоверно повысились следующие показатели: САД – на 15,3% ($p < 0,001$), ДАД – на 9 % ($p < 0,05$); НОМА – почти на 47,2%, концентрация васпина – на 24% ($p < 0,05$).

Таблица. Антропометрические и биохимические данные пациентов по группам в зависимости от ожирения и АГ

Показатель	Группа (количество)			Статистический показатель		
	АГ без ожирения I группа (n=27)	АГ с ожирением II группа n=33)	Контрольная группа (n=14)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Рост, м	1,72 ± 0,09	1,71 ± 0,09	1,71 ± 0,12	0,121	0,091	0,382
Вес, кг	78,0 ± 8,1	96,7 ± 9,5	70,1 ± 6,7	0,09	0,07	0,001
ИМТ, кг/м ²	25,5 ± 1,4	33,1 ± 3,1	24,0 ± 2,4	0,05	0,087	0,001
ОТ, см	77,2 ± 8,6	107,0 ± 9,7	73,4 ± 10,1	0,144	0,167	0,001
ОБ, см	101,4 ± 9,2	116,12 ± 11,9	95,0 ± 6,5	0,311	0,233	0,001
ОТ/ОБ	0,76 ± 0,02	0,92 ± 0,09	0,77 ± 0,05	0,076	0,789	0,05
САД, мм рт.ст.	150,0 ± 5,6	161,1 ± 7,4	127,1 ± 2,2	0,070	0,001	0,001
ДАД, мм рт.ст.	88,0 ± 3,4	97,2 ± 4,4	80,1 ± 0,98	0,110	0,05	0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,72 ± 0,19	6,4 ± 0,45	5,02 ± 0,13	0,242	0,081	0,05
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	15,1 ± 3,2	21,0 ± 4,6	9,32 ± 2,1	0,05	0,184	0,001
НОМА-IR	3,94 ± 0,58	5,97 ± 1,81	2,08 ± 0,47	0,267	0,05	0,001
Концентрация васпина, пг/мл	250,1 ± 30,2	422 ± 30,5	190,0 ± 36,2	0,05	0,05	0,001

ОТ - объем талии; ОБ - объем бедер; САД - систолическое артериальное давление;
ДАД - диастолическое артериальное давление

В группе гипертензивных пациентов с ОЖ в сравнении со здоровыми лицами достоверно изменился ИМТ - на 27,5%, окружность талии (ОТ) – на 31,5%, САД и ДАД – на 21,1% и 17,6%, соответственно ($p < 0,05$), НОМА увеличился в 2,8 раз, концентрация васпина – в 2,2 раза ($p < 0,001$).

Сравнение гипертензивных пациентов с различной массой тела показало, что наличие ОЖ усугубляет метаболические изменения: ИМТ увеличился на 20% ($p < 0,05$), уровень инсулина – на 27% ($p < 0,05$), НОМА – в 1,5 раза ($p < 0,001$), концентрация васпина – в 1,7 раза ($p < 0,001$). Прямые корреляционные связи обнаружены при сравнении ИМТ ($r = 0,33$; $p < 0,05$) и НОМА ($r = 0,41$; $p < 0,01$) с уровнями васпина только в группе пациентов с сочетанной патологией (АГ и ОЖ). В группе молодых пациентов с нормальной массой тела значимых корреляций между уровнями васпина и концентрацией показателей углеводного обмена не обнаружено. Основным фактором риска ИР является величина висцерального жира, изменения которого могут отразиться на уровне васпина в сыворотке крови пациентов.

Таким образом, наряду с прогрессированием ожирения и артериальной гипертензии у молодых пациентов наблюдается увеличение концентрации провоспалительного адипокина васпина в крови. Возможно, при ожирении происходит активация воспалительных процессов, что, по всей вероятности, вызывает усиление синтеза и экскрецию из жировой ткани указанного адипокина. ОЖ рассматривается как хронический системный воспалительный процесс и как один из главных триггеров АГ. Зависимость между ОЖ и АГ подтверждена в Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study), продемонстрировавшее, что при увеличении массы тела значительно возрастает распространенность АГ в различных возрастных группах населения, независимо от пола [16]. По современным представлениям адипозная ткань является одним из важнейших источников провоспалительных цитокинов. Кроме того, адипоцитокينات адипозной ткани участвуют в развитии ИР [14]. Адипокины могут влиять на тирозинкиназную активность рецептора инсулина, что усиливает протеиновый киназный каскад. Из недавно идентифицированных метаболитов адипозной ткани васпину отводят роль адипокина, влияющего на сердечно-сосудистую систему. Изменение содержания и синтеза адипокинов жировой тканью может ингибировать действие инсулина на рецепторном и внутриклеточном уровнях [2,12].

В данном исследовании продемонстрировано, что в группе молодых лиц в возрасте 18-45 лет в случае наличия АГ наблюдается повышение уровня васпина в сыворотке крови. Присутствие ОЖ, сопровождается нарастанием ИР, хроническим воспалением и воз-

можным последующим повышением риска развития сосудистых осложнений.

Некоторые авторы [12] показали, что васпин обладает инсулин-стимулирующим эффектом, направленным именно на жировую ткань при ожирении. Следует предполагать, что увеличение продукции васпина висцеральной жировой тканью является компенсаторной реакцией организма в условиях нарастания системного воспаления. Полученные в результате проведенного исследования данные подтверждаются исследованиями Doaa M. Abdel-lateif и Shereen S. El-Shaer, которые продемонстрировали существенное снижение в сыворотке крови уровня васпина при уменьшении окружности талии в группе пациентов, что свидетельствует о снижении накопления висцерального жира [8]. Barzegari A., Amouzad Mahdirejei H. также связывают васпин, синтезируемый жировой тканью, с ИР. В своей работе [5] они подтвердили снижение концентрации васпина в сыворотке на фоне физической нагрузки у здоровых молодых мужчин. Хотя существуют противоположные результаты, опровергающие полученные нами данные [6].

Предполагаем, что активация воспалительных процессов при ожирении лежит в основе патогенеза АГ, возникающего хотя бы частично за счет воспаления сосудистой стенки и развития эндотелиальной дисфункции [17]. В наших исследованиях показано, что в группе пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с АГ достоверно изменяются концентрации васпина параллельно без статистических различий в концентрациях глюкозы и инсулина в сравнении с группой здоровых лиц. Увеличение концентрации васпина в крови наблюдается и у пациентов с АГ, имеющих нормальную массу тела. Прогрессирование ожирения и АГ сопровождается нарастанием инсулинорезистентности и дальнейшим ростом концентрации васпина в сыворотке крови молодых пациентов.

Задачей любой антигипертензивной терапии является не только достижение целевых уровней АД, но и коррекция сопутствующих метаболических расстройств. Модификация образа жизни остается обязательной и одной из главных составляющих лечения при ОЖ+АГ, как и в случае нарушений углеводного обмена (нарушения гликемии натощак и толерантности к глюкозе) [2].

В группе молодых пациентов, быстро и эффективно поддающихся снижению массы тела, уровни васпина в крови можно воспринимать в качестве показателя, который отражает не только уменьшение висцеральной жировой ткани, но и коррекцию метаболических нарушений при АГ+ОЖ (в том числе и углеводный обмен). Вышеизложенное позволяет более раннее прогнозирование течения АГ и возможных метаболических осложнений.

Выводы.

1. Концентрация васпина в сыворотке крови коррелирует со степенью ожирения и достоверно увеличивается при сочетанных АГ и ОЖ у пациентов молодого возраста.
2. Обнаружена тесная корреляция в исследуемых группах пациентов с АГ и ОЖ между уровнем васпина и основными показателями углеводного обмена.
3. Полученные результаты исследования позволяют использовать показатель васпина как маркер более раннего прогнозирования возможных метаболических осложнений (особенно углеводной составляющей метаболизма) у пациентов в возрасте 18-45 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008; 3: 430–435.
2. Данилова Л.И., Радюк Д.В. Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа у лиц молодого возраста на основании комплексной оценки параметров инсулинорезистентности. *Мед. новости.* 2005; 1: 55-59.
3. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
4. Школьник В.В., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Взаимоотношение грелина и ФНО- α у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. *Запорожский медицинский журнал* 2012; 2: 78-84.
5. Barzegari A., Amouzad Mahdirejei H. Effects of 8 weeks resistance training on plasma vaspin and lipid profile levels in adult men with type 2 diabetes. *Caspian J. Intern. Med.* 2014; 5(2): 103-108.
6. Bashiri J., Rahbaran A., Gholami F., et al. The effect of acute exercise on serum vaspin level and its relation to insulin sensitivity in overweight elderly men. *Zahedan J. Res. Med. Sci.* 2014; 16(8): 16-19.
7. Cho E., Manson J.E., Stampfer M.J. et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care* 2002; 25: 1142-1148.
8. Doaa M. Abdel-lateif, Shereen S. El-Shaer Association between changes in serum vaspin concentrations and changes of anthropometric and metabolic variables in obese subjects after weight reduction. *Journal of American Science* 2012; 8(4): 606-611.
9. Droyvold W.B., Midthjell K., Nilsen T.I., Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2005; 29: 650–655.
10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31(7): 1281–1357.
11. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H. Excess death associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293(15): 1861-1867.
12. Goossens G.H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & Behavior* 2008; 94(2): 206-218.
13. Grinspoon S., Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 48-53.
14. Hajer G.R., Haeften T.W. van, Visseren F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal* 2008; 29: 959–2971.
15. Kloting N., Berndt J., Kralisch S. et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 339(1): 430-436.
16. Ingelsson E., Pencina M. J., Tofler G. H. et al. Multi-marker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2007; 116: 984–992.
17. Schmidt M.I., Saad M.J.A., Duncan B.B. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms.* 2005; 2(3): 307-312.
18. Timpson N.J., Harbord R., Davey S.G. et al. Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk? Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype. *Hypertension* 2009; 54: 84–90.
19. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health: Obesity and overweight 2004. Available from: http://www.who.int/diet_physicalactivity/publications/facts/obesity/en/Accesssed.

SUMMARY

VASPIN LEVELS AND CARBOHYDRATE STATUS IN YOUNG PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY

Zlatkina V. V.

Kharkiv National Medical University, Department of Clinical Pharmacy, Ukraine

The current pace of growth in body weight and complications in children and patients of the young age is a serious problem. The aim of the work was to determine the vaspin concentration depending on the presence of obesity in patients of the young age with arterial hypertension and the study of its relationship with carbohydrate metabolism. The progression of obesity and hypertension is accompanied by increase of insulin resistance. The increase in the blood concentration of vaspin is observed in patients with hypertension and normal body weight. Increased vaspin concentration occurs before the detected change in insulin levels in blood. This allows an earlier prognosis of hypertension and possible metabolic complications.

Keywords: vaspin concentration, body weight, hypertension, metabolic complications.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ ВАСПИНА И УГЛЕВОДНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Златкина В.В.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Украина

Избыточная масса и ожирение (ОЖ) в детском и подростковом возрасте вызывают метаболические нарушения.

Целью исследования явилось определение концентрации васпина в зависимости от степени ожирения (ОЖ) в группе молодых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и установление ее взаимосвязи с показателями углеводного обмена.

В зависимости от степени ОЖ пациенты были распределены на 3 группы: I группа – 27 пациентов с АГ без ОЖ (ИМТ < 25 кг/м²) в возрасте 26-39 лет; II группа – 33 пациента с АГ, избыточной массой тела (ИЗМТ) и ОЖ (ИМТ ≥ 25,0 кг/м²) в возрасте 21-44 года. Контрольную (III) группу составили 14 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 36 лет. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 8.0.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что прогрессирование ожирения и АГ сопровождается нарастанием инсулинорезистентности. Увеличение концентрации васпина в крови наблюдается у пациентов с АГ даже в случае с нормальной массой тела. Повышение концентрации васпина происходит раньше, чем обнаруживаются изменения уровней инсулина в крови, что дает возможность более раннего прогнозирования течения АГ и возможных метаболических осложнений.

რეზიუმე

ვასპინის დონე და ნახშირწყლების სტატუსი არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებული ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში ჭარბი წონის ფონზე

ვ. ზლატკინა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კლინიკური ფარმაკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

სხეულის წონის მატების ტემპი და აღნიშნულის შედეგად განვითარებული გართულებები ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დღესაც აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს და მოითხოვს სერიოზულ მიდგომას. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვასპინის კონცენტრაციის განსაზღვრა არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულ ჭარბწონიან ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში, ნახშირწყლების ცვლის მაჩვენებლების გათვალისწინებით.

პაციენტები ჭარბი წონის ხარისხის გათვალისწინებით დაიყო 3 ჯგუფად: I ჯგუფი – 26-39 წლის 27 პაციენტი არტერიული ჰიპერტენზიით და ნორმალური წონით; II ჯგუფი – 21-44 წლის 33 პაციენტი არტერიული ჰიპერტენზიით და ჭარბი წონით; III (საკონტროლო) ჯგუფი – 18-36 წლის 14 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დამუშავებულია Statistica ვერსია 8.0 მეშვეობით.

კვლევის შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ ჭარბი წონის პროგრესირებას და არტერიულ ჰიპერტენზიას თან ახლავს ინსულინრეზისტენტობის ზრდა. სისხლში ვასპინის კონცენტრაციის მატება აღინიშნება პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით ნორმალური წონის შენთხვევაშიც. ვასპინის კონცენტრაციის მატება წინ უსწრებს სისხლში ინსულინის დონის ცვლილებას, რაც იძლევა არტერიული ჰიპერტენზიის მიმდინარეობის და შესაძლო მეტაბოლური გართულებების ადრეული პროგნოზირების საშუალებას.

PATTERNS OF SENSITIZATION BY FOOD AND INHALANT COMPONENTS IN GEORGIAN PATIENTS

Lomidze N., Gotua M.

Center of Allergy and Immunology; Tbilisi State Medical University, Georgia

Molecular-based allergy (MA) diagnostics is a novel approach used to map the allergen sensitization of a patient at a molecular level, using purified natural or recombinant allergenic molecules (allergen components) instead of allergen extracts. Singleplex and multiplex measurement platforms are available for MA diagnostics. The Immuno-Solid phase Allergen Chip (ISAC) is the most comprehensive platform currently available, which involves a biochip technology to measure sIgE antibodies against more than one hundred allergenic molecules in a single assay [1,3,5,7,9,10]. Food allergic reactions can range in severity from mild to severe and life threatening. Accurate diagnosis of food allergy is necessary not only to provide appropriate and potentially life-saving preventive measures but also to prevent unwarranted dietary restrictions. The diagnosis of food allergy has traditionally been based on clinical history and food specific IgE (sIgE) testing, including skin prick testing (SPT), serum tests, or both. These tests tend to be extremely sensitive, but positive test results to foods that are tolerated are common. Recently, a number of studies have demonstrated that CRD may improve the specificity of allergy testing to a variety of foods including peanut, milk, and egg [2,4,6,8].

High levels of milk and egg white IgE may predict the likelihood of sensitivity, but may not be solely predictive of reactions to cooked food or allergy duration.

CRD test results give more of the information necessary to evaluate patient's potential risk of systemic reaction, manage dietary modifications and medication, and improve patient's quality of life.

The aim of our study was to: 1) investigate sensitization patterns to food and inhalant allergen components in different age groups of Georgian allergic patients. 2) Evaluate patient's potential risk of systemic reaction and manage dietary modifications. 3) Study the correlation of food and inhalant components with clinical manifestations of allergic disease in different age groups.

Material and methods. The study population comprised 81 allergic patients, 26 adults (mean age 36.2±10.9) and 55 children (mean age 6.1±4.58) with different clinical manifestations referred to our clinic for food allergy evaluation as a cause of their allergic disease. Diagnosis was based on patient's history, clinical symptoms and laboratory investigations (skin prick tests, total IgE, specific IgE measurements, FeNO, spirometry and etc). Allergic patient's sera samples were tested by a microarray tech-

nology (ImmunoCap ISAC, Thermo Fisher Scientific, ImmunoDiagnostics, Uppsala, Sweden) and specific IgE levels against 112 different allergen components were detected.

Results and their discussion. Polysensitization was seen in 84.6% of subjects. Among investigated mainly species-specific food components IgE reactivity to nGal d 1, nGal d 2 and nBos d 8 was more prevalent correspondingly 11.3%, 10.1%, and 10.1% (Fig. 1).

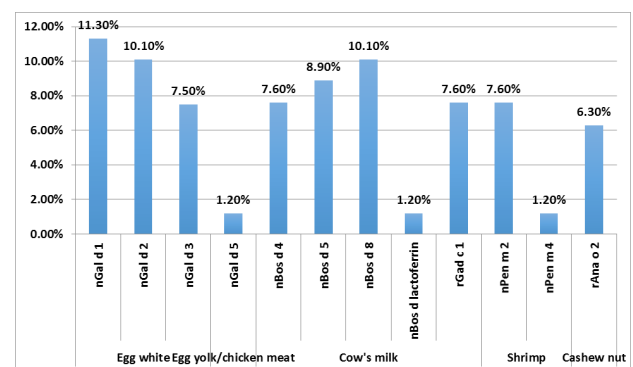


Fig. 1. Mainly Species-specific Food Components

All other food components comprised – 1.2% (Brazil nut – rBer 1, hazelnut – nCor a 9, walnut – rJug n 1, nJug r 2, sesame seed – nSes 1 1, peanut – rAra h 1, rAra h 2, rAra h 3, nAra h 6, soybean – nGly m 5, nGly m 6, buckwheat nFag e 2, wheat rTri a 19.0101, kiwi-nAct d 1, nAct d 5).

Concerning pollens, specific IgE antibodies against following aeroallergen components were detected more frequently: 1) grass pollen – Cyn d 1 (35.4%), rPhl p 1 (35.4%) and nPhl p 4 (34.1%), 2) tree pollen – nCup a 1 (26.5%); 3) weed pollen – nAmb a 1 (21.5%). Main allergen component from the mold group was rAlt a 1 (10.1%) and animal group was rFel d 1 (12.6%). Among house dust allergen components sIgE to rDer f 2, nDer p 1 and rDer p 2 showed higher positive rates.

PR-10 reactivity was detected in 56 patients (45%), Profilin reactivity in 53 (43%), and LTP in 36 (29%) (Fig. 2).

IgE reactivity to milk and egg components were more prevalent among the food allergen components and these patients were divided into three age groups: Group A: infants < 2 yrs old (total n-3), group B: preschool children aged 2-5 yrs old (total n- 9); Group C – 6-18 yrs old (total n-2); No positive specific IgE to milk and egg components were observed in adults 18 yrs old and over.

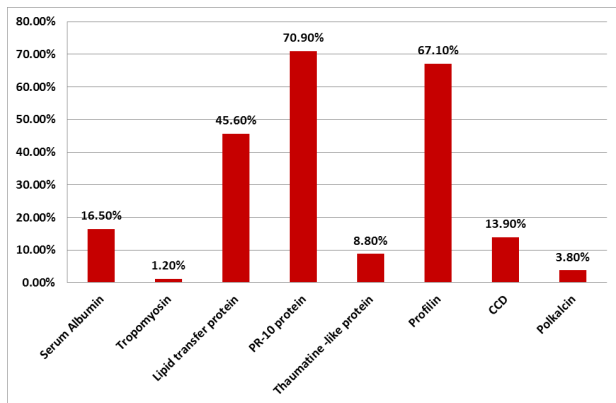


Fig. 2. ImmunoCAP ISAC allergen components

Our study revealed that 92.8% of milk and egg allergic patients were sensitized to other food and inhalant allergens, 71.42% of which had atopic dermatitis, 14.28% - atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma, 7.14% - atopic dermatitis and allergic rhinitis, 7.14% - urticaria.

In children < 2 years old age group, atopic dermatitis was the only clinical manifestation of allergic disease caused mainly by food sensitization. In preschool children of 2-5 yrs old age group AD was still predominant (77.8%) sensitization to inhalant allergens were increasing manifested by upper respiratory symptoms (allergic rhinitis) and comprised 11.1%. Urticaria encountered in 7.14%.

All the patients of 6-18 yrs age group had skin and respiratory manifestations together: AD, allergic rhinitis and bronchial asthma. These data are well reflecting atopic march in children.

6.3% of milk allergic patients were sensitized to nBos d 6 (cow's milk/meat components) and 1.2% to Livetin (Egg yolk/chicken meat component).

IgE reactivity to nBos d 8 and Gal d 1 were more prevalent among milk and egg components. nBos d 8 and Gal d 1 are resistant to heat denaturation, there is high risk of reaction to all forms of milk and egg (both raw and cooked) and patient unlikely to "outgrow" milk and egg allergy with high levels of specific IgE to casein and ovomucoid [3]. Children with severe allergic reaction must be checked attentively every six month and their dietary modifications and quality of life should be regularly assessed. In case of occasional contact with food product individual action plan against anaphylaxis should be followed, including using of epinephrine auto injector. The patients with high sensitization to Gal d1 and their parents should be warned to visit allergist before vaccination.

Conclusion: Our study revealed that most prevalent food components in Georgian investigated population were Gal d 1 (11.3%), Gal d 2 (10.1%) and Bos d 8 (10.1%). Sensitization to Bos d 8 and Gal d 1 are predictors of allergy persistence in later life and association with systemic reactions.

Most prevalent inhalant components in study population from grass pollen group were Cyn d 1 (35.4%), rPhl p1 (35.4%) and nPhl p 4 (34.1%), from tree pollen components - nCup a 1 (26.5%), nAmb a 1 (21.5%) - from weed pollen components. Main allergen component from the mold group was rAlt a 1 (10.1%) and from animal group was rFel d1 (12.6%). Among house dust mite allergen components sIgE to rDer f 2, nDer p 1 and rDer p 2 were more prevalent.

PR-10 reactivity was detected in 45%, Profilin - 43%, and LTP - 29%.

CRD food and inhalant pattern changes associated with age of children were correlating with the development of atopic march in Georgian population.

Study confirmed that ImmunoCAP Component test results are giving the broad spectrum of patient's individual allergic profile to evaluate patient's potential risk of systemic reaction, manage dietary modifications and medication, address parental anxiety with clear answers and improve patient's quality of life.

REFERENCES

1. Aalberse RC, Aalberse JA. Molecular Allergen-specific IgE Assays as a Complement to Allergen Extract-Based Sensitization Assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3(6):863.
2. Barocci F, De Amici M, Marseglia GL. Molecular evolution in food allergy diagnosis. *Minerva Pediatr.* 2015; 6.
3. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 454-461.
4. Jacob D, Kattan and Julie Wang. Allergen Component Testing for Food Allergy: Ready for Prime Time? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(1): 58-63.
5. Lizaso MT, Garcia BE, Tabar AI, Lasa E, Echechipia S, Alvarez MJ, Anda M, Gomez B. Comparison of conventional and component-resolved diagnostics by two different methods (Advia-Centaur/Microarray-ISAC) in pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107: 35-41.
6. Schussler E, Kattan J. Allergen Component Testing in the Diagnosis of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15(9):55.
7. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:843-849.
8. Tuano KS, Davis CM. Utility of Component-Resolved Diagnostics in Food Allergy *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15(6):32.
9. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(1):110-7.
10. Walter Canonica et al. WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 2013; 6:17.

SUMMARY

PATTERNS OF SENSITIZATION BY FOOD AND INHALANT COMPONENTS IN GEORGIAN PATIENTS

Lomidze N., Gotua M.

Center of Allergy and Immunology; Tbilisi State Medical University, Georgia

Molecular-based allergy (MA) diagnostics is a novel approach used to map the allergen sensitization of a patient at a molecular level, using purified natural or recombinant allergen components instead of allergen extracts. The aim of our study was to: 1) investigate sensitization patterns to food and inhalant allergen components in different age groups of Georgian allergic patients 2) evaluate patient's potential risk of systemic reaction and manage dietary modifications. 3) Study food and inhalant components in different age groups in correlation with clinical manifestations of allergic disease. Allergic patient's sera samples were tested by ImmunoCap ISAC and specific IgE levels against 112 different allergen components were detected. The study population was comprising 81 allergic patients, included 26 adults (mean age 36.2±10.9) and 55 children (mean age 6.1±4.58). Results revealed that nGal d 1 (11.3%), nGal d 2 (10.1%) and nBos d 8 (10.1%) were more prevalent among food components. Cyn d 1 (35.4%), nCup a 1 (26.5%), n Amb a 1 (21.5%), rAlt a 1 (10.1%), rFel d1 (12.6%), rDer f 2 (26.50%), nDer p 2 (24%) were more prevalent among inhalant components. PR-10 reactivity was detected in 45%, Profilin - 43% and LTP - 29%. CRD food and inhalant pattern changes associated with age of children were correlating with the development of atopic march in Georgian population. Sensitization to most prevalent food components (Bos d 8 and Gal d 1) are predictors of allergy persistence in later life, in case of emergency individual action plan against anaphylaxis should be fulfilled.

Keywords: food allergy, CRD, atopic dermatitis.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПИЩЕВЫМ И ИНГАЛЯЦИОННЫМ КОМПОНЕНТАМ У ПАЦИЕНТОВ В ГРУЗИИ

Ломидзе Н.Н., Готуа М.А.

Центр аллергии и иммунологии; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Молекулярная диагностика представляет собой новый подход в аллергологии, используемый для определения аллергической сенсibilизации пациента на молекуляр-

ном уровне с использованием очищенных компонентов натурального или рекомбинантного аллергена вместо аллергических экстрактов.

Целью данного исследования явилось: 1) определение особенностей сенсibilизации к пищевым и ингаляционным компонентам в разных возрастных группах аллергических пациентов Грузии; 2) оценка потенциального риска системных реакций и управление диетическими изменениями; 3) исследование пищевых и ингаляционных компонентов в разных возрастных группах в корреляции с клиническими проявлениями аллергических заболеваний.

Сыворотка 81 аллергического пациента, в том числе 26 взрослых (средний возраст 36,2±10,9) и 55 детей (средний возраст 6,1±4,58) исследованы ImmunoCAP ISAC и определены специфические уровни IgE к 112 различным аллергенным компонентам. Среди исследованных превышали специфические IgE антитела против следующих пищевых компонентов: Gal d 1 (11,3%), n Gal d2 (10,1%) и Bos D 8 (10,1%), а среди ингаляционных компонентов - Cyn d 1 (35,4%), nCup a 1 (26,5%), n Amb a 1 (21,5%), rAlt a 1 (10,1%), rFel d1 (12,6%), rDer f 2 (26,50%), nDer p 2 (24%). PR-10 реактивность обнаружена в 45%, профилинов - 43%, а LTP - 29%. Особенности динамики пищевых и ингаляционных компонентов, ассоциированных с возрастом детей, коррелируют с развитием атопического марша. Сенсibilизация к Bos D 8 и Gal d 1 является прогностическим фактором дальнейшего персистирования. В чрезвычайной ситуации должен выполняться полный план индивидуального действия против анафилаксии.

რეზიუმე

კვებითი და საინჰალაციო კომპონენტების სენსიბილიზაციის თავისებურებები საქართველოს პაციენტებში

ნ. ლომიძე, მ. გოთუა

ალერგიისა და იმუნოლოგიის ცენტრი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

მოლეკულური დიაგნოსტიკა ალერგოლოგიაში წარმოადგენს ახალ მიმართულებას, რომელიც სწავლობს ალერგენის მიმართ სენსიბილიზაციის თავისებურებებს მოლეკულურ დონეზე, ნატურალური ან რეკომბინანტული კომპონენტების გამოყენებით, ნაცვლად ალერგენების ექსტრაქტებისა. კვლევის მიზანი იყო: 1) საქართველოს ალერგიული პაციენტების სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში საკვები ალერგენების კომპონენტების მიმართ სენსიბილიზაციის თავისებურებების შესწავლა; 2) პაციენტის სისტემური რეაქციის განვითარების

პოტენციური რისკის შეფასება და დიეტის ცვლილებების მართვა; 3) საკვები და საინჰალაციო ალერგენების კომპონენტების შესწავლა ალერგიული დაავადებების კლინიკურ გამოვლინებებთან კორელაციაში. ალერგიული პაციენტების სისხლის შრატში სპეციფიკური IgE 112 ალერგენის კომპონენტის მიმართ იქნა განსაზღვრული ImmunoCap ISAC-ის საშუალებით. საკვლევი პოპულაცია შედგებოდა 81 ალერგიული პაციენტისგან, მათ შორის 26 მოზრდილის (საშუალო ასაკი 36.2 ± 10.9) და 55 ბავშვისგან (საშუალო ასაკი 6.1 ± 4.58). შესწავლილი პოპულაციიდან ძირითადად შემდეგი საკვები კომპონენტები იყო გავრცელებული: Gal D1 (11.3%),

Gal D2 (10.1%), Bos d 8 (10.1%), ხოლო საინჰალაციო კომპონენტებიდან - Cyn d 1 (35.4%), nCup a 1 (26.5%), n Amb a 1 (21.5%), rAlt a 1 (10.1%), rFel d1 (12.6%), rDer f 2 (26.50%), nDer p 2 (24%). PR-10 რეაქტიულობა აღინიშნებოდა გამოკვლეულთა 45%-ში, პროფილინი - 43% და LTP - 29%-ში. ბავშვთა ასაკთან ასოცირებული საკვებისა და საინჰალაციო კომპონენტების თავისებურებების დინამიკა კორელირებდა ატოპური მარშის განვითარებასთან. სენსიბილიზაცია Bos d8 და Gal d1-ის მიმართ არის ალერგიის პერსისტირების პრედიქტორი. გადაუდებელ შემთხვევაში ანაფილაქსიის წინააღმდეგ აუვილებელია დაისახოს ინდივიდუალური სამოქმედო გეგმა.

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Железнякова Н.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В свете современных представлений, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) рассматривается как системная патология, которая не ограничивается вовлечением в патологический процесс сугубо респираторного тракта, и именно системное воспаление приводит к формированию осложнений и поражению других жизненно важных органов и систем [6].

Согласно последней редакции Глобальной инициативы по ХОЗЛ (GOLD, 2016), ХОЗЛ определяется как «заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. Заболевание, которое можно предотвратить и лечить. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОЗЛ» [6], т.е. неотъемлемым признаком ХОЗЛ является постоянное прогрессирование патологического процесса, что неизменно приводит к необратимому ухудшению легочной функции, а наличие коморбидного состояния может негативно влиять на течение ХОЗЛ и усугублять патологические изменения у больных.

Многие факторы риска ХОЗЛ, которые являются факторами риска и для развития других заболеваний внутренних органов, а также наличие системных вос-

палительных изменений могут служить предрасполагающими факторами манифестации и прогрессирования сопутствующей патологии. Именно данным обстоятельством обусловлен тот факт, что при ХОЗЛ достаточно часто наблюдаются коморбидные состояния, которые могут оказывать негативное влияние на течение заболевания [6].

Довольно частым «патологическим тандемом» среди заболеваний внутренних органов выступает сочетание хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита (ХП) [2]. Данное коморбидное состояние является не только закономерным следствием значительной распространенности обеих нозологических единиц, но и результатом наличия ряда общих факторов риска, этиопатогенетических звеньев и конечных точек. Среди провоцирующих моментов в инициации обоих заболеваний доказана значительная роль курения, чрезмерного употребления алкоголя, бактериальных и вирусных инфекций, воздействия ряда токсичных веществ и факторов внешней среды [3,6].

Несмотря на тот факт, что в определении ХОЗЛ основной акцент делается на бронхолегочные проявления, в последние годы все большее внимание научной общественности привлекают экстрапульмональные манифестации ХОЗЛ, такие как дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистые нарушения, снижение массы тела, остеопороз, анемия и другие [6].

Особой проблемой в контексте данной коморбидности выступает остеопороз, который может развиваться как у пациентов с ХОЗЛ, так и у больных ХП. При ХОЗЛ основными пусковыми механизмами развития остеопенического синдрома выступают системное воспаление, гипоксические и метаболические нарушения, прием глюкокортикоидных препаратов [4,5]. Основным триггерным фактором девиаций минеральной плотности кости и последующего прогрессирования остеопороза при хроническом панкреатите, безусловно является экскреторная недостаточность поджелудочной железы с закономерным развитием синдрома мальабсорбции [1,7]. Таким образом, в условиях коморбидности ХОЗЛ и ХП проблема остеопороза приобретает особое значение, так как обе нозологии характеризуются постепенным прогрессирующим снижением минеральной плотности костной ткани, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования - определение механизмов реализации остеопенического синдрома у пациентов с коморбидным течением хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита.

Материал и методы. Обследовано 98 больных ХОЗЛ спирометрический класс GOLD II, 47 из них имели изолированное течение заболевания (группа сравнения) и 51 - сочетание ХОЗЛ и хронического панкреатита (основная группа). Обе группы были идентичны по возрасту ($49,2 \pm 6,1$ и $47,9 \pm 5,8$ лет соответственно), полу (преобладали мужчины - 45 (62,5%) и 48 (63,2%) соответственно) и длительности анамнеза ХОЗЛ, который в среднем составил: в основной группе $13,6 \pm 4,2$ лет и в группе сравнения $12,3 \pm 4,5$ лет. Контрольную группу представили 20 практически здоровых лиц, рандомизированных по полу и возрасту.

Оценку экскреторной функции поджелудочной железы проводили путем определения эластазы-1 в кале. При этом применяли тест-набор ELISA («ScheVo Biotech AG», Германия), базирующийся на использовании моноклональных антител, которые отвечают за человеческую панкреатическую эластазу-1. Оценка результатов проводилась согласно протоколам, при этом была зарегистрирована легкая (18 больных - 35,3%) или средняя (33 пациента - 64,7%) степень тяжести экскреторной недостаточности органа. Пациенты с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) к исследованию не привлекались.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) пяточной кости определяли методом ультразвуковой компьютерной денситометрии с использованием аппарата Achilles express (Lunar, США). Проанализированы следующие показатели: индекс жесткости минеральной плотности кости пациента в процентах от среднего зна-

чения для 20-35-летних «взрослых молодых» - ИЖМП_{вм} («Young Adult»), индекс жесткости минеральной плотности кости пациента в процентах от среднего значения в популяции соответствующего пола и возраста - ИЖМП_{вп} («Age matched»), индекс прочности кости - ИП (Stiffness index), T-score - соотношение количества минеральной костной массы у обследуемого пациента по сравнению со среднестатистическим пиком данного показателя в норме, Z-score - соотношение количества минеральной костной массы у обследуемого пациента по сравнению со среднестатистическим нормальным показателем в аналогичной возрастной группе.

При оценке результатов использовали критерии ВОЗ: нормальная МПКТ, отличающаяся не более чем на одно стандартное отклонение (SD) от среднего показателя - T-score выше (-1) SD; остеопения - T-score от (-1) до (-2,5) SD; остеопороз - T-score снижен более (-2,5) SD.

Концентрации цитокинов в крови - интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов «Протеиновый контур» (СПб, Россия). Исследование проводилось на иммуноферментном анализаторе PR 1200 Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция) в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя.

Статистическую обработку проводили с помощью программ Microsoft Excel и «Statistica 6.0». При проведении статистического анализа вычисляли средние значения (M), стандартное отклонение (σ) и достоверность статистических показателей (p). Для оценки достоверности различий в условиях непараметрической статистики использовали определение критерия χ^2 , который отражал насколько значимо отличаются друг от друга эмпирические и теоретические частоты переменных.

Результаты и их обсуждение. Проведенное денситометрическое исследование показало, что как у пациентов с изолированным ХОЗЛ, так и при его коморбидности с хроническим панкреатитом наблюдались девиантные тенденции в состоянии МПКТ по отношению к среднестатистическим популяционным показателям.

Так, в группе сравнения нормальная МПКТ наблюдалась лишь у 21,3% пациентов, в 44,7% случаев выявлена остеопения и в 34% - остеопороз. В тоже время, у пациентов основной группы наблюдалось перераспределение «акцентов» в сторону ухудшения МПКТ: остеопороз диагностирован у 54,9% больных, остеопения установлена в 39,2% случаев, и только 5,9% пациентов имели нормальную МПКТ (таблица 1). При этом, следует отметить, что при сравнительном статистическом анализе по данным показателям были выявлены достоверные различия ($df=2$, $\chi^2=6,915$, $p=0,03$).

Таблица 1. Состояние МПКТ у обследованных пациентов

МПКТ	Группа сравнения (n=47)		Основная группа (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Нормальная МПКТ	10	21,3	3	5,9
Остеопения	21	44,7	20	39,2
Остеопороз	16	34	28	54,9

Таблица 2. Состояние МПКТ у пациентов с коморбидностью ХОЗЛ и ХП в зависимости от степени выраженности ВНПЖ

МПКТ	ХОЗЛ и ХП (n=51)			
	Легкая степень ВНПЖ (n=18)		Средняя степень ВНПЖ (n=33)	
	абс.	%	абс.	%
Нормальная МПКТ	3	16,7	0	0
Остеопения	8	44,4	12	36,4
Остеопороз	7	38,9	21	63,6

При углубленном анализе состояния минеральной плотности кости в основной группе в зависимости от степени выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы выявлено, что прогрессирование дисфункции поджелудочной железы усугубляет нарушения минерализации костной ткани.

Так, при легкой степени ВНПЖ нормальная МПКТ наблюдалась у 16,7% больных, остеопения выявлена в 44,4% случаев, остеопороз - в 38,9%. При средней степени тяжести ВНПЖ наблюдалось снижение МПКТ: пациентов с нормальной МПКТ не выявлено, остеопения диагностирована у 36,4% пациентов, остеопороз установлен у 63,6% больных (таблица 2).

При сравнительном анализе распределения степеней нарушения МПКТ в зависимости от выраженности экскреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с ХОЗЛ и ХП выявлены достоверные различия ($df=2$, $\chi^2=6,993$, $p=0,03$).

Общеизвестно, что интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа являются одними из основных провоспалительных цитокинов, которые характеризуют интенсивность системного воспалительного ответа при ХОЗЛ, одновременно являются маркерами глубины девиантных процессов в поджелудочной железе при хроническом панкреатите, что закономерно повышает их экспрессию в условиях коморбидности данных нозологических единиц. Кроме того, установлено, что данный цитокиновый каскад обладает свойством эскалации функциональной активности остеокластов, что, в свою очередь инициирует интенсификацию процессов резорбции костной ткани и тем самым способствует развитию и прогрессированию остеопенического синдрома в условиях данной коморбидной патологии.

При определении содержания интерлейкина-1 β отмечено его достоверное повышение в обеих группах по отношению к показателям практически здоровых лиц $-26,0 \pm 1,6$ нг/л ($p < 0,05$). Сопоставление уровней интерлейкина-1 β с показателями состояния МПКТ у пациентов с изолированным ХОЗЛ и коморбидной патологией, позволило выявить значительное усиление процессов костной резорбции у пациентов с гиперэкспрессией данного цитокина (рис. 1).

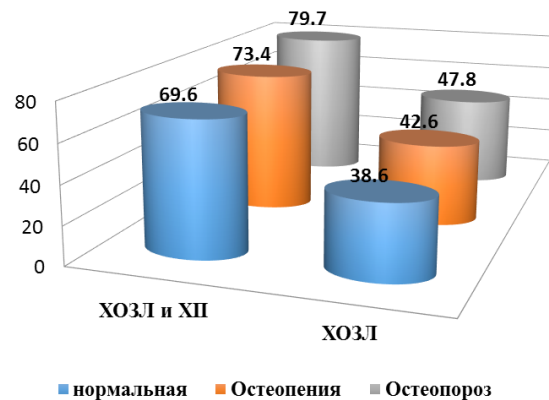


Рис. 1. Уровни ИЛ-1 β у пациентов с различным состоянием МПКТ, нг/л

Так, содержание ИЛ-1 β в группе с изолированным ХОЗЛ составило: при нормальной МПКТ $38,6 \pm 1,4$ нг/л, при остеопении $42,6 \pm 1,8$ нг/л, при остеопорозе $47,8 \pm 1,9$ нг/л, причем различия носили достоверный характер ($p < 0,05$). В тоже время, в группе с коморбидной патологией глубина данных девиаций была достоверно интенсивнее как по сравнению с изолированным ХОЗЛ, так и в группе: $69,6 \pm 1,5$ нг/л, $73,4 \pm 1,7$ нг/л и $79,7 \pm 1,7$ нг/л соответственно ($p < 0,05$).

Аналогичные закономерности наблюдались при анализе уровней ФНО- α , достоверное повышение кото-

рого по отношению к показателям контрольной группы - $24,2 \pm 1,5$ нг/л - наблюдалось как при изолированном ХОЗЛ, так и у пациентов с коморбидной патологией ($p < 0,05$). Детальный анализ данного показателя у пациентов с изолированным ХОЗЛ в зависимости от состояния МПКТ показал следующие результаты: при нормальной МПКТ - $36,1 \pm 0,9$ нг/л, при остеопении - $38,7 \pm 1,2$ нг/л, при остеопорозе - $42,7 \pm 1,1$ нг/л, при этом различия были достоверны ($p < 0,05$). У пациентов основной группы экспрессивность данных изменений была достоверно более выраженной и составила $88,2 \pm 1,3$ нг/л, $91,9 \pm 1,4$ нг/л и $95,8 \pm 1,2$ нг/л соответственно ($p < 0,05$) (рис.2).

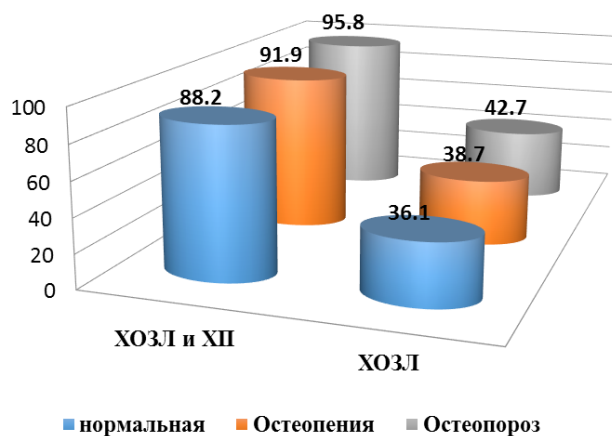


Рис. 2. Уровни ФНО- α у пациентов с различным состоянием МПКТ, нг/л

Изменения содержания в крови ИЛ-6 у обследованных пациентов соответствовали общим тенденциям провоспалительного цитокинового каскада и характеризовались достоверным увеличением его концентрации в обеих группах по сравнению с показателями группы контроля - $42,5 \pm 2,5$ нг/л ($p < 0,05$). При сравнительном анализе содержания ИЛ-6 и состояния МПКТ выявлено усугубление резорбции костной ткани по мере увеличения концентрации исследуемого цитокина. Так, у пациентов с ХОЗЛ и нормальной МПКТ уровень ИЛ-6 достигал $39,4 \pm 1,2$ нг/л, при остеопении - $43,9 \pm 1,2$ нг/л, при остеопорозе - $47,4 \pm 1,3$ нг/л, все различия были статистически достоверны ($p < 0,05$). У пациентов с коморбидной патологией выявлено значительное усиление данных процессов, концентрации ИЛ-6 составили: при нормальной МПКТ - $83,5 \pm 1,8$ нг/л, при остеопении - $87,9 \pm 2,1$ нг/л, при остеопорозе - $93,1 \pm 1,7$ нг/л, данные колебания носили достоверный характер ($p < 0,05$).

Выводы. Проведенное исследование показало, что у пациентов с ХОЗЛ как при изолированном его течении, так и в сочетании с ХП наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, однако при коморбидной патологии данные девиации носили достоверно более выраженный характер.

Экспрессивность процессов резорбции костной ткани у пациентов с ХОЗЛ и сопутствующим ХП зависела от степени выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что, возможно, является отражением усугубления процессов мальабсорбции.

Весомым фактором прогрессирования остеопенического синдрома в условиях коморбидности ХОЗЛ и хронического панкреатита выступает значительная интенсификация провоспалительного цитокинового ответа, что проявляется гиперпродукцией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , которая, по всей видимости, инициируется как системной воспалительной реакцией при ХОЗЛ, так и девиантными процессами в поджелудочной железе при ХП.

Таким образом, данная коморбидная патология является прогностически неблагоприятным «тандемом», который может приводить к прогрессированию патологии и усугублению системных проявлений, а следовательно, к более раннему развитию осложнений, как со стороны легких и поджелудочной железы, так и со стороны органов-мишеней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздов В.Н. и др. Роль экзокринной недостаточности поджелудочной железы в снижении минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом. - Эксперим. и клинич. гастроэнтерология 2010; 8: 1722.
2. Христинич Т.Н. Хронический панкреатит в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких: метаболические проявления Украинский терапевтический журнал. 2011; 2: 92-96.
3. Brock C. et al. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013; 19 (42): 7231-7240.
4. Ciric Z. et al. Osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Med Arh. 2012; 66(6): 385-387.
5. EL-Gazzar A.G., Abdalla M.E., Almahdy M.A. Study of Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2013; 62: 91-95.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), «Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease», updated 2016 Electronic resource. Mode of access: <http://www.goldcopd.com>.
7. Haas S. et al. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. Journal of the Pancreas 2015; 16(1): 58-62.

SUMMARY

MECHANISMS OF OSTEOPENIC SYNDROME IMPLEMENTATION IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS

Zhelezniakova N.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Objective -to identify mechanisms of osteopenic syndrome implementation in patients with comorbid course of COPD and chronic pancreatitis (CP).

51 patients with comorbidity of CP and COPD (main group), 47 - with isolated COPD (compared group) have been examined. Assessment of excretory function of the pancreas was performed by determination of elastase-1 in the feces. Concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were determined by ELISA.

It has been found out that patients with comorbid pathology are characterized by the significant decrease of bone mineral density than in the compared group. The progression of pancreatic dysfunction exacerbates the processes of bone resorption. It was estimated that increasing of proinflammatory cytokines concentration leads to considerable enhancement of osteopenic processes.

The presence of concomitant chronic pancreatitis in patients with COPD brings in an aggravation of resorptive processes in bone tissue, the severity of which depends on the degree of excretory pancreatic insufficiency and expressivity of proinflammatory cytokine cascade.

Keywords: osteopenic syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis.

РЕЗЮМЕ

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Железнякова Н.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - определение механизмов реализации остеопенического синдрома у пациентов с коморбидным течением хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита.

Обследован 51 больной с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического панкреатита ХП (основная группа) и 47 - с изолированным ХОЗЛ (группа сравнения). Экскреторную функцию поджелудочной железы оценивали определением эластазы-1 в кале; минеральную плотность костной ткани (МПКТ) пяточной кости определяли методом ультразвуковой компьютерной денситометрии; концентрации интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α - иммуноферментным методом.

У пациентов обеих групп выявлены девиации в состоянии МПКТ по отношению к среднестатистическим популяционным показателям, при этом в основной группе патологические изменения носили достоверно более выраженный характер. Углубленный анализ состояния МПКТ в основной группе выявил, что прогрессирование экскреторной дисфункции поджелудочной железы усугубляет процессы костной резорбции. Сопоставление уровней цитокинов с показателями состояния МПКТ у пациентов с ХОЗЛ показало значительное усиление остеопенических процессов по мере увеличения концентрации провоспалительных цитокинов в обеих группах, причем при коморбидности экспрессивность данных изменений была достоверно глубже.

Наличие сопутствующего хронического панкреатита у больных ХОЗЛ сопровождалось усугублением резорбтивных процессов в костной ткани, выраженность которых зависела от степени экскреторной недостаточности поджелудочной железы и экспрессивности провоспалительного цитокинового каскада.

რეზიუმე

ოსტეოპენური სინდრომის რეალიზაციის მექანიზმები პაციენტებში ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების და ქრონიკული პანკრეატიტის კომორბიდული მიმდინარეობით

ნ. ჯელეზნიაკოვა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოსტეოპენური სინდრომის რეალიზაციის მექანიზმის შეფასება პაციენტებში ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების და ქრონიკული პანკრეატიტის კომორბიდული მიმდინარეობით. დაკვირვება მიმდინარეობდა 51 ავადმყოფზე ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების (ფქოდ) და ქრონიკული პანკრეატიტის (ქპ) თანხვედრილი მიმდინარეობით (ძირითადი ჯგუფი) და 47 ავადმყოფზე იზოლირებული ფქოდ-ით (საკონტროლო ჯგუფი). კუჭუკანა

ჯირკვლის ექსკრეტორული ფუნქციის შეფასება ხდებოდა ელასტაზა-1-ის განსაზღვრით განავალში, ქუსლის ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივისა (ძქმს) – ულტრაბგერითი კომპიუტერული დენსიტომეტრით, ინტერლეიკინ-1β, ინტერლეიკინ-6 და სიმსივნის ნეკროზის α-ფაქტორისა – იმუნოფერმენტული მეთოდით.

ორივე ჯგუფის ავადმყოფებს, საშუალო სტატისტიკურ პოპულაციურ მაჩვენებლებთან მიმართებაში, აღმოაჩნდა დევიაციები ძქმს-ს მაჩვენებელში. აღნიშნული პათოლოგიური ცვლილებები უფრო მეტად გამოხატული იყო ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფებში. ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფების ძქმს-ის მდგომარეობის სიღრმისეულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ კუჭუკანა ჯირკვლის ექსკრეტორული დისფუნქციის პროგრესირება კიდევ

უფრო მეტად ამძიმებს რეზორბციის პროცესს ძვალში. ციტოკინების დონის კორექტირების შეფასებამ ძქმს-ის მდგომარეობასთან როგორც ძირითად, ასევე საკონტროლო ჯგუფში ფქოდ-ით პაციენტებში აჩვენა ოსტეოპენიური პროცესების მნიშვნელოვანი გაძლიერება ანთების გამომწვევი ციტოკინების კონცენტრაციის ზრდასთან დაკავშირებით. კომორბიდულ პირობებში მოცემული ცვლილებების ექსპრესიულობა იყო უფრო ღრმა.

კვლევის შედეგების მიხედვით, ფქოდ-ის დროს თანხვედრილი ქრონიკული პანკრეატიტის შემთხვევაში აღინიშნება რეზორბციული პროცესების გაღრმავება ძვლის ქსოვილში, რაც დამოკიდებულია კუჭუკანა ჯირკვლის ექსკრეტორული უკმარისობის ხარისხზე და ანთების გამომწვევი ციტოკინების კასკადის ექსპრესიულობაზე.

A STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF METHYLTRANSFERASES IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND CHARACTERISTICS OF TUMOR IN PATIENTS WITH DUCTAL INVASIVE CARCINOMA OF BREAST

Kankava K., Kvaratskhelia E., Abzianidze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Molecular and Medical Genetics, Georgia

Epigenetic regulation of gene expression has been recognized to play a crucial role in the etiology of cancer. Due to cancer being an acute and largely not defeated problem in medicine, the detailed analysis of epigenetic factor involvement in cancerous processes and seeking of new ways for early identification and treatment of cancer is being performed.

DNA-methylation and histone modification are well-studied epigenetic modifications. Influence of these factors has already been identified as a trigger or aggressiveness-determining factor for some types of cancer. Epigenetic effect, in contrast to change in DNA-sequence, is reversible and, because of this, tumors, conditioned by these factors should be more manageable.

The evaluation of epigenetic modifications is studied not only in cancer tissue, but also in nuclear extracts of blood cells, for assessment of the total effect. Some data about epigenetic effects on cancer already exist: hypomethylation is referred to as a molecular mechanism for breast and prostate cancer development [6], new drug groups are being studied for induction of epigenetic modification regression [12] some of which are currently approved for clinical practice in USA. According to the most recent studies reduction or

loss of expression of ARRDC3 tumor suppressor gene in basal-like breast cancer have been described. This process is reversible by action of III class histone deacetylase inhibitor (representative of this new drug group). It means that the activation of III class histone deacetylase may be referred to as a cancer-determining factor. In addition the acetylation level is variable in different types of tumors [5]. There are some data about histone modifications in breast tumors [7,18].

Various scientific studies prove correlation between the methylation of CpG islands of genes having critical role for breast cancer and their expression pattern. Several genes are studied to be inactivated in breast cancer due to hypermethylation [2,3,8,11,13-17]. Changes in total methylation levels is also being investigated to find out whether it has any role in pathogenesis of breast tumor, or whether methylation level study can be used as an early marker of cancer.

To find the correlation between methylation levels and mechanism of carcinogenesis a number of studies evaluated methylation levels in comparison to commonly admitted characteristics of cancer. It helps understand, whether progression of cancer or its specifications is associated with certain epigenetic pattern.

Our current pilot study was aimed at finding correlation between the levels of methyltransferases and several classical pathological characteristics of breast cancer. The level of methyltransferases is an indirect indicator of epigenetic effect load. If any criteria of breast cancer will be found to correlate with abnormal level of methyltransferases, this will give further insights into analysis of breast cancer epigenetic pattern.

Material and methods. 21 breast cancer patients and 10 healthy controls were selected for the study Selection criteria for the patients included: biopsy-confirmed diagnosis of invasive ductal carcinoma of breast; age of the patient - 30-80 years; no previous history of breast surgery; no pre-operative chemotherapy or radiation therapy. The women of same age group without any abnormal formations identified on breast screening were selected as healthy controls. All participants completed informed consent forms. 10 ml peripheral blood was taken from all members of study and control groups. The levels of DNMT1, DNMT3a and H3K4 methyltransferase were measured in nuclear extracts of peripheral blood mononuclear cells (PBMC). Nuclear extracts were prepared using nuclear extraction kit (Abcam). ELISA based DNMTs assay kits (Abcam) were used to measure the amount of DNA-methyltransferases and histone-methyltransferase by their optic density (OD) (according to manufacturer protocols).

All patients underwent surgical treatment. The tumor tissue was evaluated by three pathologists by blind assessment of tumors' morphological and phenotypic characteristics. We chose the following pathological characteristics for investigation: tumor size, tumor grade, immunohistochemical expression of ER and PR receptors, Her2neu as well as the proliferation marker Ki67. The grade of tumors was assessed using Elston-Ellis criteria; ER and PR hormone receptor status was evaluated using quickscore.

Morphological and immunohistochemical characteristics were compared to the levels of methyltransferases. On the other hand, the level of methyltransferases was compared in study and control groups.

Data from each comparison were expressed as mean \pm SD and statistically analyzed using Student T-test; a P value < 0.05 was considered significant. Correlation between the variables was calculated using Pearson's test.

Results and their discussion. The results for DNMT1 levels showed that it was higher in the control group. The difference between the control group and breast cancer group was substantial ($p=0.033$) (Fig. 1).

But the correlation with tumor grade was found to be opposite to expected pattern. The level of DNMT1 slightly increased with increasing tumor grade, but correlation was not strong (Pearson - 0.51) (Fig. 2).

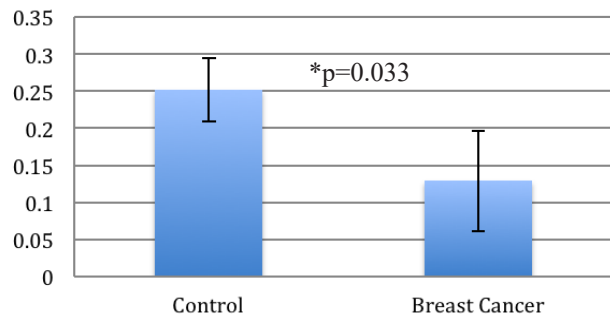


Fig. 1. DNMT1 levels in study group and control group

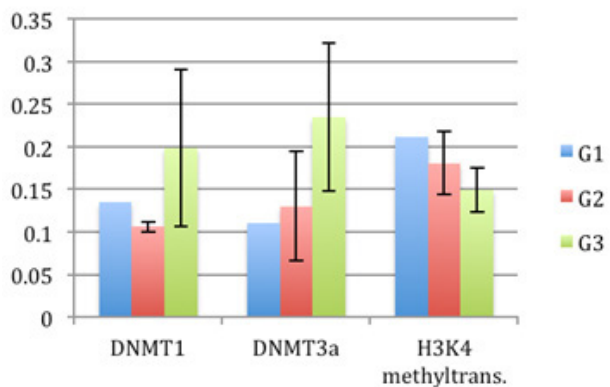


Fig. 2. DNMT1, DNMT3a and H3K4 methyltransferase levels in tumors of different grade. (G1 - grade 1; G2 - grade 2; G3 - grade 3). (There was only one G1 case among the selected patients, so there is no standard deviation shown)

The level of DNMT1 increased together with the level of Estrogen receptor expression, but the correlation was also moderate (Pearson - 0.46). Progesterone receptor expression also did positively correlate with DNMT1 level, but correlation strength was even lower (Pearson - 0.32). Cell proliferation index Ki67 had very weak negative correlation with the DNMT level (Pearson - -0.12).

The study of DNMT3a showed more prominent results when analyzed in combination with tumor grade and proliferation index. It found highest in Grade III cancer group, followed by Grade II and Grade I groups (Fig. 2). In the control group the level of DNMT3a was also rather low. But the difference between the tumor group and control group was not statistically significant ($p>0.05$) (Fig. 3).

The faster the tumor proliferates (the higher the Ki67 index), the more concentration of DNMT3a is found in blood - Pearson's score equals 0.74, that means positive correlation. DNMT3a level was generally higher in larger tumors. There was just one outlier case with small tumor size and high DNMT3a level. Excluding this case made the correlation of DNMT3a with tumor size was quite strong (Pearson - 0.68), while inclusion of this case into calculation switched Pearson's score

to 0.08 - almost no correlation at all (Fig. 4). Estrogen and Progesterone levels have practically no correlation to the DNMT3a level in blood.

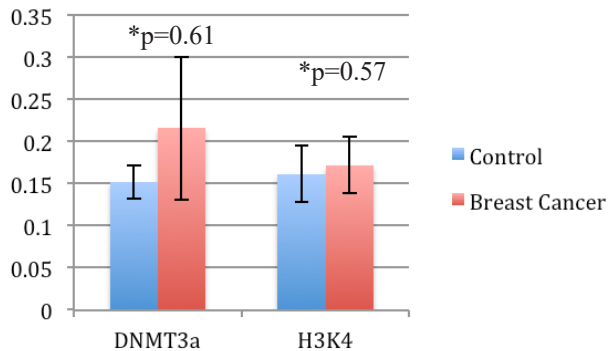


Fig. 3. DNMT3a and H3K4 methyltransferase levels in breast cancer patients and healthy controls

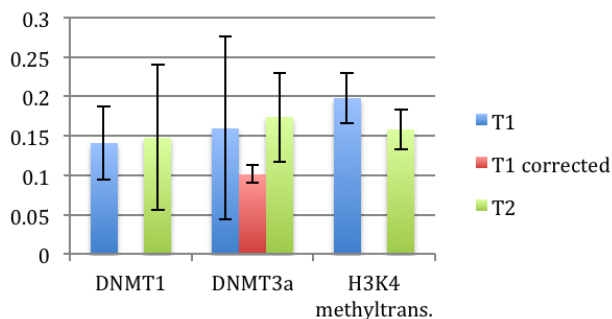


Fig. 4. DNMT1, DNMT3a and H3K4 methyltransferase levels in tumors with different size (T1 - < 2cm; T2 - 2-5cm). T2 corrected is calculated with exclusion of the outlier case

The level of H3K4 histone methyltransferase negatively correlated with tumor progression signs - size and grade (Pearson score -0.62 for both characteristics) (Figs. 2,4). Very weak negative correlation was found with increasing Ki67 labeling index. Estrogen and Progesterone receptor expression rate didn't show any significant change in relation to H3K4 methyltransferase change. The difference in H3K4 methyltransferase levels between breast cancer patients and healthy controls was not significant (Fig. 3).

Positive status of Her2neu independently did not correlate with levels of any of the enzymes. There were no triple negative cases identified among the studied tumors, so the epigenetic profile of triple negative tumors couldn't be assessed separately.

Overall results revealed some key factors of relationship between methyltransferase levels in PBMC nuclear extracts and different characteristics of breast cancer. Significant difference in DNMT1 levels between study group and control group in combination with significant increase in DNMT3a level with increasing tumor grade and proliferative activity makes us seek possible explanations for this relationship. The primary functions of DNMT1 and DNMT3 are different - DNMT1 is a maintenance methyltransferase, that pre-

serves methylation patterns during cell division (although there is also evidence of DNMT1 *de novo* activity in human cancer cells) [10], while DNMT3a responsible for *de novo* methylation of unmethylated targets [1]. So reduction of the DNMT1 level with its ability to maintain methylation may be a factor in switching to cancerous proliferation. At the same time *de novo* methylation with DNMT3a may induce formation of advanced-grade tumor and makes the cells proliferate faster. Judging from several earlier studies DNMT1 could be expected to be elevated in tumor group, but our results in an investigated small group were opposite. This finding is supported by several studies, which report hypomethylation as a trigger for breast cancer [4,9]. At the same time the specificity of the studied material should be taken into account - in our case these were PBMCs, not the tumor tissue itself, so the any changes indicate not specifically targeted effect, but reflection of some environmental or lifestyle factors. So various possible explanations are available, these correlations are not established yet and need to be studied further.

H3K4 methyltransferase causes methylation of fourth amino acid residue from the N-terminus of histone H3. This facilitates binding of certain transcription factors and induces transcription. This process ends up with activation of gene expression. As H3K4 levels negatively correlate with tumor size and grade, probably its effect on tumor suppressor genes is more prominent than activation of oncogenes by histone modification.

Obviously the levels of methyltransferases do not directly indicate the level of methylation. At the same time total genome methylation and site-specific methylation can have different pattern in induction of carcinogenesis or sustainment of uncontrolled growth.

In the given study the small number of study samples is definitely a restricting factor. Due to heterogeneity of breast tumors and many diagnostic and prognostic markers to be assessed, testing more samples is essential to prove the tendency of enzyme level changes in relationship with any certain factor. Especially regarding the rare groups, like triple-negative. All this raises the necessity for further research and more detailed stratification of tumor characteristics (especially hormone receptor and Her2neu status) that need to be evaluated.

The correlation of methyltransferase levels with methylation of specific genes or certain loci should further be studied. As methylation of different targets have different consequences on gene activity and on induction or repression of tumorigenesis. The investigation should continue with a larger number of study individuals and if the correlations remain same, methyltransferase levels can be discussed as possible prognostic factors. But this should definitely be supported by understanding the exact way these enzymes act - specific hyper- or hypomethylation targets and their relationship.

REFERENCES

1. Barski A et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell* 2007; 129: 823-837.
2. Borges S et al. Pharmacologic reversion of epigenetic silencing of the PRKD1 promoter blocks breast tumor cell invasion and metastasis. *Breast Cancer Research* 2013; 15(2):R66.
3. Bubnov et al. Hypermethylation of TUSC5 genes in breast cancer tissue. *Exp Oncol.* 2012; 34(4):370-2.
4. Cho Yoon Hee et al. Aberrant Promoter Hypermethylation and Genomic Hypomethylation in Tumor, Adjacent Normal Tissues and Blood from Breast Cancer Patients. *Anticancer Research* 2010; 30: 72489-2496.
5. Choi JD, Lee JS. Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics Inform* 2013;11(4):164-73.
6. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. *Cell* 2012; 150:12-27.
7. Dumitrescu RG. DNA methylation and histone modifications in breast cancer. *Methods Mol Biol.* 2012; 863:35-45.
8. Gong C et al. BRCA1 positively regulates FOXO3 expression by restricting FOXO3 gene methylation and epigenetic silencing through targeting EZH2 in breast cancer. *Oncogenesis* 2016; 5: 214.
9. Hon Gary C. et al. Global DNA hypomethylation coupled to repressive chromatin domain formation and gene silencing in breast cancer *Genome Res.* 2012; 22(2): 246–258.
10. Jair KW et al. *De novo* CpG island methylation in human cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66: 682–692.
11. Lian ZQ et al. Screening of significantly hypermethylated genes in breast cancer using microarray-based methylated-CpG island recovery assay and identification of their expression levels. *Int J Oncol.* 2012; 41(2):629-38.
12. Nebbioso A et al. Trials with ‘epigenetic’ drugs: An update. *Molecular Oncology* 2012; 6 (6): 657–682.
13. Radpour R et al. Hypermethylation of tumor suppressor genes involved in critical regulatory pathways for developing a blood-based test in breast cancer. *PLoS One* 2011; 6.
14. Stephen HM et al. Epigenetic suppression of neprilysin regulates breast cancer invasion. *Oncogenesis* (2016; 5: 207.
15. Swift-Scanlan T. Methylated genes in breast cancer (Associations with clinical and histopathological features in a familial breast cancer cohort). *Cancer Biol Ther.* 2011; 11(10): 853–865.
16. Szyf M. DNA methylation signatures for breast cancer classification and prognosis. *Genome Medicine* 2012; 4:26.
17. Watanabe Y et al. Aberrant DNA methylation status of DNA repair genes in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Genes to Cells* 2013; 18: 1120–1130.
18. Yoo KH, Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2012; 8(1):59-65.

SUMMARY

A STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF METHYLTRANSFERASES IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND CHARACTERISTICS OF TUMOR IN PATIENTS WITH DUCTAL INVASIVE CARCINOMA OF BREAST

Kankava K., Kvaratskhelia E., Abzianidze E.

Tbilisi State Medical University, Department of Molecular and Medical Genetics, Georgia

The role of epigenetics in tumor development and progression is actively being studied. The aim of our current pilot study is to analyze correlation of changes in the levels of methyltransferases in nuclear extracts of blood cells with some morphological and phenotypic characteristics of breast cancer. The levels of DNMT1, DNMT3a and H3K4 methyltransferase were measured. The results showed that the level of DNMT1 was highest in the control group but correlation with the tumor grade was just moderate. DNMT3a was found in highest level in Grade III cancer group, followed by Grade II and Grade I groups. Correlation of DNMT1 level with tumor grade was moderate. An opposite pattern was seen for H3K4 methyltransferase. DNMT3a level was higher in larger tumors, while the level of H3K4 methyltransferase was lowest in large tumors with significant negative correlation with the tumor size. This primary study shows that there are some changes in methyltransferase levels in PBMC from breast cancer patients. These changes are most probably attributed to modification of initiation as well as sustainment of methylated status of products.

Keywords: DNMT1, DNMT3a, H3K4, methyltransferases.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ В МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЙНОЙ КРОВИ И ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНОЙ ПРОТОВОКОВОЙ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Канкава К.М., Кварацхелия Е.Б., Абзианидзе Е.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент молекулярной и медицинской генетики, Грузия

На сегодняшний день активно изучается роль эпигенетических изменений (метилование ДНК) в развитии и прогрессировании опухолевого процесса.

Целью настоящего исследования является анализ корреляции изменений уровней метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3a и H3K4) ядерных экстрактов мононуклеарных клеток периферийной крови с некоторыми морфологическими и фенотипическими характеристиками рака молочной железы.

Результаты данного исследования выявили умеренное повышение уровня DNMT1 в зависимости от степени опухоли (коэффициент корреляции Пирсона 0.52); тогда как уровень DNMT3a значительно повышался соответственно со степенью дифференциации опухоли (коэффициент корреляции Пирсона 0.62).

Противоположная картина наблюдалась относительно H3K4 метилтрансферазы. Уровень DNMT3a был выше в более крупных опухолях, в то время как уровень H3K4 метилтрансферазы был самым низким в больших опухолях со значительной отрицательной корреляцией с размером опухоли.

Проведенное первичное исследование свидетельствует о некоторых изменениях уровня метилтрансфераз в мононуклеарных клетках периферийной крови у пациентов с раком молочной железы и о корреляции этих изменений со степенью и размером опухоли.

რეზიუმე

პერიფერიული სისხლის მონონუკლეურ უჯრედებში მეთილტრანსფერაზების დონის კორელაცია სიმსივნის მახასიათებლებთან ძუძუს დუქტურ ინვაზიურ კარცინომებში

ქ. კანკავა, ე. კვარაცხელია, ე. აბზიანიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი, საქართველო

უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევები მიუთითებს ეპიგენეტიკური მექანიზმების (დნმ-ის მეთილირება) დიდ მნიშვნელობაზე სიმსივნის განვითარებასა და პროგრესირებაზე. წინამდებარე პილოტური კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერიფერიული სისხლის მონონუკლეური უჯრედების ბირთვულ ექსტრაქტებში მეთილტრანსფერაზების (DNMT1, DNMT3a და H3K4) დონესა და სიმსივნის მორფოლოგიურ და ფენოტიპურ ზოგიერთ მახასიათებელს შორის კორელაციის დადგენა. ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა DNMT1-ის დონის ზომიერი მაგება სიმსივნის ხარისხთან მიმართებაში (პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი - 0.52), DNMT3a-ს დონე კი საგრძნობლად მატულობდა სიმსივნის ავთვისებიანობის

ხარისხის მატებასთან ერთად (პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი - 0.62). H3K4 მეთილტრანსფერაზასა და ათვისებიანობის ხარისხს შორის გამოვლინდა უარყოფითი კორელაცია. DNMT3a-ის დონე მაღალი იყო დიდი ზომის სიმსივნეებში, მაშინ, როდესაც H3K4 მეთილტრანსფერაზასა და სიმსივნის ზომას შორის აღმოჩენილ იქნა ძლიერი უარყოფითი კორელაცია. ეს მცირემასშტაბიანი კვლევა მიუთითებს, რომ ძუძუს კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში არსებობს გარკვეული ცვლილებები პერიფერიული სისხლის მონონუკლეური უჯრედების ბირთვულ ექსტრაქტებში მეთილტრანსფერაზების დონეების მხრივ, რომლებიც ათვისებიანობის ხარისხთან და სიმძიმესთან კორელირებენ.

ASSOCIATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADULTS WITHOUT CLINICAL MANIFESTATION OF HEART FAILURE

Rukhadze E., Bregvadze-Tabagari N., Tvildiani L.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Heart Failure (HF) is a progressive disease. The American College of Cardiology and American Heart Association have developed a classification of heart failure from stage A to stage D based on disease severity [4]. Stage A includes patients at risk developing the HF but who have neither structural heart disease nor symptoms. Stage B includes patients with structural heart disease but no symptoms of HF [19].

At A and B stages of HF the early detection and treatment of the risk factors for HF is essential to prevent the disease progression.

The prevalence of HF increases steeply with age [12,19]. Arterial Hypertension, excess body weight [24], diabetes type 2, dyslipidemia [25], and smoking are among the most common risk factors for HF [12,14,15]. The Framingham Study revealed a 2.4-fold increase risk in symptomatic HF in diabetic men and 5.0-fold - in diabetic women [17,21]. According to the Coronary Artery Surgery Study (CASS) smoking is independent risk factor for HF Current smokers have 47 % higher risk for developing HF than prior smokers and nonsmokers [18].

It has been recognized that echocardiographic findings (reduced left ventricular (LV) ejection fraction, markers of LV diastolic dysfunction, increased left atrium diameter and LV mass) are independent predictors of future hospitalization for HF [1,19]. LV hypertrophy demonstrated by echocardiographic examination independently predicts HF [31].

Several markers were related to adverse outcomes of HF. Cardiac enlargement was associated with increased morbidity and mortality even among asymptomatic, middle-aged and elderly people [24,34]. Subclinical abnormalities in LV systolic function were associated with Sudden Cardiac Death (SCD) risk in the population of Rotterdam Study [25]. In elderly treated hypertensive patients without heart failure, Left Ventricular Hypertrophy (LVH) defined by echocardiography was a reliable predictor of future cardiovascular outcomes [32]. Left atrial dilation is associated with increase in the incidence of atrial arrhythmias, which can cause worsening of HF [32]. Pulmonary artery pressure (PAP) assessed by continuous-wave Doppler of tricuspid regurgitation is an independent prognostic predictor for survival in HF patients [2].

The data from Rotterdam study has showed that selected established cardiovascular risk factors are associated with structural, systolic and diastolic echocardiographic parameters. Age, body mass index (BMI) and blood pressure were most

consistently associated with systolic function. Age and diastolic blood pressure were most consistently associated with E/A ratio (the ratio of Doppler peak E and peak A velocities of mitral inflow) in both Sexes [20]. The obesity-related LVH is a powerful risk factor for systolic/diastolic dysfunction [8].

The recent research conducted in Georgia by David Tvildiani Medical University in collaboration with WHO has demonstrated that there is a high prevalence of well-established cardiovascular risk factors (hypertension, raised blood cholesterol, Diabetes Mellitus and abdominal obesity) among Georgian Population [35].

The purpose of our study was to assess association of echocardiographic parameters with the established cardiovascular risk factors in adults without clinical manifestation of HF in Georgia.

Material and methods. Study Population: Our study is part of the larger study, “Cardiovascular Risk Assessment of the Georgian Population study” [35], carried out by David Tvildiani Medical University in collaboration with WHO. The study is a hospital based cross-sectional study conducted in Sachkhere Medical Center in Georgia, from September 2008 to December 2010.

Consecutive sample of 177 participants, 40-70 years of age, who underwent routine transthoracic echocardiography during the period of “Cardiovascular Risk Assessment of the Georgian Population study” [35] were included in our research. Patients with clinically manifested cardiovascular disease were excluded from the study.

The study protocol was approved by the local ethics committee. The study participation was voluntary. All participants gave written informed consent to participate.

Following established cardiovascular risk factors were evaluated: systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures, blood glucose (BG), total cholesterol (TCH), obesity and smoking status.

Hypertension was categorized according to blood pressure readings following European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of Arterial Hypertension [12]. Diabetes was defined as fasting glucose ≥ 7 mmol/L (126 mg/dl) or use of insulin or oral hypoglycemic medications. Cutoffs for TC (<160, 160 to 199, 200 to 239, 240 to 279, and ≥ 280) were considered in this report. Obesity

was defined as BMI (Body Mass Index) \geq 30, Abdominal Adiposity - as Waist Circumference (WC) $>$ 102/88 cm for men/women. Persons who smoked regularly during the previous 12 months were classified as smokers.

Following Echocardiography parameters were assessed: left ventricular end-diastolic diameter (LVD), interventricular wall thickness (IVS), Posterior wall thickness (PWT), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular ejection fraction (EF), left ventricular diastolic function (DF), left atrium diameter (LA), pulmonary systolic pressure (PSP), and the degree of mitral regurgitation (MR).

Echocardiography was performed on Philips Sonos 7500 with Secondary Harmonic Imaging on basis of the recommended technique for transthoracic quantitative evaluations [23].

Left ventricular systolic function was evaluated by the method of discs (Simpson's rule) [28]. Left ventricular diastolic function was estimated by Transmitral Doppler inflow velocity patterns and Tissue Doppler velocities on the basis of recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic function by Echocardiography [27]. Pulmonary systolic pressure was assessed by continuous-wave Doppler of tricuspid regurgitation [6]. The degree of mitral regurgitation was evaluated with qualitative parameters by Color flow Doppler [22,28].

Following criteria were used to exclude patients from statistical analysis: LVEF $<$ 50%, severe valvular heart disease defined by EAE (European Association of Echocardiogra-

phy) and ASE (American Society of Echocardiography) recommendations [12,28], and atrial fibrillation. Thirty one (17.5%) participants were excluded.

Statistical analysis was performed in IBM SPSS Statistics version 16. The analysis focused on above mentioned cardiovascular risk-factors (SBP, DBP, BG, TCH, WC, BMI and smoking) and echocardiographic characteristics (LVD, IVS, PWT, LVEF, EF, LA and PSP). Descriptive statistics (means, standard deviations and proportions) were calculated for cardiovascular risk factors and echocardiographic characteristics. The Bivariate Correlations procedure (Pearson's correlation coefficient) was used for identify the correlation between linear variables of cardiovascular risk factors and echocardiographic characteristic. A p-value $<$ 0.05 was defined as statistically significant.

Results and their discussion. From 177 patients enrolled in the study, 31 (17.55%) patients were excluded from the statistical analysis. One-hundred-forty-six patients were included in the final statistical analysis, mean age was 55 years; 97 (66.4%) were female and 49 (33.6%) – male.

Table 1 shows the distribution of cardiovascular risk factors in our study group. Arterial Hypertension was present in 47.30%. The mean SBP was 135.79 mmHg, mean DBP 83.87 mmHg. Diabetes Mellitus was present in 11.30%. Mean BG was 5.63 mmol/l. Obesity was present in 56.8% of participants (mean WC -104.01, mean BMI - 31.11). Hyperlipidemia was present in 19.20%. Mean TCH was 5.24 mmol/l. The prevalence of cigarette smoking was 11.60%.

Table 1. Distribution of cardiovascular risk factors

Variable \pm SD	Value		
	Total n=146	Women n=97 (66.4%)	Men n=49 (33.6%)
Age range, y	40-70	40-70	40-70
Mean Age, y	54.75 \pm 8.9	54.43 \pm 8.7	55.39 \pm 9.5
Presence of Arterial Hypertension	47.30%	n=48 (49.5%)	n=21 (42.9%)
SBP (mmHg)	135.79 \pm 22	135.41 \pm 23	136.53 \pm 21
DBP – (mmHg)	83.87 \pm 13	83.87 \pm 13	83.88 \pm 12
Presence of Diabetes Mellitus	12.30%	n=11(11.3%)	n= 7 (14.3%)
BG (mmol/l)	5.63 \pm 2.1	5.52 \pm 1.9	5.83 \pm 2.3
Presence of Obesity	56.80%	n=57 (58.8%)	n= 26 (53.1%)
WC (cm)	104.01 \pm 15.8	103.06 \pm 15.9	105.09 \pm 15.7
BMI (kg/m ²)	31.11 \pm 6.1	31.70 \pm 8.7	29.94 \pm 5.7
Presence of Hyperlipidemia	19.20%	n=19 (19.60%)	n=9 (18.4%)
TCH (mmol/l)	5.24 \pm 1.1	5.23 \pm 1.2	5.27 \pm 1.1
Smoking	11.60%	n=2 (2.1%**)	n=15 (30.6%**)

SBP - Systolic Blood Pressure; DBP - Diastolic Blood Pressure; BG - Blood Glucose;

WC - Waist Circumference; BMI - Body mass index; TCH - Total Cholesterol

*P $<$ 0.05, **P $<$ 0.01

Table 2. Distribution of echocardiographic characteristics

Variable ± SD	Total n=146	Value	
		Women n=97 (66.4%)	Men n=49 (33.6%)
LA (mm)	40.84 ±4.5	39.87 ±4.9*	42.55 ±4.7*
LVD (mm)	48.85±4.6	47.40±3.9**	51.71±4.6**
IVS (mm)	10.44±1.5	10.18±1.5*	10.98±1.5*
PWT (mm)	10.30±1.5	10.08±1.5*	10.44±1.5*
LVEDV (ml)	102.19±24.7	94.00±19.4**	118.42±26.3**
EF (%)	61.49±4.9	61.48±5.1	61.49±4.7
PSP (mmHg)	28.33±9.5	27.64±9.6	29.69±9.0
MR Trivial	5.50%	4.12%	8.16%
MR mild	69.20%	71.14%	65.31%
MR moderate	25.30%	24.74%	26.53%
MR severe	0%	0%	0%
DF normal	15.10%	16.49%	12.24%
DDF impaired relaxation	73.90%	73.20%	75.52%
DDF pseudonormal	11.00%	10.31%	12.24%
DDF restrictive	0%	0%	0%

LA - Left atrium diameter; LVD - Left ventricular end-diastolic dimension; IVS - Interventricular septum thickness;
PWT - Left ventricular posterior wall thickness; LVEDV - Left ventricular end-diastolic volume; EF - Left ventricular ejection function; PSP - Pulmonary Systolic Pressure; MR - Mitral regurgitation; DF - Diastolic function; DDF - diastolic dysfunction
*P<0.05, **P< 0.01

Table 3. Correlation between cardiovascular risk factors and echocardiographic characteristics

		Age	WC	BMI	SBP	DBP	TCH	BG
LA	Pearson Correlation	0.396**	0.291**	0.233**	0.208*	0.135	0.163*	-0.038
		0.000	0.000	0.005	0.012	0.105	0.049	0.646
	N	146	146	146	146	146	146	146
IVS	Pearson Correlation	0.318**	0.259**	0.178*	0.051	0.009	0.191*	0.118
		0.000	0.002	0.032	0.540	0.915	0.022	0.158
	N	144	144	144	144	144	144	144
PWT	Pearson Correlation	0.313**	0.270**	0.204*	0.080	0.015	0.168*	0.051
		0.000	0.001	0.013	0.338	0.859	0.042	0.538
	N	146	146	146	146	146	146	146
LVD	Pearson Correlation	-0.056	0.201*	0.125	0.114	0.008	0.104	0.175*
		0.499	0.015	0.133	0.172	0.928	0.210	0.034
	N	146	146	146	146	146	146	146
LVEDV	Pearson Correlation	-0.007	0.240**	0.151	0.044	-0.033	0.097	0.128
		0.936	0.004	0.07	0.602	0.692	0.242	0.125
	N	146	146	146	146	146	146	146
EF	Pearson Correlation	-0.156	-0.010	-0.069	-0.202*	-0.171*	0.031	-0.048
		0.61	0.905	0.408	0.015	0.039	0.712	0.567
	N	146	146	146	146	146	146	146
PSP	Pearson Correlation	0.286**	0.104	0.109	0.243**	0.254**	0.082	0.064
		0.000	0.212	0.19	0.003	0.002	0.326	0.442
	N	145	145	145	145	145	145	145

*P<0.05, **P< 0.01

The Table 2 describes the echocardiographic characteristics of our study population. Mean value of LA was 40.84 mm, LVD - 48.85 mm, IVS and PWT - 10.44 mm and 10.30 mm accordingly, LVEDV – 102.19 ml, EF – 61.49% and PSP – 28.33 mmHg. The majority of participants (73.90%) were diagnosed with mild diastolic dysfunction. In most cases (69.2%) mitral regurgitation was mild (Vena contracta <0.3 cm).

Table 3 shows correlation between the well-established cardiovascular risk factors and echocardiographic characteristics in our study group. LA was significantly correlated with age (r 0.396, p <0.000), WC (r 0.291, p <0.005), BMI (r 0.233, p <0.005), SBP (r 0.208, p <0.012) and TCH (r 0.163, p <0.049); IVS - with age (r 0.318, p <0.000), WC (r 0.259, p <0.002), BMI (r 0.178, p <0.032), TCH (r 0.191, p <0.022); PWT – with age (r 0.313, p <0.000), WC (r 0.270, p <0.001), BMI (r 0.204, p <0.013), TCH (r 0.168, p <0.042); LVD – WC (r 0.201, p <0.015) and BG (r 0.176, p <0.034); with LVEDV – WC (r 0.240, p <0.004); with EF – SBP (r -0.202, p <0.015), DBP (r -0.171, p <0.015) and with PSP – age (r 0.286, p <0.000), SBP (r -0.243, p <0.003), DBP (r 0.254, p <0.002).

The distribution of cardiovascular risk factors was similar in men and women, except cigarette smoking that was significantly higher among men (11.6% vs. 2.1%). Obesity was present in more than 50% of participants. Prevalence of arterial hypertension was high (47.30%); Mean BG was in normal range and mean TCH slightly increased. Mean values of most echocardiographic variables (LA, IVS, and PWT) were slightly enlarged in our study population. The LVEDV and EF were in a normal range. Structural parameters of the heart were larger in men than in women. The PSP was at an upper limit of a normal range without statistically significant differences in men and women.

Overall most of risk factors were statistically significantly associated with most of structural parameters. In majority the correlation was positive with the exception of inverse correlation between systolic and diastolic arterial pressures and left ventricular systolic function. Age, WC, and BMI were correlated with most of the echocardiographic characteristics.

The distribution of echocardiographic parameters and their correlation with the risk factors were very close to the results of recently conducted Rotterdam Study [19]. Our study findings correlate well with other recent studies too, where age and BMI are main independent predictors of LVH in general population [34]. The obese patients have significantly larger left ventricular structural parameters LVED, IVS and PWT despite the absence of hypertension [26].

We did not find correlation with systolic and diastolic blood pressures and left ventricular walls thickness. Our results correspond with results of Devereux R et al study, where

LVH is poorly correlated with blood pressure measurements conducted in health care facility [9]. Our blood pressure data were obtained from such kind of measurements and we have neglected onset and duration of mismanaged arterial hypertension [35].

On the other hand both systolic and diastolic blood pressures were positively correlated with the left atrium diameter and systolic pulmonary pressure. Also, we found negative correlation between systolic and diastolic arterial pressures and left ventricular systolic function. These data correspond with the findings of other studies [19,29,32,36,37].

We have also found that age and systolic and diastolic blood pressures were correlated with pulmonary systolic pressure. The impact of aging on the level of pulmonary systolic pressure was evaluated by other researchers too [25]. Relatively early cardiac catheterization studies have revealed the significant positive correlations between systemic vascular resistance and pulmonary vascular resistance [3,5].

Our study has several limitations. In our study population majority are women; Blood pressure data were obtained only from measurements conducted at health facility during the patient visit and we have neglected onset of arterial hypertension and antihypertensive treatment history [9, 35].

Despite above mentioned limitations we can conclude that echocardiographic characteristics reduced EF, increased LA diameter and LV mass), LVH, increased PSP, are independent risk factors for HF development and progression [1,2,7,18,19,23,33]. Furthermore, the echocardiographic characteristics are significantly correlated with age and determinants of obesity. It should be appropriate to conduct routine echocardiography in elderly and obese patients even in low cardiovascular risk group. This statement particularly relevant for Georgia as the frequency of obesity is very high in the Georgian population [35].

REFERENCES

1. Abhayarantna WP. Echocardiography for the “Superior Doctor” A Call to Aciton in the Management of Heart Failure, *J am Cardiol. Img.* 2012; 5(2): 141-143.
2. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al, Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1992;116:888-95.
3. Alpert MA, Bauer JH, Parker BM, Sanfelippo JF, Brooks CS. Pulmonary hemodynamics in systemic hypertension. *South Med J.* 1985; 78(7):784-9.
4. “American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report

- of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
5. Atkins JM, Mitchell HC, Pettinger WA. Increased pulmonary vascular resistance with systemic hypertension. Effect of minoxidil and other antihypertensive agents. *Am J Cardiol.* 1977; 39(6):802-7.
6. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6:359.
7. Carerj S, La Carrubba S, Antoni-Canteim F, et al. The Incremental Prognostic Value of echocardiography in Asymptomatic stage A Heart Failure, *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(10):1025-34.
8. Cuspidia C, Rescaldanic M, Salac C, Grassia G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies, *Journal of Hypertension* 2014; 32:16–25.
9. Devereux R, Pickering T, Harshfield G. et al, Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress, *Circulation* 1983;68(3): 470-476.
10. Douglas D. Schocken, et al. Prevention of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117;2544-2565.
11. Enayet K. Chowdhury, Garry L.R. Jennings, Elizabeth Dewar, Lindon M.H. Wing, Christopher M. Reid. Predictive Performance of Echocardiographic Parameters for Cardiovascular Events Among Elderly Treated Hypertensive Patients. *American J of Hypertension* Volume 29 Issue 7; 821-831.
12. ESC GUIDELINES DESK REFERENCE. ESC Committee for Practice Guidelines to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. *COMPENDIUM OF ESC GUIDELINES 2007*; 17-19.
13. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1628 –1637.
14. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996-1002.
15. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D, The epidemiology of heart failure: the Framingham Study, *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A.
16. Hobbs R, Boyle A. Heart Failure, Available at: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/heart-failure/>. Accessed June 11, 2009
17. Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the Coronary Artery Surgery Study. *Arch Intern Med.* 1994;154:417– 423.
18. Kalogeropoulos A, Psaty BM, Vasan RS. et al. Validation of the health ABS heart failure model for incident heart failure risk prediction: the Cardiovascular Health Study, *Circ Heart Fail* 2010;3: 595-502.
19. Kardys I, Deckers JW, Stricker B. et al. Distribution of echocardiographic parameters and their associations with cardiovascular factors in the Rotterdam Study, *Eur J Epidemiol.* 2010;25:481-490.
20. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305–313.
21. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88:1145–1172.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440.
23. Laure MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70:1180-4.
24. Maartje N. Niemeijer, Maarten J.G. Leening, Marten E. van den Berg, Albert Hofman, Oscar H. Franco, Jaap W. Deckers, Peter R. Rijnbeek, Bruno H. Stricker, Mark Eijgelsheim. Subclinical Abnormalities in Echocardiographic Parameters and Risk of Sudden Cardiac Death in a General Population: The Rotterdam Study. *Journal of heart Failure,* 2016; 22(1): 17-23.
25. Mahjoub H, Levy F, Cassol M. et al. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults, *Oxford Journals Medicine EHJ Cardiovascular Imaging* 2011; 10(5): 635-640.
26. Morricono L, Malavazos A, Coman C. et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obesity Research* 2002; 10: 6.
27. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al, Recommendations for the Evaluation of the Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography, *Europ. J of Echocard.* 2009; 10: 165-193.
28. Oh, Seward, Tajik. *The Echo manual.* Third Edition: 2006.
29. Patel A, Lavie J, Milani R. et al. Clinical Implications of left atrial enlargement: A review. *Ochsner J.* 2009; 9(4): 191–196.
30. Ramachandran S Vasan, *Epidemiology and causes of heart failure.* UptoDate 2013: 1-7. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-heart-failure> H12

31. Reddy HK, Koshy SKG, Wason S. et al. Echocardiography predicts adverse cardiac remodeling in heart failure, *Exp Clin Cardio*. 2004; 9(2):112-116.
32. Redfield MM, Jacobson SJ, Burnett JC et al, Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
33. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, et al. Heart volume and cardiovascular mortality: 16 year follow-up study of 1984 healthy middle-aged men. *Eur. Heart J* 1993; 14:592-6.
34. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population, *European Heart J* 1999; 20: 429-438.
35. Toidze M, Tabagari S, Mendis S, Norder P, Bregvadze-Tabagari N, Tvildiani L, Phkhaladze G, Talakvadze T. Risk Factors of Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Assessment of The Georgian Population By WHO/ISH Risk Assessment Scores. *J Innovative Medicine and Biology* 2012;1-2: 8-24.
36. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1995; 25(6):1155-60.
37. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ et al., Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-82.
38. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med*. 2001;249:253-261.

SUMMARY

ASSOCIATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADULTS WITHOUT CLINICAL MANIFESTATION OF HEART FAILURE

Rukhadze E., Bregvadze-Tabagari N., Tvildiani L.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The objective the study was to assess the association between echocardiographic parameters and established cardiovascular risk factors in adults without clinical manifestation of heart failure (HF).

A cross-sectional study was conducted between (September 2008 – December 2010) Consecutive sample of 177 participants were enrolled in the study.

We performed routine Transthoracic Echocardiography and evaluated several well established cardiovascular risk factors. The data was analyzed using SPSS, version 16.

LA was significantly correlated with age (r 0.396, p<0.000), WC (r 0.291, p<0.005), BMI (r 0.233, p<0.005), SBP (r 0.208, p<0.012) and TCH (r 0.163, p<0.049); IVS - with

age (r 0.318, p<0.000), WC (r 0.259, p<0.002), BMI (r 0.178, p<0.032), TCH (r 0.191, p<0.022); PWT – with age (r 0.313, p<0.000), WC (r 0.270, p<0.001), BMI (r 0.204, p<0.013), TCH (r 0.168, p<0.042); LVD – WC (r 0.201, p<0.015) and BG (r 0.176, p<0.034); with LVEDV – WC (r 0.240, p<0.004); with EF – SBP (r- 0.202, p<0.015), DBP (r -0.171, p<0.015) and with PSP – age (r 0.286, p<0.000), SBP (r-0.243, p<0.003), DBP (r 0.254, p<0.002).

As echocardiography characteristics are independent risk factors for Heart Failure development and progression and as most of them are correlated the age and obesity variables it should be appropriate to conduct routine echocardiography in aged and obese patients even in low CVD risk group. This statement particularly relevant for Georgia as the frequency of obesity is very high in the Georgian population.

Keywords: heart failure, risk factors, echocardiography, obesity, aging, Georgia.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И УСТАНОВЛЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рухадзе Е.А., Брегвадзе -Табагари Н.С.,
Твильдиани Л.Д.

Медицинский университет им. Д. Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между параметрами эхокардиографии и установленными факторами риска сердечно-сосудистых систем у взрослых без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Исследование, в которое были включены 177 участников, проведено в период с сентября 2008 г. по декабрь 2010 г. Выполнена рутинная трансторакальная эхокардиография и проведена оценка риск-факторов сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные в ходе исследования данные проанализированы с использованием программы SPSS, версия 16.

В результате исследования получены следующие данные: LA достоверно коррелирует с возрастом (r 0.396, p<0.000), WC (r 0.291, p<0.005), BMI (r 0.233, p<0.005), SBP (r 0.208, p<0.012) и TCH (r 0.163, p<0.049); IVS – с возрастом (r 0.318, p<0.000), WC (r 0.259, p<0.002), BMI (r 0.178, p<0.032), TCH (r 0.191, p<0.022); PWT - с возрастом (r 0.313, p<0.000), WC (r 0.270, p<0.001), BMI (r 0.204, p<0.013), TCH (r 0.168, p<0.042); LVD – WC

($r = 0.201$, $p < 0.015$) и BG ($r = 0.176$, $p < 0.034$); LVEDV – ($r = 0.240$, $p < 0.004$); EF – SBP ($r = 0.202$, $p < 0.015$), DBP ($r = -0.171$, $p < 0.015$) и PSP – возраст ($r = 0.286$, $p < 0.000$), SBP ($r = -0.243$, $p < 0.003$), DBP ($r = 0.254$, $p < 0.002$).

Полученные данные позволяют заключить, что поскольку параметры эхокардиографии являются независимыми показателями факторов риска развития и прогрессии сердечной недостаточности и большинство из них коррелирует с возрастом и ожирением, целесообразно проводить рутинную эхокардиографию пациентам в пожилом возрасте с ожирением даже в условиях низкой группы риска сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно актуально для Грузии, так как случаи ожирения весьма распространены среди населения.

რეზიუმე

ექოკარდიოგრაფიული მახასიათებლებისა და კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორების ასოციაცია ზრდასრულ ადამიანებში კლინიკურად მანიფესტირებული გულის უკმარისობის გარეშე

ე. რუხაძე, ნ. თაბაგარი-ბრეგვაძე, ლ. ტვილდიანი

დავით ტვილდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექოკარდიოგრაფიულ მახასიათებლებსა და კარდიოვასკულურ რისკ-ფაქტორებს შორის ასოციაციის დადგენა ზრდასრულ პირებში კლინიკურად მანიფესტირებული გულის უკმარისობის გარეშე.

კვლევა ტარდებოდა 2008 წლის სექტემბრიდან

2010 წლის დეკემბრამდე. კვლევაში მონაწილეობდა 177 პირი. პაციენტებს ჩატარდა სტანდარტული ექოკარდიოგრაფიული გამოკვლევა და კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორების შეფასება. შედეგების ანალიზისთვის გამოყენებული იყო პროგრამა SPSS, version 16.

გამოკვლევის შედეგად მიღებულია შემდეგი მონაცემები: LA მნიშვნელოვნად კორელირებდა ასაკთან ($r = 0.396$, $p < 0.000$), WC ($r = 0.291$, $p < 0.005$), BMI ($r = 0.233$, $p < 0.005$), SBP ($r = 0.208$, $p < 0.012$) და TCH ($r = 0.163$, $p < 0.049$); IVS - ასაკთან ($r = 0.318$, $p < 0.000$), WC ($r = 0.259$, $p < 0.002$), BMI ($r = 0.178$, $p < 0.032$), TCH ($r = 0.191$, $p < 0.022$); PWT – ასაკთან ($r = 0.313$, $p < 0.000$), WC ($r = 0.270$, $p < 0.001$), BMI ($r = 0.204$, $p < 0.013$), TCH ($r = 0.168$, $p < 0.042$); LVD – WC ($r = 0.201$, $p < 0.015$) და BG ($r = 0.176$, $p < 0.034$); LVEDV – WC ($r = 0.240$, $p < 0.004$); EF – SBP ($r = 0.202$, $p < 0.015$), DBP ($r = -0.171$, $p < 0.015$) და PSP – ასაკთან ($r = 0.286$, $p < 0.000$), SBP ($r = -0.243$, $p < 0.003$), DBP ($r = 0.254$, $p < 0.002$).

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ვინაიდან ექოკარდიოგრაფიული პარამეტრები გულის უკმარისობის განვითარებისა და პროგრესირების რისკ-ფაქტორების დამოუკიდებელი მანიფესტებია და მათი უმრავლესობა კორელირებს ავადმყოფის ასაკსა და სიმსუქნესთან, ხანდაზმულ პაციენტებში ჭარბი წონით რეკომენდებულია რუტინული ექოკარდიოგრაფიული კვლევის ჩატარება, მაშინაც კი, თუ ისინი დაბალი კარდიოვასკულური რისკის ჯგუფში შედიან. ეს მოსაზრება განსაკუთრებით აქტუალურია საქართველოსთვის, რადგან ქართულ პოპულაციაში ჭარბწონიანი პაციენტების წილი საკმაოდ მაღალია.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Рекалов Д.Г.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №3, Украина

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое клинически проявляется выраженной болезненностью, припуханием и снижением функций пораженных суставов [5,9]. Артралгический синдром, зачастую, предшествует симптоматике активного воспаления суставов, что может быть связано с наличием высокого титра провоспалительных цитокинов [6,19]. Костная резорбция является одним

из ключевых патологических изменений при РА, и в классических работах считается отражением воспалительных изменений в суставах, что обуславливает значимость максимально ранней и своевременной диагностики, особенно на ранних этапах [4,11]. Некоторые проинфламаторные цитокины, которые можно обнаружить в синовиальной жидкости при активном воспалении [2,22,23], включая матриксные металло-

протеиназы-3 (ММП-3), человеческий гликопротеин с молекулярной массой 39 кДа (YKL-40), ассоциированы с выраженной стимуляцией остеокластов [10,14,16]. В преclinical стадии, иногда за несколько месяцев и даже лет до манифестации клинической симптоматики [8], а также на развернутой стадии заболевания, объективными и адекватными маркерами патологических деструктивных процессов считаются С-конечные телопептиды коллагена I типа сыворотки (СТП-I) и II типа мочи (СТП-II), остеопротегерин (ОПГ) и хрящевой олигомерический матриксный протеин (ХОМП) [7]. Однако, остается невыясненной взаимосвязь и прогностическая ценность различных биомаркеров костно-хрящевой резорбции на максимально раннем этапе РА (рРА) и по мере прогрессирования деструктивных процессов суставного аппарата.

Целью исследования явилось определение клинической значимости биомаркеров прогрессирования костно-хрящевой деструкции у больных с ранним ревматоидным артритом.

Материал и методы. В исследование включены 150 пациентов старше 18 лет [1], с рРА с продолжительностью симптомов заболевания не более 12 месяцев. Возраст пациентов, в среднем, составил 48,3 лет (от 39 до 62 лет), из них 116 (77,42%) женщин, мужчин - 34 (22,58%), средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила 10,73±0,81 месяцев.

Большинство пациентов по уровню ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному протеину (АСРА) были серопозитивными, клиническая активность процесса согласно категоризации индекса DAS28 (СОЭ по методу Вестергрена) относилась к «высокой» активности [17,20,21], с умеренным нарушением функционального статуса по данным опросника HAQ. На момент включения более 70% пациентов в качестве терапии регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и только 14% - глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 5,1±1,8 мг/сутки (в пересчете на эквивалентные дозы преднизолона).

У больных определяли количественное содержание и качественный состав гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови (по уроновым кислотам и гексозам), изучали экскрецию ГАГ с мочой, рассчитывая концентрацию на 1 г креатинина. Проводили определение оксипролина (ОП) и его фракций (свободного (ОПс), протеинсвязанного (ОПп) и белковосвязанного (ОПб) оксипролина в сыворотке крови и моче. Исследовали уровень ММП-3, человеческого гликопротеина YKL-40, а также СТП-I, СТП-II, уровень ОПГ и ХОМП, методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемых к диагностическим набором инструкций.

Среди лабораторных показателей всем пациентам проводился общеклинический (лейкоцитарная формула и уровень СОЭ) и биохимический анализы крови, определение острофазовых реактантов (уровень С-реактивного протеина (СРП) (hsCRP ELISA, Biomerica, Inc, Германия); уровень РФ (Roche Diagnostics, Швейцария), среди иммунологических показателей определялись уровни ИЛ-1 β , - 10 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) для всех показателей использовались тест-системы R&D Systems (Minneapolis, MN, USA).

Уровень продуктов окислительной модификации белка – альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ) определяли как исходно (спонтанная активность), так и после стимулирования двухвалентным железом, металл-индуцированная модификационная деструкция протеиновых молекул в условиях интенсификации генерации свободных радикалов. Степень ОМБ в плазме крови определяли по методу Halliwell В. Метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидрозонов. Для инициации окислительной модификации белка использовали среду Фентона (0,1 М фосфатный буфер pH 7,4, 1 мМ Fe²⁺, 0,3 мМ H₂O₂). Для определения окислительной модификации белка проводили предварительное их осаждение с помощью 20% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Для работы брали два образца биопробы: для спонтанной и для металл-индуцированной регистрации окислительной модификации белка.

Обследуемым проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) области кисти и запястья доминирующей руки на аппарате Echelon (НИТАСНИ, Япония) (1.5 Т) с приспособлением для изучения области запястья, анализировали T1-взвешенные изображения корональных и аксиальных срезов, а также T2-взвешенные изображения после инъекций гадолиния [3,12]. Всем пациентам рутинно проводили рентгенографию пораженных суставов с последующим определением индекса Шарпа. Радиологическое исследование суставов проводилось с целью оценки уровня повреждения суставов, использовали модифицированный метод Larsen [15]: оценивали 8 проксимальных межфаланговых суставов, 2 сустава большого пальца, 10 метакарпофаланговых и суставы запястья. Степень суставных изменений оценивалась по шкале: 0-норма, 1-небольшие нарастания ткани; 2-эрозия костей с деструкцией менее 25% суставной поверхности, 3-26-50% суставной поверхности разрушено; 4-51-75% разрушено и 5-более 75% суставной поверхности разрушено [13].

Для определения наличия и характера зависимости между числовыми переменными использовали про-

цедуру регрессионного анализа, используя линейную, логарифмическую, степенную, экспоненциальную, полиномиальную (второй и третьей степени) модели, добиваясь независимого (с помощью критерия Darbin-Wothson), нормального распределения остатков при этом в качестве критерия согласия применяли величины асимметрии и эксцесса. Окончательный выбор уравнений регрессии проводили с помощью обобщенного критерия качества, который находили как взвешенную сумму обобщенного критерия точности и обобщенного критерия адекватности. В качестве критерия точности использовали нормированные значения средней относительной ошибки аппроксимации, а критерия адекватности - нормированные значения критерия Darbin-Wathson. При анализе регрессионных уравнений принимали во внимание величину множественного коэффициента корреляции и величину коэффициента детерминации R^2 .

Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых переменных (факторов) и зависимой переменной, базируясь на результатах корреляционного анализа и полученных регрессионных уравнениях при проведении простой регрессии, использовали процедуру множественного пошагового регрессионного анализа. При этом использовали метод пошагового последовательного исключения путем удаления из предварительно заданного набора переменных, переменной, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции, пока уровень значимости не достигал критического, установленного заранее на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, которая предполагает, что удаление переменной не приводит к значимому изменению коэффициента множественной корреляции между зависимыми и независимыми переменными.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы STATISTICA® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также SPSS 16.0, Microsoft Excel 2003. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных первичного обследования исходных уровней

биомаркеров и данных визуального исследования и опросников у обследованных лиц представлен в таблице 1.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют, что у всех пациентов диагноз РА был верифицирован на раннем этапе (в среднем, около 3 месяцев) [1]. Большая часть больных РА (92%) прошли повторную процедуру обследований.

В логистическом анализе, исходно, показатели YKL-40, ММП-3 и ХОМП, в дополнение к СРП, были статистически значимо взаимосвязаны с данными RAMRIS-синовит. Рассмотрены стандартизованный β и R^2 . Сила взаимосвязи была несколько выше для изучаемых биомаркеров в сравнении с СРП. Эти значимые взаимосвязи сохранялись при согласовании для возможных комбинаций факторов (возраст, пол, прием антиревматических препаратов и оральных кортикостероидов). После согласования по уровню СРП, взаимосвязи оставались значимыми для ХОМП ($p=0,01$) и YKL-40 ($p=0,05$), а для ММП-3 ($p=0,08$) стали статистически незначимыми.

Концентрации YKL-40 и ММП-3 в дополнение к СРП были также значимо взаимосвязаны с RAMRIS (отек костного мозга). Все ассоциации сохранялись значимыми в многофакторных анализах после согласования с возрастом, полом и лечением (базисными антиревматическими препаратами и пероральными ГК) [18].

Для утверждения полученных данных относительно стойкой взаимосвязи между YKL-40 и ММП-3 плазмы и признаками воспаления по данным МРТ, проведен анализ силы взаимосвязи активности клинического процесса с данными опросника DAS28. Уровни ММП-3 и YKL-40 были статистически значимо ассоциированы с DAS28. При согласовании с СРП, только ассоциация с YKL-40 оставалась значимой ($p=0,02$). Сила ассоциации с DAS28 была прочной для YKL-40, также как и для СРП, соответственно со стандартизацией β и R^2 . Отмечено существенное перекрытие уровней биомаркеров среди пациентов с высокой и низкой активностью заболевания.

Таблица 1. Исходные значения биомаркеров у обследуемых лиц

Биомаркеры	Значения
ОПГ, пмоль/л	3,9 (3,0-5,0)
ХОМП, Ед/л	10,8 (8,9-13,1)
СТП-I крови, нг/мл	0,37 (0,25-0,52)
СТП-II мочи, нг/ммоль	198 (130-314)
YKL-40, нг/мл	57 (41-97)
ММП-3, нг/мл	47 (22-83)
СРП, мг/л	5 (2-10)

Использование временного анализа было необходимо для определения, какие из ассоциаций между плазменным уровнем YKL-40 и ММП-3 и воспалительной активностью наблюдались при первичном обследовании и сохранялись в течение периода наблюдения посредством линейных смешанных модельных анализов. ММП-3 и YKL-40 в дополнение к СРП были ассоциированы как с признаками синовита и отека костного мозга, так и показателями DAS28. Значения р сохранялись значимыми также при согласовании с возрастом, полом и лечением. Ассоциации были независимыми для СРП с исключением ассоциации между YKL-40 и отеком костного мозга. Значимая ассоциация между ХОМП и RAMRIS (синовит) при первичном обследовании не была сохранена в процессе временного анализа. Незначимые временные ассоциации были выявлены для других рассматриваемых биомаркеров с различными исходами. Эта последовательность между перекрестным и временным анализами подтверждает теорию, что YKL-40 и ММП-3 ассоциированы с воспалительной активностью и независимы от уровня СРП.

В процессе наблюдения отмечено увеличение среднего значения шкалы эрозий на МРТ – 1 (0-2,5) спустя 1 год наблюдения. СТП-I при первичном обследовании был статистически значимо ассоциирован с последующей прогрессией, оцененной с помощью RAMRIS (эрозии) спустя 12 месяцев. СТП-I оставался значимым предиктором в многофакторном анализе после согласования с полом, возрастом, лечением и отеком костного мозга. Потенциальные предикторы эрозий по данным МРТ показаны в таблице 2.

Показатели РФ и DAS28 были исключены из финальной модели, поскольку они не были статистически значимыми. Проведенный анализ показал, что в дополнение к шкале отека костного мозга в исходных

условиях, только СРП и СТП-I были значимыми предикторами прогрессии, оцененной с помощью МРТ.

При оценке взаимосвязи между показателями прогрессии на рентгенограммах и биомаркерами в исходных условиях выявлена ассоциация с радиографической прогрессией при однофакторном анализе, а также сохранялись значимые предикторы в многофакторных анализах после согласования с возрастом, полом и лечением (антиревматическая терапия и пероральные ГК). DAS28, RAMRIS (отек костного мозга), уровень АСРА и РФ были исключены из финальной модели, поскольку они не были статистически значимыми. Кроме того, уровни обеих маркеров значительно «наслаивались» у пациентов с прогрессией и ее отсутствием. На полученной кривой после проведения анализа должны отрезки для СТП-I (0,30 нг/мл) и СТП-II (180 нг/ммоль) были идентичными. Чувствительность и специфичность идентификации прогрессии составила 82% и 56% для СТП-II в моче и 63% и 68% для СТП-I в плазме, соответственно.

Далее, для оценки значимости влияния разнообразных факторов в качестве предикторов развития эрозивного процесса (согласно индексу Ларсона) при РА проведен множественный пошаговый регрессионный анализ путем удаления из предварительно заданного набора переменных той, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции, до тех пор, пока уровень значимости переменной, не достигал критического (согласно величине коэффициента Фишера и установленного заранее на уровне 0,05 относительно нулевой гипотезы, которая предполагает, что удаление переменной не приводит к значимому изменению коэффициента множественной корреляции между независимой и зависимой переменными).

Таблица 2. Предикторы эрозий по данным МРТ

Показатели	β коэффициент (95% ДИ)	Стандартизированный β коэффициент	Коэффициент детерминации	Одномерный анализ	Многомерный анализ
				Уровень значимости	
ln ОПГ	-0,72 (-1,68; 0,25)	-0,18	0,02	0,15	–
ln ХОМП	0,13 (-0,34; 0,59)	0,07	0,00	0,59	–
ln СТП-I	0,32 (-0,01; 0,65)	0,26	0,07	0,05	0,05
ln СТП-II	0,23 (-0,01; 0,47)	0,24	0,04	0,06	0,25
ln YKL-40	0,07 (-0,17; 0,32)	0,07	0,00	0,55	–
ln ММП-3	0,12 (-0,05; 0,29)	0,17	0,03	0,16	–
СРП	0,02 (0,01; 0,03)	0,37	0,14	0,002	0,028

С учетом того, что различные показатели, интегрированные в полученную модель, имеют различную размерность и единицы измерения, для исследования значимости каждого фактора из пошаговой схемы, рассчитаны стандартизированные β -коэффициенты. Индекс Ларсона, рассматриваемый в математической модели в качестве переменной, подверженной влиянию различных предикторов, достоверно определялся комплексным влиянием следующих параметров:

Индекс Ларсон = $7,759 + 0,010 * \text{РФ} + 51,894 * \text{АФГ спонт} + 14,879 * \text{АФГ стимул} + 8,248 * \text{КФГ спонт} + 0,018 * \text{ИЛ-1}\beta + 0,013 * \text{ФНО-}\alpha + 0,047 * \text{АСРА} + 0,128 * \text{ИЛ-10} + 0,117 * \text{ММП-3} + 8,686 * \text{ГАГ сыв.} + 1,286 * \text{сГАГ/л} + 8,754 * \text{Оксипролин св.} + 16,25 * \text{ОП пептидсвяз.} + 12,211 *$

Общ ОП + $0,037 * \text{СОЭ} + 0,319 * \text{DAS28} + 0,083 * \text{инд. Шарпа}$

Рассмотрение веса учтенных факторов в объяснении вариаций результирующего признака, индекса Ларсона, согласно коэффициенту множественной корреляции ($R=0,71$; $R^2=0,504$, норм. $R^2=0,487$) позволяет статистически значимо обосновать, что полученная линейная модель адекватна ($F=24,23$, $p<0,001$) и органична, не является проявлением хаотично связанных параметров, и указывает на возможность построения достоверного прогноза.

Полученные данные указывают на отсутствие автокорреляции остатков регрессионной модели, что свидетельствует о достаточной адекватности и «неспособности» построенной зависимости, согласно рассчитанного значения критерия Дарбина-Уотсона, $DW = 1,54$). Высокое качество обнаруженной закономерности и значение коэффициента детерминации ($0,50$) свидетельствуют о хорошем приближении линии регрессии к наблюдаемым данным (полученное уравнение описывает более 50% всех значений индекса Ларсона у обследованных пациентов с РА). Среднеквадратическая погрешность предсказания регрессионного уравнения ($3,945$) указывает на реальную связь и взаимоотношения между изучаемыми признаками. Это свидетельствует также о достаточной точности полученного уравнения, хорошем приближении к рассчитанной линии регрессии имеющихся данных, а существующая достоверная связь может быть использована для априорной оценки величины индекса Ларсона, а также выявления основных детерминирующих факторов развития нарушений в костно-хрящевом комплексе.

Таким образом, в ходе проведения процедуры пошагового регрессионного анализа при выявлении основных параметров, детерминирующих изменение показателя индекса Ларсона, получено линейное уравнение и приведены регрессионные коэффициенты, позволяющие достоверно оценить вклад соответствующих параметров в динамику индекса Ларсона. Анализ стандартизированных β -коэффициентов регрессионной модели показал, что основными патогенетическими

предикторами развития субхондральных эрозий являются активность воспалительного процесса (уровень СОЭ), тяжесть иммунных сдвигов, обусловленных патологической активацией цитокинового комплекса и в значительной степени определяется патологической активацией карбонильного пути свободно-радикальных процессов (взаимосвязь с ранним маркером активации оксидации – металл-катализируемой АФГ, так и показатель длительно существующей про-антиоксидантного дисбаланса – КФГ спонт.) и избыточной продукцией ММП-3.

Следует отметить, что, в отличие от результата математического алгоритма анализа предикторов для НАQ, индекс Ларсона был достоверно ассоциирован с выраженным нарушением метаболизма как основного вещества, так и волокнистых структур матрикса соединительной ткани, сопровождающееся прогрессирующей потерей основных функционально значимых компонентов экстрацеллюлярного матрикса и проявляющееся достоверным увеличением содержания протеогликанов и оксипролина.

Суммируя полученные данные, необходимо отметить, что прогрессирующая костно-хрящевая деструкция в большей мере ассоциирована с концентрационными показателями таких биомаркеров, как СТП-I и СТП-II, и может быть адекватно спрогнозирована с использованием модифицированного индекса рентгенологических признаков суставной деструкции в последующие 5 лет. Однако, для верификации инфламаторных изменений целесообразно определение матриксных металлопротеиназ и человеческого гликопротеина YKL-40. Формирование и прогрессирование эрозивного повреждения суставных поверхностей, в наибольшей мере, детерминируется такими параметрами, как активность воспалительного процесса, при персистирующей патологической цитокиновой активации и, в значительной степени, определяется активацией карбонильного пути свободно-радикальных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-324.
2. de Hair M.J., van de Sande M.G., Ramwadhoebe T.H., et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 513–522.
3. Gilkeson G., Polisson R., Sinclair H. et al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging. *J.Rheumatol.* 1988; 15: 1361-1366.
4. Harre U., Lang S.C., Pfeifle R., et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6651.

5. Harre U., Georgess D., Bang H., et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 1791–1802.
6. Kleyer A., Schett G. Arthritis and bone loss: a hen and egg story. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26: 80–84.
7. Kopesky P., Tiedemann K., Alkekha D., et al. Autocrine signaling is a key regulatory element during osteoclastogenesis. *Biol. Open.* 2014; 3: 767–776.
8. Kleyer A., Finzel S., Rech J., et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 854–860.
9. Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373: 659–672.
10. Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11: 88–95.
11. Marinova-Mutafchieva L., Williams R.O., Funa K., et al. Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 507–513.
12. McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J. et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom-onset. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 350–356.
13. Molenaar E.T., Voskuyl A.E., Dinant H.J. et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 36–42.
14. Nielen M.M.J., van Schaardenburg D., Reesink H.W. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 380–386.
15. Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D., et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 345–351.
16. Souza P.P., Lerner U.H. The role of cytokines in inflammatory bone loss. *Immunol. Invest.* 2013; 42: 555–622.
17. Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 155–163.
18. Smolen J.S., Sokka T., Pincus T., Breedveld F.C. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate and quantitative measures. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21(31): 209–210.
19. Van Boekel M.A., Vossenaar E.R., van den Hoogen F., van Venrooij W.J. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.* 2002; 4: 87–93.
20. van der Heijde D.M., Jacobs J.W. The original «DAS» and the «DAS28» are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(5): 942–945.

21. van der Helm-van Mil A.H., Verpoort K.N., Breedveld F.C. et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: 949–958.
22. Verstrepen L., Bekaert T., Chau T.L. et al. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme». *Cellular and molecular life sciences* 2008; 65(19): 2964–2978.
23. Vossenaar E.R., Smeets T.J.M., Kraan M.C., et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3485–3494.

SUMMARY

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS OF OSTEOCHONDRAL LESIONS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Rekalov D.

Zaporozhye State Medical University, Department of Internal Medicine №3, Ukraine

The aim of the research was to study biomarkers of osteochondral lesions on early stages of rheumatoid arthritis (RA). The data showed the prognostic value of indicators of the erosive and destructive changes of joints in early and in the advanced stage of RA. Indicators that determine how directly, inflammatory process activity and markers associated with the speed and staging damage of articular surfaces is analyzed. That can adequately justify individualized clinical strategy in patients with early RA.

Keywords: early rheumatoid arthritis, regression analysis, subchondral erosion, bone and cartilage lesions, biomarkers.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДЕТЕРМИНАЦИИ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Рекалов Д.Г.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №3, Украина

Изучены биомаркеры костно-хрящевой деструкции на максимально ранних этапах развития ревматоидного артрита. Проведена верификация прогностической ценности показателей эрозивно-деструктивных процессов суставного аппарата при раннем ревматоидном артрите и на развернутой стадии. Проанализированы показатели, детерминирующие как, непосредственно, активность воспалительного процесса, так и клю-

чевые цитокины, ассоциированные с быстротой и стадийностью повреждения суставных поверхностей. Вышеизложенные результаты исследования позволяют

адекватно обосновать индивидуализированную клиническую тактику у пациентов с ранним ревматоидным артритом.

რეზიუმე

ბიომარკერების კლინიკური ღირებულება ძვალ-ხრტილოვანი დესტრუქციის დეტერმინაციისათვის ადრეული რევმატოიდული ართრიტის დროს

დ. რეკალოვი

ზაპороვიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან სნეულებათა კათედრა №3, უკრაინა

შესწავლილია ძვალ-ხრტილოვანი დესტრუქციის ბიომარკერები რევმატოიდული ართრიტის განვითარების მაქსიმალურად ადრეულ ეტაპზე. ჩატარებულია სასახსრე აპარატის ეროზიულ-დესტრუქციული პროცესების მანევრებლების პროგნოზული ღირებულების ვერიფიკაცია ადრეული რევმატოიდული ართრიტის და მისი გავრცელებული სტადიის პირობებში. გაანალიზ-

იზებულია ანთებითი პროცესის დეტერმინაციული მანევრებლები, ასევე, სასახსრე ზედაპირის დაზიანების სისწრაფესა და სტადიურობასთან ასოცირებული საკვანძო ციტოკინები. ყოველივე იძლევა თითოეული ავადმყოფისათვის კლინიკური ტაქტიკის ადეკვატურად დასაბუთების საშუალებას პაციენტებში ადრეული რევმატოიდული ართრიტით.

PREVALENCE OF DEPRESSION AND ITS GRADING IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

¹Rasputina L., ²Rasputin V., ¹Ovcharuk M., ²Serhiichuk O., ¹Broniuk A.

¹Pyrohov Memorial National Medical University, Vinnytsia;

²Public institution "Vinnytskyi rehionalnyi tsentr sertsevo-sudynnoi patolohii", Ukraine

Cardiovascular diseases and depression are the most serious health problem of today not only in our country but also all over the world [2,6,9].

The prevalence of major depression (MD) with underlying CHD ranges within 15-23%, and reaches 20% (small depression makes the same figure) in patients with a recent myocardial infarction (MI). We established that one third of patients with CHD who underwent stenting of coronary arteries (CAS), had a tendency to depressive disorders [1,5,9,13].

High incidence of anxiety-and-depressive disorders of different severity was observed in patients following interventions for myocardial revascularization, considered today the most effective treatment for CHD, perhaps featuring significant stressful events [1,5,11,14].

Depression is a factor that almost twice increases the risk of cardiovascular complications, especially in post-MI conditions. Depression is not only a risk factor for CHD, but also significantly burdens the clinical course of CHD and worsens the prognosis [2,10].

Most research aimed at studying a relationship between growing depression severity and CVS pathology revealed that the stronger the depression, the sooner and more severe were CHD symptoms.

According to typology of depression in post-myocardial (MI) patients, we should take into account different types of connection between depression and cardiovascular disorders [3]:

- 1) occurrence of MI with underlying outrun or existing depression;
- 2) simultaneous occurrence of MI and depression;
- 3) depression, developed in the early post-MI period;
- 4) depression, developed in MI-recovery period.

The main factors contributing to occurrence of depression in patients with CHD should be considered [7,12,13]:

- severe heart failure is characterized by somatogenic (vascular) depression as a result of hemodynamic disturbance;
- exacerbation of CHD may trigger development of next episode of chronic depression;
- MI often becomes a traumatic factor associated with occurrence of nosogenic depression;

- Depressive symptoms cause exaggeration of CHD symptoms due to cardialgia, changes in heart rhythm and rate, and blood pressure fluctuations with underlying somatoform autonomic dysfunctions.

There are some factors contributing to worsening prognosis in patients with CHD and comorbid depression. We have found that patients with depression present major defects in physiological characteristics of platelets [4]

- Abnormally high level of intracellular free calcium;
- Hypersensitivity of serotonin (5-HT) and catecholamine receptors;
- Hyperproduction of factor 4 and b-thromboglobulin.

Data on prevalence of depression with some underlying systemic diseases are extremely controversial, which may be explained by methodological problems, including the lack of clear long-term approach to diagnostics of this condition and rather superficial understanding of depression in somatic patients by physicians. The average prevalence of depression in patients of primary medicare institutions is 10%, and 22-33% among outpatients, depending on somatic disease.

The results of major international INTERHEART study show that depression and anxiety are among the nine most important risk factors that determine the MI morbidity and mortality throughout the world, regardless of gender, region of residence and ethnicity of people [15].

The results of prospective cardiovascular health study present that patients with pronounced depression have 40% higher risk of CHD and 60% higher risk of death within a 6-year follow-up period [9].

Taking into account the topicality of this research, growing interest of medical community in a problem of depression as a factor of unfavorable MI prognosis, and clear understanding of the necessity to influence it, we have planned and performed this work.

Our study is focused on survey of prevalence of depression and its grading in patients with CHD and MI in particular.

Material and methods. The study consisted in phased inquiry of patients according to the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care (Order of the MOH of Ukraine No. 1003 dated 25 December 2014). In the first phase, we performed a depression screening using a PHQ - 2 questionnaire (Table 1).

After positive answer to at least one question, we assessed the severity of depression using a questionnaire. Patient Health Questionnaire - PHQ-9 is a depression self-assessment scale consisting of nine items, effective for diagnostics of vegetovascular dysfunction, as well as for selection of methods/medicines for treatment and monitoring therapy results (Table 2).

Table 1. Depression Screening Questionnaire (Patient Health Questionnaire PHQ-2)

Question		Answer	Answer
1	How often have you had poor mood, blues, or feelings of hopelessness over past month?	Yes	No
2	How often have you noticed lack of interest in or pleasure from things that usually interest you or bring you pleasure over past month?	Yes	No

Table 2. Patient Health Questionnaire - PHQ-9

Patient Name _____ Date of Visit _____					
Over the past 2 weeks, how often have you been bothered by any of the following problems? (mark your answer '√')		Not at all	Several Says	More than Half the Days	Nearly Every Day
1.	Little interest or pleasure in doing things (no desire to do things)	0	1	2	3
2.	Feeling down, depressed or hopeless	0	1	2	3
3.	Trouble falling asleep, staying asleep, or sleeping too much	0	1	2	3
4.	Feeling tired or having little energy (fatigue)	0	1	2	3
5.	Poor appetite or overeating	0	1	2	3
6.	Feeling bad about yourself – or that you are a failure or have let yourself or your family down	0	1	2	3
7.	Trouble concentrating on things, such as reading the newspaper or watching TV	0	1	2	3
8.	Moving or speaking so slowly that other people could have noticed. Or, the opposite – being so fidgety or restless that you have been around a lot more than usual	0	1	2	3
9.	Thoughts that you would be better off dead or hurting yourself in some way	0	1	2	3
Column Totals					
All Totals Together =					

Table 3. Assessment of depression severity

Total Score	Depression Severity
0-4	No Depression
5-9	Minimal ('Subclinical') depression
10-14	Major Depression, mild depression
15-19	Major Depression, moderately severe
20-27	Major Depression, severe

Table 4. General Data of Studied Patients

Description	MI patients, n=125
Average age, years	(64.2±4.7)
Men	78 (62.4%)
Women	47 (37.6%)
Pensioners	62 (49.6%)
Persons with established disability	15 (12%)
Employed at admission	48 (38.4%)
First admission to hospital (for any reasons)	98 (78.4%)
Thrombolysis	8 (6.4%)
Revascularization (urgent stenting)	64 (51.2%)
Burdened heredity in cardiovascular diseases	32 (25.6%)
Burdened heredity in diabetes mellitus	12 (9.6%)
Smokers	45 (36%)
Diabetes mellitus with drug correction	49 (39.2%)
Obesity	34 (27.2%)
Hypertension	98 (78.4%)
Angina history	41 (32.8%)
MI history	19 (15.2%)

All patients were assessed a degree of depression according to total score under the PHQ-9 Questionnaire (Table 3).

In the first phase, we questioned 125 MI patients of average age 64.2±4.7 using the PHQ - 2 tool. Questioning was conducted on 7-10 day of patients' stay at clinic. The inclusion criteria: men and women older than 35 years with acute MI and ST segment elevation; no other serious illness at the time of inclusion, including chronic diseases in decompensating phase, which could significantly influence patients' willingness to cooperate. In the next phase, we also used the PHQ - 2 questionnaire to survey 80 patients.

Statistical analysis of the obtained results was performed on a personal computer using statistical software package SPSS 12.0 for Windows (Grand Pack, Serial Number 9593869). We applied nonparametric tests (Mann-Whitney U test for two independent variables (samples), Wilcoxon test to compare two dependent variables (samples), and Kendall rank correlation analysis.

Results and their discussion. In the first phase, we found that questions of questionnaire for screening depressive disorders PHQ-2 were positively answered by 80 patients (64.3%) (Fig. 1).

Among those who answered positively to at least one question were 27 (33.8%) women of average age (64.9±7.2) years and 53 (76.2%) vof average age (59.3±6.1) years.

Among those who responded positively to PHQ-2 questionnaire dominated patients, first admitted for any disease in the last year. 64 (80%) patients had concomitant diseases, in particular diabetes mellitus - 38 (47.5%), and hypertension - 78 (97.5%). We did not establish any significant difference between the number of positive responses to a questionnaire and medical history of patients.

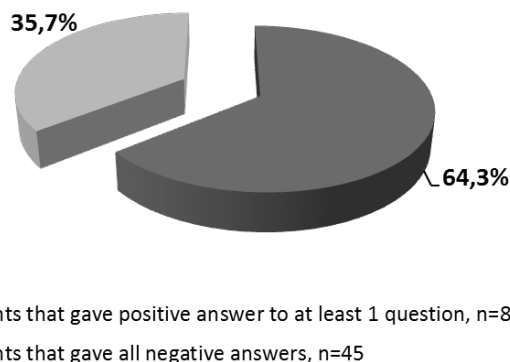


Fig. 1. Results of depression screening survey using PHQ-2 Questionnaire

In the next phase, we screened all patients that gave positive answer to PHQ-2 questions using the PHQ-9 questionnaire in order to assess the severity of depression. We found that 12 (15%) people scored 0 to 4 PHQ-9 points, thus demonstrating no depression diagnosis (Fig. 2). 25 (31.3%) patients scored 5 to 9 points, which corresponded to minimal "subclinical" depression.

At the same time, 20 (25%) patients presented signs of mild depression, corresponding to 10-14 points. 16 patients (20%) scored 15 and 19 points, which corresponded to moderately severe depression. We also found 7 (8.7%) patients, which scored 20-27 points and had signs of severe depression.

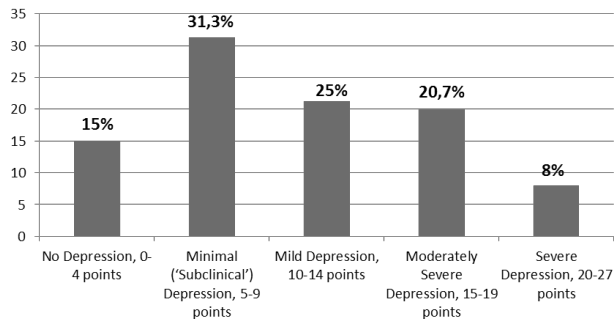


Fig. 2. Distribution of acute MI patients according to depression severity under PHQ-9 survey

Therefore, the study established the prevalence of depression among MI patients. Total signs of depression of different severity grades were diagnosed in 68 (54.4%) patients. Over half of patients have an additional factor of cardiovascular risk, complications, and generally unfavorable prognosis.

It should be noted that patients with depression were distributed depending on their grade in the following groups: patients with minimal depression - 25 (36.8%), mild depression - 20 (29.4%), moderately severe depression - 16 (23.6%), and severe depression - 7 (10.2%) (Fig. 3).

Quite a large proportion of patients were subjects with minimal to mild depression symptoms; these were patients who needed analysis and psychological assistance. The other group consisted of subjects with moderate severe and severe depression, which certainly required medicamental correction of their condition.

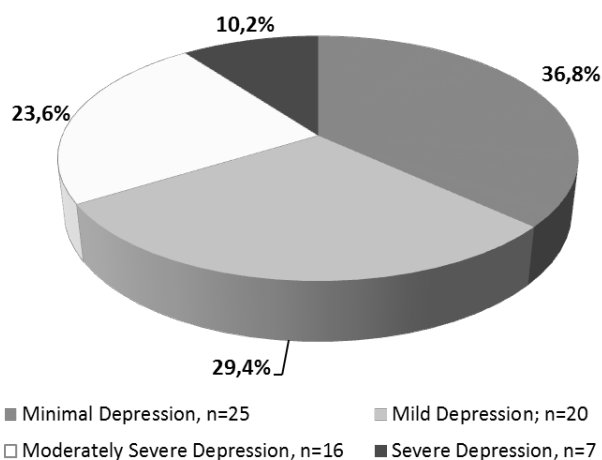


Fig. 3. Distribution of patients with diagnosed depression by severity grades

Among patients with minimal depression dominated males ($p=0.05$) of average age (56.7 ± 5.7) years ($p=0.05$) after myocardial revascularization ($p=0.002$), with obesity ($p=0.05$), hypertension ($p=0.05$), and those admitted for the first time for any diseases ($p=0.02$).

Among patients with severe and moderately severe depression dominated older subjects of average age (68.7 ± 5.8) years, females ($p=0.05$) without revascularization ($p=0.001$), with concomitant diabetes mellitus ($p=0.002$), repeated annual admissions ($p=0.05$), and the history of MI ($p=0.01$).

Conclusions: anxiety-and-depressive disorders are prominent among factors that may influence the prognosis and course of disease in patients with MI. At the same time, physicians do not pay enough attention to detection of depression and assessment of its severity. The treatment of these patients is also needed to be further improved and studied. We found that depression of various severity was found in 68 (54.4%) patients. The severity of depression is clearly related to age, gender of patients, comorbid diseases, MI and revascularization history. It is absolutely clear that this topic requires to be further analyzed and studied.

REFERENCES

1. Индика С. Поширеність депресії та зв'язок з іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів після інфаркту міокарда на амбулаторному етапі реабілітації. Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві: зб. наук. пр. 2012; 4(20): 369-372.
2. Бабич В.В. Непсихотичні психічні порушення у хворих на серцево-судинні захворювання. Архів психіатрії 2005; 4 (43): 95-99.
3. Волошин П.В., Пономаренко В.М., Напрєєнко О.К., Марути Н.О. та ін., редактори. Критерії діагностики і лікування психічних розладів та роладів поведінки у дорослих: Клінічний посібник. Харків: Арсіс; 2000: 303.
4. Напрєєнко А.К., Латчман Н. Депресивные расстройства в амбулаторной общесоматической практике. Журнал психиатрии и медицинской психологии 2002;1(9): 46-49.
5. Оганов Р.Г., Ольбінська Г.І. та ін. Депресія в загальномедичній практиці. Результати програми КОМПАС. Кардіологія 2004; 1; Ч. I: 48-54.
6. Смулевич А.Б. с соавт. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости Афобазола). Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина 2006: 3-9.
7. Чабан О.С., Хаустова О.О. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування). Київ: ТОВ «ДСГ Лтд»; 2004: 96.
8. Albert C.M., Chae C.U. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. Circulation 2005; 111: 480-487.

9. Deborah E. Barnes et al. Depressive Symptoms, Vascular Disease, and Mild Cognitive Impairment Findings From the Cardiovascular Health Study. Arch Gen Psychiatry. 2006; 63(3): 273-279.
10. Kuhl U., Pauschinger M., Seeberg B. et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. Circulation 2005; 112: 1965-1970.
11. Kang H.K., Bullman T.A., Taylor J.W. Risk of selected cardiovascular diseases and posttraumatic stress disorder among former World War II prisoners of war. Annals of epidemiology 2006; 16(5): 381-386.
12. Katerndahl D. Panic and plaques: panic disorder and coronary artery disease in patients with chest pain. J Am Board Fam Pract 2004; 17(2): 114-126
13. Lesperance F. et al Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. Psychosomatic Medicine 1996; 58: 99-110.
14. Nabi H., Kivimaki M., Batty G.D. et al. Increased risk of coronary heart disease among individuals reporting adverse impact of stress on their health: the Whitehall II prospective cohort study. Eur Heart J 2013; 34: 2697-2705.
15. Yusuf S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 11-17; 364(9438): 937-52.

SUMMARY

PREVALENCE OF DEPRESSION AND ITS GRADING IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

¹Rasputina L., ²Rasputin V., ¹Ovcharuk M.,
²Serhiichuk O., ¹Broniuk A.

¹Pyrohov Memorial National Medical University, Vinnytsia; ²Public institution "Vinnytskyi rehionalnyi tsentr sertsevo-sudynnoi patolohii", Ukraine

The purpose of our work was to determine a prevalence of depression and its distribution by grades in patients with a coronary heart disease, namely – with the myocardial infarction. The study involved 125 patients of average age 64.2±4.7 years, treated at cardiology department for myocardial infarction. The first stage was a depression screening using PHQ – 2 questionnaire. In case of positive answer to at least one question, we assessed the severity of depression using a PHQ-9 tool. We established, that PHQ-2 questionnaire questions for screening depressive disorders were positively answered by 80 patients (64.3%). Total signs of depression of various severity grades was diagnosed in 68 patients (54.4%). Minimal depression was diagnosed in 25 (36.8%) patients, mild depression – in 20 (29.4%) patients, moderately severe disease – in 16 (23.6%) patients, and severe depression – in 7 (10.2%) patients. The severity of depression was clearly related to age, gender of patients, comorbid diseases, and a history of MI and revascularization.

Keywords: coronary heart disease, myocardial infarction, depression.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ И ЕЕ СТЕПЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹Распутина Л.В., ²Распутин В.В., ¹Овчарук М.В.,
²Сергийчук О.Л., ¹Брониук А.В.

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова; ²Коммунальная организация «Винницкий региональный центр сердечно-сосудистой патологии», Украина

Целью исследования явилось установление распространенности депрессии и определение ее степени среди пациентов с инфарктом миокарда. Обследовано 125 пациентов, средний возраст 64,2±4,7 лет, которые находились на лечении в кардиологическом отделении по причине инфаркта миокарда. На первом этапе был проведен скрининг депрессии с помощью анкеты PHQ-2. При положительном ответе хотя бы на один вопрос, проведена оценка тяжести депрессии с помощью опросника PHQ-9. Установлено, что на вопросы опросника для скрининга депрессивных расстройств PHQ-2 положительно ответили 80 (64,3%) пациентов. Признаки депрессии различной степени диагностированы у 68 (54,4%) пациентов: 25 (36,8%) пациентов имели легкую степень депрессии, 20 (29,4%) – умеренную степень, 16 (23,6%) – средней степени тяжести и 7 (10,2%) – тяжелую депрессию. Степень тяжести депрессии находится в прямой корреляции с возрастом, полом, коморбидными заболеваниями, перенесенным ранее инфарктом и реваскуляризацией миокарда.

რეზიუმე

დეპრესიის გავრცელების და მისი ხარისხის განსაზღვრა პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით

¹ლ. რასპუტინა, ²ვ. რასპუტინი, ¹მ. ოვჩარუკი,
²ო. სერგიჩუკი, ¹ა. ბრონიუკი

¹ვინიცის ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²კომუნალური ორგანიზაცია “ვინიცის გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის რეგიონული ცენტრი”, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დეპრესიის გავრცელების შეფასება და მისი ხარისხის განსაზღვრა პაციენტებში მიოკარდიუმის ინფარქტით. გამოკვლეულია 125 პაციენტი მიოკარდიუმის ინფარქტით (ქალი – 47, კაცი – 78, საშუალო

ასაკი - $64,2 \pm 4,7$ წელი). ავადმყოფებს სტაციონარული მკურნალობა უტარდებოდა ქ. ვინიცის გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის ცენტრში, კარდიოლოგიურ განყოფილებაში. კვლევის I ეტაპზე ჩატარდა დეპრესიის სკრინინგი PHQ-2 ანკეტის მეშვეობით; თუნდაც ერთ შეკითხვაზე დადებითი პასუხის შემთხვევაში PHQ-9 კითხვარის გამოყენებით განისაზღვრებოდა დეპრესიის სიმძიმე. დეპრესიული აშლილობის დასადგენად გამოყენებული დეპრესიული სკრინინგის PHQ-2

კითხვებზე დადებითი პასუხი მიღებული იყო 80 (64,3%) პაციენტისაგან. დეპრესიის სხვადასხვა ხარისხის ნიშნები აღმოაჩნდა 68 (54,4%) პაციენტს, მათგან მსუბუქი დეპრესია – 45 (36,8%), ზომიერი – 20 (29,4%), საშუალო – 16 (23,6%), მძიმე – 7 (10,2%) პაციენტს. კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ დეპრესიის მძიმე ხარისხი კორელირებს ავადმყოფის ასაკთან, სქესთან და კომორბიდულ დაავადებებთან, კერძოდ, გადატანილ ინფარქტთან და მოკარდიუმის რევასკულარიზაციასთან.

DEPENDENCE OF HEART RATE IN TERMS OF THE DAILY MONITORING INDICATORS ON THE ACTIVITY OF PATHOLOGICAL PROCESS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

¹Abrahamovych O., ¹Abrahamovych U., ²Kushyna A., ¹Guta S., ¹Farmaha M.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ²Stryi Central District Hospital, Ukraine

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that causes lesions of vital organs and systems, thereby significantly limiting social and professional activity, contributes to early disability, reduced life expectancy and increased mortality of patients [1,2]. Patients with SLE are fivefold exposed to an increased risk of death compared with the general population, one of the main reasons for what are syntropic comorbid circulatory system lesions [2,4,9]. More than half of patients with SLE could have lesions of peri-, mio- and endocardium, coronary arteries, disorders in blood pressure regulation system, etc [2].

The idea of the role and significance of heart rate (HR) in clinical practice have recently changed significantly. Modern scientific literature is being rapidly supplemented with new information about the dependence between heart rate and myocardial oxygen consumption level, changes in minute blood volume [3], an increased risk of atherosclerosis, myocardial infarction, hypertension, etc. [5,7]. Extensive epidemiological studies that explored the correlative links between heart rate at rest and cardiovascular mortality showed that heart rate is inversely proportional to the length of life, but its growth is an independent unfavorable marker of the prognosis on cardiovascular mortality [6,8].

In view of this study the heart rate in patients with SLE, particularly based on clinically important parameters, which include activity of pathological process, can be considered an important and urgent issue that requires further research.

Therefore the purpose of our study was to find out the dependence of the daily monitoring indicators of heart

rate (DMHR) from the activity of pathological process in patients with systemic lupus erythematosus.

To achieve this goal, our objectives were to evaluate SLE patients', depending on the activity of pathological process, average, maximum and minimum heart rate indicators during the day, as well as active and passive periods.

Material and methods. In Rheumatological Center of Danylo Halytsky Lviv National Medical University on the basis of Lviv Regional Clinical Hospital in a randomized manner 83 patients were examined, among them – 71 women (85.5%) and 12 men (14.5%) aged 17 to 68 (at the time of DMHR examining average age – $38,6 \pm 1,3$), which were diagnosed SLE according to the criteria of the American College of Rheumatology (1982, 1997). Subsequently these patients, according to the activity of the pathological process at the time of the survey, were stratified into three groups. The I group (with the I degree of activity) included 30 patients, 25 (83.3%) of them were women and 5 (16.7%) men aged 22 to 66 (average age – $42,9 \pm 2,1$). The II group (with the II degree of activity) included 39 patients, among them 33 (84.6%) women and 6 (15.4%) men aged 17 to 68 (average age – $37,9 \pm 1,8$). The III group (with the III degree of activity) included 14 patients, among them 13 (92.9%) women and 1 (7.1%) man aged 23 to 55 (average age – $31,3 \pm 2,8$). The control group amounted to 35 practically healthy individuals, which by gender and age indicators equaled the patients of the three groups mentioned above.

The research of HR during the day was conducted using the apparatus ABPM-04 (company «Meditech», Hungary),

which was standardized by the two international classes of accuracy – Association for Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) (USA) and the British Hypertension Society (BHS) (UK). According to the standard protocol the monitor had been activated every 15 min during the day (from 06⁰⁰am to 21⁵⁹pm) and every 30 min during the night (from 22⁰⁰pm to 05⁵⁹am).

The indicators of HR in 35 practically healthy individuals are represented in Table 1. According to the set tasks, the heart rate indicators in patients with SLE were compared: 1) with different degrees of activity of SLE among themselves – patients with I degree of SLE activity were compared with the II and III degrees, and also II level with III level, setting the goal to find out whether the growth of SLE activity somehow changes the heart rate indicators, and if so, in what way; 2) at different day periods – the active and the passive periods, setting the goal to find out the dependence of the heart rate indicators of patients with different SLE activity from circadian rhythms in them.

The actual material was processed on a PC in Microsoft Excel program using the descriptive statistics and Student's t-distribution (William Sealey Gosset) in order to compare samples with normal distribution. The results are presented

as $M \pm m$, n – number of patients examined in a group. The result was considered statistically significant when $p < 0,05$.

For all the surveyed health safety measures were applied, patient rights, human dignity and moral and ethical standards were met in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the European Convention on Human Rights and Biomedicine and the relevant laws of Ukraine.

Results and their discussion. The results of the research implementation of average, maximum and minimum HR during the day (the first step), subsequently with consideration of the active and passive periods (the second step) depending on the activity of the pathologic process presented in Tables 2 and 3.

According to the results presented in Table 2 (the first step), average, maximum and minimum HR during the day is significantly higher than similar indicators of the healthy individuals.

Average, maximum and minimum HR indicators during the day in patients with II degree of SLE activity in comparison with I did not differ significantly in the compared groups.

Table 1. The indicators of the daily monitoring of heart rate in patients of the control group

Pos. No	Indicator	Referential meanings
1.	Daily HR	67,77±1,49/min
2.	Maximum HR	90,31±2,89/ min
3.	Minimum HR	53,08±1,13/ min
4.	Average HR in active period of the day	70,54±1,62/ min
5.	Average HR in active period of the day	61,23±1,39/ min
6.	Maximum HR in active period	90,08±2,95/ min
7.	Maximum HR in passive period	71,54±1,85/ min
8.	Minimum HR in active period	55,23±1,35/ min
9.	Minimum HR in passive period	54,23±1,59/ min

Table 2. Average, maximum and minimum heart rate frequency during the active and the passive periods of patients with SLE depending on the activity of the disease (n ; $M \pm m$; p)

Pos. No	DMHR indicators, referential meanings	Practically healthy (n=35) $M \pm m$; p	SLE patients		
			I group (n=30) $M \pm m$; p	II group (n=39) $M \pm m$; p	III group (n=14) $M \pm m$; p
1.	Average HR/min	67,77±1,49	75,67±1,60 ***	73,69±1,40 **	80,42±2,78 *** #
2.	Maximum HR/min	90,31±2,89	116,31±4,39 ***	115,64±3,79 ***	118,57±5,95 ***
3.	Minimum HR/min	53,08±1,13	57,63±1,25 **	55,97±1,17 *	64,43±2,79 *** ## Δ

* – $p < 0,05$ according to Student's t-distribution, in comparison with practically healthy;
 ** – $p < 0,01$ according to Student's t-distribution, in comparison with practically healthy;
 *** – $p < 0,001$ according to Student's t-distribution, in comparison with practically healthy;
 # – $p < 0,05$ according to Student's t-distribution, comparison of group II with group III;
 ## – $p < 0,01$ according to Student's t-distribution, comparison of group II with group III;
 Δ – $p < 0,05$ according to Student's t-distribution, comparison of group I with group III

Table 3. Average, maximum and minimum heart rate frequency during the active and the passive periods in patients with systemic lupus erythematosus depending on the activity of the disease (n; M±m; p)

Pos. No	DMHR indicators, referential meanings	Practically healthy (n=35) M ± m; p	SLE patients		
			I group (n=30) M ± m	II group (n=39) M ± m; p	III group (n=14) M ± m; p
1.	Average HR in active period/min	70,54 ± 1,62	81,63 ± 1,86 ***	79,26 ± 1,52 ***	83,64 ± 2,77 ***
2.	Maximum HR in active period/min	90,08 ± 2,95	116,3 ± 4,39 ***	155,64 ± 3,79 ***	116,85 ± 5,84 ***
3.	Minimum HR in active period/min	55,23 ± 1,35	59,63 ± 1,27 *	59,44 ± 1,40 *	66,86 ± 2,70 *** # Δ
4.	Average HR in passive period /min	61,23 ± 1,39	65,43 ± 1,52 * ◆◆◆	63,38 ± 1,30 ◆◆◆	74,0 ± 3,12 *** ## Δ◆
5.	Maximum HR in passive period /min	71,54 ± 1,85	79,4 ± 2,16 ** ◆◆◆	76,67 ± 1,85 * ◆◆◆	93,14 ± 5,61 ** ## Δ◆◆
6.	Minimum HR in passive period/min	54,23 ± 1,59	58,10 ± 1,31 *	54,41 ± 1,25	65,36 ± 2,80 ** ## Δ

* – $p < 0,05$ according to Student's t -distribution, in comparison with practically healthy;

** – $p < 0,01$ according to Student's t -distribution, in comparison with practically healthy;

*** – $p < 0,001$ according to Student's t -distribution, in comparison with practically healthy;

◆ – $p < 0,05$ according to Student's t -distribution, in comparison with the corresponding indicator in active day period in the same group;

◆◆ – $p < 0,01$ according to Student's t -distribution, in comparison with the corresponding indicator in active day period in the same group;

◆◆◆ – $p < 0,001$ according to Student's t -distribution, in comparison with the corresponding indicator in active day period in the same group.

– $p < 0,05$ according to Student's t -distribution, comparison of group II with group III;

– $p < 0,01$ according to Student's t -distribution, comparison of group II with group III;

Δ – $p < 0,05$ according to Student's t -distribution, comparison of group I with group III

In patients with III degree of SLE activity the average and minimum HR is significantly higher (by $9,13 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) and $15,12 \pm 3,0\%$ ($p < 0,01$)), compared to the patients with II degree. Besides the minimum HR in patients with III degree of activity was significantly higher [by $12,12 \pm 3,0\%$ ($p < 0,01$) compared with I.

According to the results presented in Table 2, regularity of HR increase, influenced by the growth of disease activity, is demonstrated by the evaluation results of minimal HR in patients with III degree of SLE activity.

Also were studied (the second step) features of average, maximum and minimum HR during separately active and passive periods in SLE patients and their dependence on the activity of pathological process (Table 3).

According to indicators of average, maximum and minimum HR during separately active and passive periods, presented in Table 3, they were higher (except minimum heart rate in patients with SLE of the second group in passive period) with statistically significant (especially average and maximum HR of an active period, and also average HR in passive period in patients of III group) difference (except average and minimum HR in patients of the second group in passive period) of the referential indicators in healthy individuals. In all cases DMHR indicators in passive period were lower than similar indicators in the same group of patients in active period of the day, and statistical process-

ing of these results helped to establish a reliable difference between average and maximum HR.

Indicators of average, maximum and minimum HR during active and passive periods in SLE patients with II degree of activity compared to I did not differ significantly in compared groups.

However, in SLE patients with III degree of activity compared to II the levels of HR during the active period are significantly higher by $12,48 \pm 3,0\%$ ($p < 0,05$) and passive – average, maximum and minimum HR by $16,76 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$), $21,48 \pm 5,9\%$ ($p < 0,001$) and $20,12 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$), respectively.

Similar regularity, especially during the passive period is observed in patients with III degree of activity in comparison with the I: minimum HR is significantly higher by $11,86 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$) during the active period and during passive – average, maximum and minimum HR by $13,10 \pm 3,5\%$ ($p < 0,01$), $17,30 \pm 6,0\%$ ($p < 0,01$) and $12,50 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$), respectively.

Thus, HR was significantly higher by all indicators (except average and minimum HR in patients of the second group in passive period) than referential indicators of healthy individuals. HR according to all indicators is higher in active period with statistical significance of difference between average and maximum HR. Regularity of increase in

average, maximum and minimum HR with the increase of activity of SLE is characteristic of patients with high (III degree) disease activity and is more pronounced within the passive (night) period.

Conclusions. 1. Average, maximum and minimum heart rate in patients with systemic lupus erythematosus during the day is significantly higher than similar indicators in healthy individuals, and regularity of heart rate increase, influenced by the growth of disease activity, is demonstrated by the evaluation results of minimal heart rate in patients with III degree of activity.

2. The majority of indicators of heart rate in patients with systemic lupus erythematosus, evaluated separately in active and passive periods of the day, were higher compared to indicators of healthy individuals, and also higher in active period than passive, with statistical significance of the difference between average and maximum heart rate.

3. Regularity of average, maximum and minimum heart rate increase with increasing activity of systemic lupus erythematosus is typical for patients with high (III degree) disease activity and is more pronounced within the passive (night) period.

REFERENCES

1. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. Демографія і стан здоров'я народу України. Київ: 2010; 100–110.
2. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка. В кн.: Насонов Е. Л., Насонова В. А. (ред.) (2008) Ревматология национальное руководство. М.: ГЕОТАР–Медиа; 2008 419.
3. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. Питер: СПб; 2000.
4. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004; 440.
5. Daly CA, Clemens F, Sendon JL et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J.* 2005; 26(10):996-1010.
6. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005; 26(10):967-74.
7. Hjalmarson A. Significance of reduction in heart rate in cardiovascular disease. *Clin. Cardiol.* 1998; 21: 113-117.
8. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; 113(6):1489-94.
9. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145. 408–415.

SUMMARY

DEPENDENCE OF HEART RATE IN TERMS OF THE DAILY MONITORING INDICATORS ON THE ACTIVITY OF PATHOLOGICAL PROCESS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

¹Abrahamovych O., ¹Abrahamovych U., ²Kushyna A., ¹Guta S., ¹Farmaha M.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University; ²Stryi Central District Hospital, Ukraine

The article studies the dependence of indicators of daily monitoring of heart rate on the pathological process activity in patients with systemic lupus erythematosus. As a result of examination of 83 patients (71 women and 12 men aged 17 - 68) with the first, second and third levels of disease activity (first, second and third group respectively) it was found that: 1) the average, maximum and minimum heart rate in patients with systemic lupus erythematosus during the day is significantly higher than the comparable figures in healthy individuals and the dependence of the increase of heart rate on the progress of disease activity was demonstrated by the results of the evaluation of minimum heart rate and in patients with the third degree of disease activity; 2) the vast majority of indicators of heart rate in patients with systemic lupus erythematosus, evaluated separately in active and passive periods of the day, were above the comparable indicators in healthy individuals and higher in the active period compared to the passive, with statistical significance of differences in average and maximum heart rate; 3) the regularity of an increase of average, maximum and minimum heart rate with the increase of activity of systemic lupus erythematosus is characteristic of patients with high activity of the disease (third degree) and is more pronounced in passive (night) period.

Keywords: heart rate, daily monitoring, pathological process activity, systemic lupus erythematosus.

РЕЗЮМЕ

ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИНГА ОТ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

¹Абрагамович О.О., ¹Абрагамович У.О., ²Кушина А.П., ¹Гута С.И., ¹Фармага М.Л.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; ²Стрыйская центральная районная больница, Украина

Целью исследования явилось изучение зависимости показателей суточного мониторинга частоты сердечных

сокращений от активности патологического процесса у больных системной красной волчанкой.

С помощью аппарата АВРМ-04 (фирма «Meditech», Венгрия) в течение суток, с отдельным анализом в активный и пассивный периоды исследована частота сердечных сокращений (ЧСС) у 83 больных (71 женщина и 12 мужчин в возрасте от 17 до 68 лет) с I, II и III степенью активности системной красной волчанки (СКВ).

В результате исследования установлено, что: 1) показатели среднесуточной, максимальной и минимальной ЧСС у больных СКВ достоверно выше, чем аналогич-

ные показатели у здоровых, закономерность увеличения ЧСС в зависимости от нарастания активности заболевания продемонстрирована результатами оценки минимальной ЧСС у больных III степенью СКВ; 2) подавляющее большинство показателей ЧСС у больных СКВ, оцененных раздельно в активный и пассивный периоды суток, были выше, чем аналогичные показатели у здоровых и выше в активном периоде, со статистической достоверностью различия среднесуточной и максимальной ЧСС; 3) закономерность увеличения среднесуточной, максимальной и минимальной ЧСС с нарастанием активности СКВ характерна для больных с высокой (III степень) активностью болезни и более выражена в течение пассивного (ночного) периода.

რეზიუმე

გულის შეკუმშვათა სისწირის დღე-ღამური მონიტორინგის მაჩვენებლების დამოკიდებულება პათოლოგიური პროცესის აქტივობაზე ავადმყოფებში სისტემური წითელი მგლურით

¹ო. აბრამოვიჩი, ¹უ. აბრამოვიჩი, ²ა. კუშინა, ¹ს. გუტა, ¹მ. ფარმავა

¹დანილო გალიცკის სახ. ღვოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;

²სტრიის ცენტრალური რაიონის საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა გულის შეკუმშვათა სისწირის დღე-ღამური მონიტორინგის მაჩვენებლების ურთიერთდამოკიდებულების განსაზღვრა პათოლოგიური პროცესის აქტივობასთან სისტემური წითელი მგლურით პაციენტებში.

83 პაციენტში (17–68 წლის ასაკის 71 ქალი, 12 მამაკაცი) სისტემური წითელი მგლურას I, II და III ხარისხის აქტივობით დღე-ღამის აქტიურ და პასიურ პერიოდებში აპარატით АВРМ (კომპანია “Meditech”, უნგრეთი) გამოკვლეულია გულის შეკუმშვათა სისწირე. დადგენილია, რომ სისტემური წითელი მგლურას შემთხვევაში გულის შეკუმშვის სისწირის დღე-ღამური საშუალო, მინიმალური და მაქსიმალური მაჩვენებლები სარწმუნოდ აღემატება ანალოგიურ მაჩვენებ-

ლებს ჯანმრთელებში. დადგინდა, რომ გულის შეკუმშვის სისწირის ზრდა მგლურას აქტივობის ზრდასთან მიმართებაში კანონზომიერია, რასაც ადასტურებს გულის შეკუმშვის მინიმალური სისწირის შეფასების შედეგები და მაჩვენებლები III ხარისხის მქონე დაავადებულებისათვის.

გულის შეკუმშვათა სისწირის მინიმალური, მაქსიმალური და საშუალო დღე-ღამური მაჩვენებლების კანონზომიერი მატება პათოლოგიური პროცესის აქტივობის ზრდასთან ერთად დამახასიათებელია სისტემური წითელი მგლურას მაღალი აქტივობისთვის (III ხარისხი) და უფრო მკვეთრად გამოიხატული დღე-ღამის პასიურ (ღამის) პერიოდში.

EVALUATION OF THE USE OF OZONE THERAPY IN TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES IN DIABETES MELLITUS IN AN EXPERIMENT

Karatieieva S., Yurkiv O., Semenenko S., Kozlovskaya I., Yakobchuk S.

Higher State Educational Institution of Ukraine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Despite some advances in the treatment of Diabetic patients with severe localized wound infection, surgical treatment results can not be considered satisfactory [2,7,10]. Resulting experience data in the medical practice on physical factors application for purpose of influence reparative processes stimulation associated with targeted pharmacotherapy, confirm the correctness of the search attempts. Ozonotherapy have been widely used for this purpose in recent years [1,8,11].

According to the data of the authors [2,3,6,12], local influence of ozone therapeutic concentrations during 3-7 days [7], and ozone-containing medications possess an extremely strong bacterial and fungicidal, immunomodulating, anti-inflammatory, virolytic, cytostatic, analgesic properties and open up new prospects for the use of ozone for the treatment of different inflammatory processes of various types. But the problem consists in that fact that purulent inflammation of soft tissues in patients with diabetes is diagnosed 20 times more frequently than those without a history of diabetes. Purulent infection rate is 10-25% [2,3,6]. It is known that the indicia of the blood coagulation system play an essential role in the wounds healing in the surgical treatment [1,5-7]. Special studies devoted to the influence of ozone on the blood coagulation system, as a factor affecting the wound healing in diabetes mellitus with purulent-inflammatory complications, have not been found in the available scientific literature. Hence, it is important to study the ozone influence on blood clotting in diabetes with pyoinflammatory processes [2-4,6].

Objective of the research is to study the effect of ozone therapy on the course of purulent-inflammatory processes in modeled diabetes.

Material and methods. Experimental studies were carried out on 30 white old rats, weight 300-450 gr, aged 24-30 month. The first group contained the rats, which received fecal suspension introduction (10 rats), rats of the second group received fecal suspension and modeled diabetes was simulated (10 rats), in the third group diabetes was modeled after them, the rats received fecal suspension and ozone was also used (10 rats). Diabetes was simulated by means of subcutaneous injection of alloxan (100 mg per kg of body weight). Animals of the control group (10 rats) in the same weight and age were subcutaneously administered 0,9% sterile sodium chloride solution (1,0 ml per 100g of body weight). On the 14th day after alloxan administration the animals were subcutaneously injected 10% fecal suspension (stool pool from 20 animals in 0,9% sodium chloride solution) at a dose of 0,5 ml per 100g of body weight. Rats of the first studied group received a subcutaneous injection of fecal suspension. The animals of

the second group (10) were subcutaneously injected a fecal mixture and thereafter non-ozonized 0,9% sodium chloride solution (1,0ml per 100g of body weight) was administered intraperitoneally for three days once daily.

Ozonation of sterile 0,9% sodium chloride solution was performed using "Boson" apparatus with ozone concentration in isotonic sodium chloride solution 20 mg/ml. 10 minutes after ozonation isotonic sodium chloride solution was administered intraperitoneally to rats of the third test group (10) once a day during three days. Three days later, under ether anesthesia a laparotomy was performed. Blood sampling was carried out with a silicone syringe from the abdominal aorta (stabilizer – 3,8% sodium citrate solution). Condition of platelet-vascular hemostasis was assessed by the percentage of adhesive platelets (norm in human 180-360 *10⁹, in rats to 368) and by the index of spontaneous platelet aggregation. Total coagulation potential of the blood (plasma recalcification, prothrombin and thrombin time, activated partial thromboplastin time), Hageman-dependent fibrinolysis, potential plasminogen activity, fibrinogen level in the blood plasma, antithrombin-III activity in blood was determined by reagent kits of "Simko Ltd" firm (Ukraine). During the study of the antithrombin activity diluted citrate plasma was incubated with a standard amount of thrombin with activity of 10 NIH/mL (part of thrombin combines with antithrombin). Norm condition of the regulation system of blood aggregation state in old rats: plasma recalcification time(101,5±2,38), activated partial thromboplastin time(42,5±2,32), prothrombin time(16,4±1,38), thrombin time(14,5±0,97), fibrinogen concentration in blood plasma(4,48±0,179), antithrombin-III activity(98,2±3,53), factor XIII of blood coagulation activity(94,9±3,74), percentage of adhesive thrombocytes(2,69±0,362), index of spontaneous platelet aggregation(28,3±1,91), hageman dependent fibrinolysis(16,9±0,68), potential plasminogen activity(15,8±1,26).

Results and their discussion. Assessment of the blood aggregation system in terms of purulent processes of the skin and subcutaneous tissue in aged rats detected a growth of percentage of adhesive platelets, Hageman dependent fibrinolysis and antiplasmin concentration (Table 1).

It has been found that diabetes in human causes mosaic disorders of the hemostatic system in the presence of purulent processes. An increase in plasma recalcification time, activated partial thromboplastin time, adhesive platelets, index of spontaneous platelet aggregation, potential plasminogen activity, reducing of prothrombin time, fibrinogen concentration in the blood plasma, activity of clotting factor XIII, Hageman dependent fibrinolysis have been noted.

Table 1. Blood aggregation state under pyoinflammatory processes of soft tissues in alloxan-modeled diabetes against the background of ozone therapy in 24-30 month rats, weight 300-450 gr

Factors	FS introduction I group (n=10)	FS introduction + simulated diabetes II group (n=10)	FS introduction + simulated diabetes + ozone III group (n=10)
Plasma recalcification time, sec	77,5±4,12	103,8±4,26 d 1-2 <0,05	70,9±4,31 d 2-3 <0,05
Activated partial thromboplastin time, sec	37,1±2,62	51,3±4,41 d 1-2 <0,05	25,8±1,37 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05
Prothrombin time, sec	23,5±1,74	16,5±0,91 d 1-2 <0,05	10,5±0,63 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05
Thrombin time, sec	13,4±0,89	15,8±1,02	9,74±0,64 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05
Fibrinogen concentration in blood plasma, g/L	3,79±0,19	2,04±0,07 d 1-2 <0,05	3,40±0,17 d 2-3 <0,05
Antithrombin-III activity, %	91,8±3,51	68,6±3,51 d 1-2 <0,05	102,6±5,60 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05
Factor XIII of blood coagulation activity, %	88,1±3,03	71,6±5,29 d 1-2 <0,05	99,5±6,37 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05
Percentage of adhesive thrombocytes	23,6±1,68	51,7±2,78 d 1-2 <0,05	14,8±0,78 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05
Index of spontaneous platelet aggregation	31,7±3,38	59,7±1,69 d 1-2 <0,05	51,9±3,25 d 1-3 <0,05
Hageman dependent fibrinolysis, m	15,6±0,72	10,0±0,89 d 1-2 <0,05	7,11±0,79 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05
Potential plasminogen activity, m	15,7±1,19	22,0±1,52 d 1-2 <0,05	7,94±0,55 d 2-3 <0,05 d 1-3 <0,05

note: FS – fecal suspension; d 1-2 – difference between the first and the second experimental groups;
d 2-3 – difference between the second and the third experimental groups;
d 1-3 – difference between the first and the third experimental groups

Ozone administration in the presence of ulcers of soft tissues against the background of diabetes in old rats was not accompanied by a significant improvement of regulation indices of blood aggregation state. An increase in manifestations of hypercoagulation have been noted: decrease in plasma recalcification time, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, Hageman dependent fibrinolysis, potential plasminogen activity. In addition, fibrinogen concentration in plasma and the activity of coagulation factor XIII were increasing. At the same time, ozone therapy improved the condition of the vascular-platelet hemostasis, growth of antithrombin (Table 1).

The introduction of ozonated sodium chloride solution in purulent processes of soft tissues against the background of diabetes in old rats did not contribute to the protective properties; that was indicated by the growth of azoalbumin lysis, azocasein, total fi-

brinolytic activity and proteinase activity by Kunitz in blood plasma. Ozone therapy led to an increase in the degree of intoxication provided there were ulcers in diabetic old rats, it was indicated by the growth of the concentration of molecules of average weight (Table 2).

Thus, the application of ozone therapy under conditions of presence of soft tissue ulcers in diabetic old rats did not show any significant protective properties with reduced azoalbumin lysis, total non-enzymatic fibrinolytic activity and proteinase activity by Kunitz in blood plasma.

Such changes in the aged rats can be estimated as an exacerbation of purulent- inflammatory process, an increase in toxicity, reduced protective properties, an increase in hypercoagulation manifestations against the background of chronic diabetes caused by age-related changes.

Table 2. Unlimited proteolysis system, fibrinolytic pancreatic activity under conditions of purulent-inflammatory processes of soft tissues in alloxan-modeled diabetes against the background of ozone therapy in 24-30 month rats, weight 300-450 gr rats ($\bar{x} \pm Sx$)

Indices	Fecal suspension introduction (n=10)	Fecal suspension introduction against the background of ozone therapy (n=10)
Azoalbumin lysis, mg/g ·time	28,5±4,31	28,9±4,21
Azocasein lysis, mg/g ·time	37,3±4,76	47,6±4,22
Azocollagen lysis, mg/g ·time	23,6±2,87	24,2±2,66
Total fibrinolytic activity, mg/g ·time	20,0±3,02	21,4±2,67
Non-enzymatic fibrinolytic activity, mg/g time	7,82±1,01	6,51±0,87
Proteinase activity by Kunitz	1,40±0,18	1,23±0,12

Conclusions 1. The use of ozone therapy in conditions of chronic inflammatory processes diabetic old rats with alloxan-modeled diabetes did not manifest protective properties on the hemostasis system and proteolysis of blood plasma.

2. Ozone therapy enhances intoxication manifestations against the background of diabetes mellitus with purulent-inflammatory processes in old rats, causing the need for cautious use of this method of treatment.

REFERENCES

1. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома. Мед. Акад. Ж. 2009; -8(1): 116-127.
2. Волховская Н.Б., Колесова О.Е., Ткаченко С.Б. Состояние окислительно-восстановительного равновесия у крыс при разных схемах введения озонированного физиологического раствора. Бюл. экс. биол. и мед. 2008; 145(2): 141-143.
3. Великоцкий Н.Н., Бугаков И.Е. Динамика морфологических изменений в эпителии раневого канала под воздействием озонотерапии. Харківська хірургічна школа 2009; 4.1(36): 341-344.
4. Галушко О.А. Гіпоглікемічна та лактацидемічна коми. Ж. практичного лікаря 2009; 1: 24-29.
5. Моравец Т., Веснер М., Коволь І. та ін. Застосування озону в лікуванні утрудненого загоювання після екстракційних ран та деяких патологічних змін слизової оболонки порожнини рота. Початкові спостереження. Хірургічна стоматологія 2008; 1(54): 86-91.
6. Клімова О.М., Цай П.А., Кордон Т.І. Динамика изменения иммунологических показателей у больных после гипнотерапии. Валеологія сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції 2008; 2: 65-74.
7. Щербатюк Т.Г. Применения озона в медицине: проблема и перспективы. Фізіол. ж. 2008; 54(2): 41-48.
8. Ahsen B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose – lowering therapy in type 2 diabetes. Vase. Heallt. Risk. Man. 2013; 9: 155-163.
9. American Diabetes Association. Standarts of medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care 2014; 37: 14-S80.

10. Andrews M.A., O'Malley PG. Diabetes overtreatment in elderly individuals: risky business in need of better management. JAMA 2014; 311: 2326-2327.

11. Atkinson M.A., Herrath M., Powers A.C., Clare-Salzer M. Current concepts of the pathogenesis of type 1 diabetes — considerations for attempts to prevent and reverse the disease. Diabetes Care 2015; 38: 979-988.

12. Bolli G.B., De Vries J.H. New long-acting insulin analogs: from damp studies to clinical practice. Diabetes Care 2015; 38: 541-543.

SUMMARY

EVALUATION OF THE USE OF OZONE THERAPY IN TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES IN DIABETES MELLITUS IN AN EXPERIMENT

Karatieieva S., Yurkiv O., Semenenko S., Kozlovskaya I., Yakobchuk S.

Higher State Educational Institution of Ukraine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Studying the effect of ozone therapy on the course of pyoinflammatory processes with diabetes mellitus in the experiment, conducted on 30 white 24-30 month rats, weight 300-450 gr with purulent-inflammatory processes, it was found out that diabetes, which was simulated by subcutaneous injection of alloxan, causes mosaic disturbances of hemostasis system in the presence of pyoinflammatory processes. Complicated changes in blood condition were also detected against the background of diabetes mellitus: chronometric hypocoagulation on the intrinsic pathway of blood coagulation in association with chronometric hypercoagulation by the external thrombinogenesis mechanism and fibrinogenesis depression against the background of hypofibrinogenaemia. Thus, the use of ozone therapy in the presence of soft tissues abscesses in old rats with diabetes does not demonstrate significant protective properties with reduced azoalbumin lysis, total non-enzymatic fibrinolytic activity and proteinase activity by Kunitz in blood plasma.

Such changes in old rats can be considered as an exacerbation of purulent inflammation, increase in toxicity, reduced protective properties, increase in manifestations of hypercoagulation against the background of chronic course of diabetes, caused by age-related changes.

Keywords: diabetes mellitus, pyo-inflammatory complications, fibrinolysis, ozone therapy.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ

Каратеева С.Ю., Юркив О.И., Семенов С.Б., Козловская И.М., Якобчук С.О.

Высшее государственное учебное заведение Украины; Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Изучено влияние озонотерапии на течение гнойно-воспалительных процессов при экспериментальном диабете (аллоксановая модель) на 30 белых 24-30-месячных крысах весом 300-450 гр. Обнаружены мозаичные нарушения в системе гемостаза. На фоне аллоксанового диабета обнаружены сложные изменения в крови: 1) хронометрическая гипокоагуляция по внутреннему пути свертывания крови сочетается с хронометрической гиперкоагуляцией за внешним механизмом тромбиногенеза, 2) угнетение фибриногенеза на фоне гипофибриногенемии. Применение озонотерапии при наличии гнойников мягких тканей при экспериментальном диабете у крыс старческого возраста не оказывает существенного защитного свойства; отмечается снижение лизиса азоальбумина, уменьшение суммарной, неферментативной фибринолитической активности и активности протеиназ в плазме крови (по Кунитцу).

Изменения, происходящие в организме крыс, очевидно, следует объяснить обострением гнойно-воспалительного процесса, нарастанием интоксикации, снижением протекторных свойств, увеличением проявлений гиперкоагуляции на фоне хронического течения сахарного диабета.

რეზიუმე

ოზონოთერაპიის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება ჩირქოვანი ანთებით პროცესების მკურნალობაში ექსპერიმენტული დიაბეტის პირობებში

ს. კარატეევა, ო. იურკივი, ს. სემენენკო,
ი. კოზლოვსკაია, ს. იაკობჩუკი

უკრაინის უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოზონოთერაპიის გავლენის შესწავლა ჩირქოვან ანთებით პროცესებზე ექსპერიმენტული დიაბეტის პირობებში.

კვლევა ჩატარდა 300-450 გრ წონის 30 თეთრ 24-30 თვის ვირთაგვაზე ჩირქოვანი ანთებით პროცესით. შაქრიანი დიაბეტის მოდელირება განხორციელდა ალოქსანის კანქვეშ შეყვანით. გამოვლინდა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ჩირქოვანი ანთებით პროცესების არსებობის პირობებში იწვევს ჰემოსტაზის სისტემაში მოზაიკური ტიპის ცვლილებებს. ექსპერიმენტული დიაბეტის ფონზე ასევე გამოვლინდა რთული ცვლილებები სისხლში: სისხლის შიდა გზით შედეგების ქრონომეტრული ჰიპერკოაგულაცია მიმდინარეობდა პარალელურად ჰიპოფიბრინოგენეზის ფონზე განვითარებულ ქრონომეტრულ ჰიპერკოაგულაციასთან. ამგვარად, ოზონოთერაპიის გამოყენება რბილი ქსოვილების ჩირქოვანი პროცესების არსებობის პირობებში ექსპერიმენტული დიაბეტის დროს ხანდაზმულ ვირთაგვებში არ ავლენს არსებით პროტექტორულ თვისებებს სისხლის პლაზმაში აზოალბუმინემიის ლიზისის, ჯამური არაფერმენტული ფიბრინოლითური აქტივობის და კუნძის პროტეინაზის აქტივობის დაქვეითების თვალსაზრისით. ხანდაზმულ ვირთაგვებში განვითარებული ზემოაღნიშნული ცვლილებები შეიძლება აისახოს ჩირქოვან-ანთებით პროცესების გამწვავებით, ინტოქსიკაციის მოვლენების ზრდით, პროტექტორული თვისებების დაქვეითებით და ჰიპერკოაგულაციის გამოვლინებათა მატებით ქრონიკული შაქრიანი დიაბეტის ფონზე.

USE OF NEUTROPHILS TO LYMPHOCYTES RATIO AS AN INFLAMMATION MARKER IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

¹Sahin C., ²Varim C., ³Uyanik M.

¹Sakarya Akyazi State Hospital, ENT Clinic; ²Sakarya University, Faculty of Medicine,
Department of Internal Medicine; ³Faculty of Medicine, Department of Hematology, Turkey

Tonsillectomy is one of the most frequently performed surgeries in ENT practice. Tonsillectomies had been carried out even more frequently before the specific indications for tonsillectomy were implemented and usage of antibiotics became widespread [1]. Nowadays, tonsillectomy is performed in children with chronic tonsillitis and in surgical treatment of obstructive sleep apnoea. When our bodies are exposed to an inflammation, it may cause changes in the haemogram parameters, the number of neutrophils and the lymphocyte count. An increase in number of neutrophils shows acute inflammation and their decrease shows malnutrition, immune system disorders and chronic inflammation [2]. Marker levels such as ASO, CRP and ESR may increase during inflammatory process. Search for the use of new markers in the follow-up inflammation process is constantly ongoing in literature. NLR is a new and inexpensive marker that provides a simple method for assessment of inflammatory status.

The aim of our study was to retrospectively compare NLR values with ESR, ASO and CRP values used as markers of inflammation in patients who had been treated surgically due to chronic tonsillitis.

Material and methods. *Study Design:* The study was planned as a retrospective case study and involved 30 patients between 4 and 15 years of age, who had been operated due to chronic tonsillitis.

Exclusion criteria: Patients with other acute infections, malignancies, the use of medications affecting the haematologic system, chronic lung, kidney or renal diseases, malnutrition, chronic inflammatory or autoimmune diseases.

The patients were selected among those who were operated due to chronic tonsillitis. The surgery criteria were: tonsillitis attacks at least six times in the past year, or five consecutive tonsillitis attacks at least five times in the past two years, or tonsillitis attacks at least three times in the past three years [3]. Tonsillitis attacks were described as fever over 38° C, hyperaemia of tonsils and exudate. ASO, CRP and ESR values were analysed as markers of infection. Examinations by ENT and an internal medicine specialist were performed for all patients. Blood samples including a haemogram, ASO, CRP and ESR were taken from patients a day before and one

month after the surgery. After 12-14 hours of fasting, venous blood samples were obtained from the subjects for biochemical and haemogram studies. Complete blood cell counts and automated differential counts were determined using the automated haematology analyser Abbott CELL-DYN 3700 System, providing total WBC, platelet, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil and basophil counts per microlitre. The absolute neutrophil count was divided by the absolute lymphocyte count to calculate the initial and subsequent month NLR.

The study protocol was conducted in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki and approved by the institutional ethics committee.

Collected data were exported to SPSS version 19.0 for Windows (IBM, Armonk, NY) for statistical analysis. Descriptive data were expressed as mean and standard deviations. Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Differences within each group before and after the surgery were assessed with the Wilcoxon test. A statistically significant two-tailed value of p was selected as <0.05 .

Results and their discussion. Thirty patients were included in the study (14 male, 16 female). The age of patients ranged from 4 to 15 years old (mean age 7.9 ± 2.8 years).

Preoperative ASO values were 170 ± 75.5 U, ESR values were 15.7 ± 10 mm/h., CRP values were 7.6 ± 5 mg/L and NLR was calculated as 0.9 ± 0.2 (Table 1).

Postoperative ASO values were 140.9 ± 58.5 U, ESR values were 12.5 ± 5.4 mm/h., CRP values were 6.8 ± 3.4 mg/L and NLR was calculated as 1.2 ± 0.4 (Table 1).

Preoperative WBC values were 10.5 ± 2 K/ul, lymphocyte values were 5 ± 1.2 K/ul and neutrophil values were 4.6 ± 0.9 K/ul. Postoperative WBC values were 9.1 ± 1.1 K/ul, lymphocyte values were 3.7 ± 0.8 K/ul and neutrophil values were 4.4 ± 0.7 K/ul. (Table 1).

Statistically significant decreases were observed in WBC, lymphocyte, ASO, ESR and NLR values after the surgery ($p < 0.05$). Neutrophil and CRP values decreased after the surgery, however, statistically insignificantly ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 1. Preoperative and postoperative values of the patients

	Preoperative Values (n:30)	Postoperative Values* (n:30)	P value
Age (year)	7.9±2.8	7.9±2.8	1
Haemoglobin (gr/dl)	13.1±0.7	13.3±0.8	0.67
Haematocrit(%)	38.7±4.6	38.9±4	0.81
WBC (K/ul)	10.5±2	9.1±1.1	0.001
Neutrophil (K/ul)	4.6±0.9	4.4±0.7	0.279
Lymphocyte (K/ul)	5±1.2	3.7±0.8	0.001
NLR	0.9±0.2	1.2±0.4	0.001
ASO (U)	170±75.5	140.9±58.5	0.001
CRP (mg/L)	7.6±5	6.8±3.4	0.28
ESR (mm/H)	15.7±10	12.5±5.4	0.02

* one month after surgery

Table 2. Statistical analysis of the data before and after surgery

	hb2- hb1	hct2- hct1	WBC2- WBC1	neu2 - neu 1	Lym2- Lym1	NLR2- NLR1	ASO2- ASO1	CRP2- CRP1	ESR2- ESR1
Z	-.457 ^a	-.240 ^b	-3.742 ^a	-1.084 ^a	-4.476 ^a	-3.494 ^b	-4.639 ^a	-2.201 ^a	-3.048 ^a
Asymp. Sig. (two- tailed)	647	.810	.001	.279	.001	.001	.001	.028	.002
a. Based on positive ranks. b. Based on negative ranks c. Wilcoxon Signed Ranks Test									

The NLR values were compared with the ASO, CRP and ESR values, which were used as inflammation markers. A negative correlation was found between a decrease in ASO and ESR values and an increase in NLR values.

Tonsillectomy, until recently, has been one of the most frequently performed surgeries in ENT clinics. However, over the years, the number of tonsillectomies has been reduced, especially since the start of more frequent use of antibiotics [3]. In recent years, the operation has been carried out more often for obstructive sleep apnoea in the paediatric population. The criteria for the operation are specified clearly in the literature. Infection markers such as ASO, CRP and ESR are also examined before surgery to support the [4].

The role of NLR as a marker of infection is being increasingly studied in the literature [5-8]. Studies of NLR in chronic kidney disease, chronic liver disease, chronic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease are reported in literature. However, there are few studies showing the role of NLR in patients with chronic tonsillitis [9]. In our study, we aimed to retrospectively compare NLR values with ESR, ASO and CRP values used as markers of inflammation in patients who had undergone surgeries due to chronic tonsillitis. Changes in the markers were also examined one month after the surgery.

Tonsillectomy indications vary by age and these changes are seen in the literature. Parker et al. reported that the reasons for tonsillectomy in the 0-3 age range are: obstructive

sleep apnoea 100%, chronic infection 2.6%; in the 4-11 age range: obstructive sleep apnoea 91.9%, chronic infection 13.4%; in the 12-18 age range: obstructive sleep surgery 84.6%, chronic infection 33.3% [10]. Surgeries due to infections increase with age. Tonsillectomy indications have been changing progressively over the last 10 years [11].

NLR is increasingly being recognized as a marker of infection in the literature. It is even used progressively in the diagnosis, treatment and follow-up in cancer patients [12,13]. Use of NLR, especially as a systemic inflammation marker, is high on the agenda in these studies [14].

In addition, it provides valuable information that can be easily studied from peripheral blood and does not involve costly tests such as cytokines, interleukin or tumour necrosis factor. Neutrophil count shows the status of inflammation in the body; lymphocyte count shows overall stress and status of nutrition [15].

In our study, we retrospectively compared NLR values with ESR, ASO and CRP values before and one month after the surgery in patients who underwent treatment due to chronic tonsillitis. There are several weaknesses in the study. First, its retrospective aspect - prospective controlled studies would provide more objective information on the subject. Second, we do not have any information on the nutritional status of the patients. Third: differences in the numbers of tonsillitis attacks experienced by the patients may affect the neutrophil and lymphocyte counts. Finally, our study involved only a small number of cases. Studies

including larger patient numbers are therefore needed to confirm our findings.

The results of the study were as follows: 1) NLR values showed a statistically significant increase after the operation. This increase is negatively correlated with ASO, CRP and ESR; 2) neutrophil counts decreased but statistically insignificantly. The decreases in the lymphocyte and WBC counts were statistically significant. The decrease in the number of lymphocytes may be due to the fact that our study group was composed of pediatric patients; 3) CRP decreased, but this decrease was statistically insignificant.

Based on these data, we can conclude that NLR can be used as a new and inexpensive marker of inflammation in chronic tonsillitis. ASO and ESR values can also be used in assessment of chronic tonsillitis. The decrease in CRP values was not statistically significant; hence, because of this, CRP was found to be debateable as a marker in chronic tonsillitis.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to declare with any organization.

REFERENCES

1. Alexiou VG, Salazar-Salvia MS, Jervis PN, Falagas ME. Modern technology-assisted vs conventional tonsillectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:558–70.
2. Fock RA, Blatt SL, Beutler B, Pereira J, Tsujita M, de Barros FE. et al. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition. *Nutrition.* 2010;26:1021–8.
3. Koshy E, Bottle A, Murray J, Sharland M, Saxena S. Changing indications and socio-demographic determinants of (adeno)tonsillectomy among children in England - are they linked? A retrospective analysis of hospital data. *PLoS One.* 2014;9:103600.
4. Geiayler K, Bohne S, Siggel R, Sachse S, Kiehnopf M, Bauer M, Straube E, Guntinas-Lichius O. Preoperative serum pattern analysis to predict the outcome of tonsillectomy in adults with chronic tonsillitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:2803-11.
5. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G, Yilmaz B, Teker F, Ozdemir M. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:2651-4.
6. Demir K, Avci A, Altunkeser BB, Yilmaz A, Keles F, Ersecgin A. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *BMCCardiovasc Disord.* 2014;14:130. doi: 10.1186/1471-2261-14-130.
7. Chen L, Lou Y, Chen Y, Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1034-40.
8. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, Derici U, Erten Y. Neutrophil to lymphocyte ratio in

evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35:29-36.

9. Yenigun A. The efficacy of tonsillectomy in chronic tonsillitis patients as demonstrated by the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *J Laryngol Otol.* 2015;129:386-91.
10. Parker NP, Walner DL. Trends in the indications for pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:282–5.
11. Patel HH, Straight CE, Lehman EB, Tanner M, Carr MM. Indications for tonsillectomy: a 10 year retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:2151-5.
12. Jiang N, Deng JY, Liu Y, Ke B, Liu HG, Liang H. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer. *Biomarkers.* 2014;19(6):444-51.
13. Grenader T, Plotkin Y, Mohammadi B, Dawas K, Hashemi M, Mughal M, Bridgewater JA. Predictive Value of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Peritoneal and/or Metastatic Disease at Staging Laparoscopy for Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2015;46(3):267-71.
14. Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2015;90(1):111-7.
15. Chung JH, Lim J, Jeong JH, Kim KR, Park CW, Lee SH. The significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in vestibular neuritis. *Laryngoscope.* 2015;125:257-61.

SUMMARY

USE OF NEUTROPHILS TO LYMPHOCYTES RATIO AS AN INFLAMMATION MARKER IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

¹Sahin C., ²Varim C., ³Uyanık M.

¹Sakarya Akyazi State Hospital, ENT Clinic; ²Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine; ³Faculty of Medicine, Department of Hematology, Turkey

The aim of this study was to assess the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an inflammation marker in patients with chronic tonsillitis and to compare the NLR values to other inflammation markers, such as antistreptolysin-O (ASO), C-Reactive Protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Thirty patients aged between 4 and 15 y.o. who had undergone surgery for chronic tonsillitis were included in this retrospective study. Blood samples including haemogram, ASO, CRP and ESR were taken from the patients the day before and one month after the surgery and were analysed retrospectively.

Preoperative ASO values were 170 ± 75.5 U, CRP values were 7.6 ± 5 mg/L, ESR values were 15.7 ± 10 mm/H and NLR values were 0.9 ± 0.2 . Postoperative ASO values were 140.9 ± 58.5 U, CRP values were 6.8 ± 3.4 mg/L, ESR values were 12.5 ± 5.4 mm/H and NLR values were 1.2 ± 0.4 .

Statistically significant decreases were observed in the white blood cell count (WBC), lymphocytes, ASO and ESR results, with increase in NLR values after the surgery ($p < 0.05$). The neutrophil and CRP values after the surgery have shown statistically insignificant decrease ($p > 0.05$). The NLR values were compared with the ASO, CRP and ESR values, which were used as inflammation markers. Negative correlation was found between decrease in ASO and ESR and increase in the NLR values after the surgery.

Keywords: tonsillitis, neutrophil, lymphocyte, chronic disease.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ КАК МАРКЕРА ВОСПАЛЕНИЯ В ПАЦИЕНТАХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

¹Сахин Дж., ²Варым Дж., ³Уянык М.

¹Государственная больница Акъязи, ENT клиника, Сакаръя; ²Университет Сакаръя, факультет медицины, отделение внутренней медицины; ³факультет медицины, департамент гематологии, Турция

Целью данного исследования явилась оценка соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), как маркера воспаления у больных с хроническим тонзиллитом и сравнение значения NLR с другими маркерами воспаления - антистрептолизин-О (ASO), С-реактивным Белком (CRP) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ).

В ретроспективное исследование были включены тридцать пациентов в возрасте от 4 до 15 лет перенесших операцию в связи с хроническим тонзиллитом. Забор крови на гемограмму, ASO, CRP и СОЭ был произведен за день до и спустя месяц после операции и данные проанализированы ретроспективно.

Предоперационно значение ASO составило $170 \pm 75,5$ ед., CRP - $7,6 \pm 5$ мг/л, СОЭ - $15,7 \pm 10$ мм/ч, NLR - $0,9 \pm 0,2$. Послеоперационно показатель ASO составил $140,9 \pm 58,5$ ед., CRP - $6,8 \pm 3,4$ мг/л, СОЭ - $12,5 \pm 5,4$ мм/ч, NLR - $1,2 \pm 0,4$.

Статистически значимое понижение наблюдалось в показателях белых кровяных клеток (WBC), лимфоцитов,

результатах ASO и СОЭ, с увеличением значений CRP после операции ($p < 0,05$), так же отмечалось статистически незначительное снижение показателей нейтрофилов ($p > 0,05$). Значения NLR были сопоставлены со значениями ASO, CRP и СОЭ, которые использовались в качестве маркеров воспаления, что выявило отрицательную корреляцию между значениями ASO и СОЭ и значением CRP после операции.

რეზიუმე

ნეიტროფილების ლიმფოციტებთან შეფარდების მაჩვენებელი, როგორც ანთების მარკერი ქრონიკული ტონზილიტით პაციენტებში

¹ჯ. სახინი, ²ჯ. ვარამი, ³მ. უიანიკი

¹საკარია აკიაზი სახელმწიფო ჰოსპიტალი; ENT კლინიკა; ²საკარიას უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი; ³შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, თურქეთი

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნეიტროფილების ლიმფოციტებთან შეფარდების (NLR), როგორც ანთების მარკერის შეფასება ქრონიკული ტონზილიტით ავადმყოფებში და მისი შედარება ანთების სხვა, უკვე ცნობილ მარკერებთან - ანტისტრეპტოლოზინთან - O (ASO), C-რეაქტიულ ცილასთან (CRP) და ერთროციტების დაღეკვის სიჩქარესთან (ედრი).

რეტროსპექტულ კვლევაში ჩართული იყო 4-დან 15 წლამდე 30 პაციენტი, რომელთაც ქრონიკული ტონზილიტის გამო ჩაუტარდა ოპერაცია. ASO, CRP და ედრი-ის ჰემოგრამაზე სისხლის აღება განხორციელდა ოპერაციამდე 1 დღით ადრე და ოპერაციის ჩატარების შემდეგ 1 თვის შემდეგ. მაჩვენებლების ანალიზმა გამოავლინა, რომ ოპერაციის ჩატარებამდე ASO-ს მნიშვნელობა შეადგენდა $170 \pm 75,5$ ერთეულს, CRP - $7,6 \pm 5$ მგ/ლ, ედრი - $15,7 \pm 10$ მმ/ს, NLR - $0,9 \pm 0,2$.

აღინიშნა სისხლის თეთრი უჯრედების, ლიმფოციტების, ASO-ს და ედრი-ს მაჩვენებლების სტატისტიკურად სარწმუნო დაქვეითება, ხოლო CRP-ს მაჩვენებლის მატება ($p < 0,05$), ასევე გამოვლინდა ნეიტროფილების მაჩვენებლის სტატისტიკურად უმნიშვნელო დაქვეითება.

NLR მნიშვნელობის შედარებამ ანების ცნობილ მარკერებთან (ASO, CRP, ედრი) გამოავლინა უარყოფითი კორელაცია ASO-ს, ედრი-ს მონაცემებსა და CRP-ს მონაცემებს შორის ოპერაციის შემდგომ პერიოდში.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНДЕКСА ФИНАНСОВЫХ ПОТЕРЬ НА УРОВЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ ГРАМОТНОСТИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Байсунова Г.С., Турдалиева Б.С., Тулебаев К.А., *Загулова Д.В.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан;

*Балтийская международная академия, Рига, Латвия

Медицинская грамотность (МГ) является значимой детерминантой здоровья и широко изучается во всем мире [12,19,21]. Уровень медицинской грамотности коррелирует с показателями здоровья и использованием медицинских услуг, тем самым объясняя высокий научно-исследовательский интерес к данной проблеме [19]. Просвещение в области здравоохранения и повышение медицинской грамотности населения - длительный многоступенчатый процесс, стратегия которого должна опираться на данные, полученные в своей стране [15]. Детерминантами МГ могут выступать различные факторы, среди которых по значимости выделяются финансовые показатели [12,21].

Среди инструментов измерения МГ наибольшей эффективностью обладает предложенная Европейским консорциумом по медицинской грамотности анкета HLS-EU-Q, основанная на концептуальной модели медицинской грамотности, которая рассматривает МГ в сферах здравоохранения, профилактики заболеваний и укрепления здоровья [17,18]. Данный инструмент применяется в разных странах мира и позволяет проводить сравнения между ними [12].

Целью исследования явилось определение особенностей взаимосвязи медицинской грамотности и финансовой состоятельности населения Алматинской области.

Материал и методы. Проведено исследование в Карасайском и Талгарском районах Алматинской области с участием 808 респондентов в возрасте старше 18

лет. Исследование проводилось путем добровольного анонимного анкетирования, одобрено Локальной этической комиссией КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Из общего числа респондентов женщины составили 56,5%, мужчины – 43,5%. Средний возраст женщин – 37,3±11,5 лет, мужчин – 37,7±12,7 лет. Возраст опрошенных женщин и мужчин статистически значимо не различался. 4,6% респондентов окончили начальную или неполную среднюю школу, 16,9% - полную среднюю школу, 61,8% - колледж или университет, 13,3% имели степень магистра или доктора PhD. 44,1% респондентов работали полный рабочий день, 13,2% - неполный рабочий день, 1,8% респондентов - пенсионеры, 3,3% - студенты.

Определение медицинской грамотности с помощью опросника HLS-EU-Q

Для определения медицинской грамотности (МГ) использовали расширенную версию анкеты HLS-EU-Q, разработанную Европейским консорциумом по МГ и расширенную Азиатской ассоциацией по МГ [12,19], которую респонденты заполняли самостоятельно, при необходимости пользуясь помощью обученных интервьюеров медиков.

На основании анализа ответов респондентов на 47 вопросов с применением вышеприведенной методики рассчитывали индекс общей медицинской грамотности (МГ), от величины которого выделяют следующие уровни медицинской грамотности: неадекватный (0-25 баллов), проблематичный (>25-33 балла), достаточный (>33-42 балла), отличный (>42-50 баллов) [12] (таблица 1).

Таблица 1. Распределение респондентов в зависимости от уровня общей МГ

Уровни общей МГ	Количество респондентов, n (%)
неадекватный	151 (18,7%)
проблематичный	189 (23,4%)
достаточный	252 (31,2%),
отличный	216 (26,7%)
Всего	808 (100,0%)

Таблица 2. Распределение респондентов в зависимости от уровня индекса финансовых потерь

Уровни ИФП	Количество респондентов, n (%)
[-1,5; -0,5]	191 (27,2%)
[-0,5; 0,0]	236 (33,5%)
[0,0; 0,5]	72 (10,2%)

Индекс финансовых потерь

Для оценки финансовой состоятельности был использован интегральный критерий «Индекс финансовых потерь» (ИФП), который с помощью факторного анализа рассчитывался по трем шкалам анкеты: способность оплачивать лекарства, посещение врача и счета в целом. Отрицательные значения индекса указывают на финансовые потери ниже, а положительные значения на финансовые потери выше среднего уровня [13] (таблица 2).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$.

Уровни МГ в разных группах представлены в виде средних значений (M) ± стандартного отклонения (SD). Проверка нулевой гипотезы об отсутствии различий между средними значениями нескольких независимых групп проводили с помощью ANOVA с применением апостериорного теста post-hoc Бонферрони. ANOVA применялся после проверки на однородность групповых дисперсий с помощью теста Левена, при $p > 0,05$ [3]. Для исследования корреляционной связи использовали метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. В исследуемой группе ИФП был меньше среднего уровня у 60,7% и выше среднего уровня у 39,3%, т.е. большинство респондентов оценивали свои материальные возможности выше средних. Коэффициент корреляции МГ и ИФП был статистически достоверным ($p < 0,0001$, $N=684$, $t(N-2)=-8.71$), однако низким, -0.30 . Коэффициент детерминации R^2 составил 9,1% ($p < 0,0001$), т.е. дисперсия МГ незначительно определяется ИФП. На эту взаимосвязь могут оказывать влияние факторы, характеризующие здоровье индивидов.

Одним из значимых показателей состояния здоровья, посредством которого, кроме реального состояния здоровья, отражается социально-экономический статус индивида, является самооценка здоровья (СЗ) [11]. Исследование взаимосвязи МГ, ИФП и СЗ может выявить особенности формирования МГ. Для самооценки здоровья использовались ответы на вопрос «Как Вы оцениваете свое здоровье в целом?» теста HLS-EU-Q с 5-ю градациями ответов: «Очень плохое», «Плохое», «Приемлемое», «Хорошее», «Очень хорошее». Коэффициент корреляций Спирмена ИФП и СЗ был отрицательным, статистически достоверным ($N=679$, $p < 0,05$), однако низким, $-0,19$. Для детального анализа и сравнения средних значений ИФП в группах с разной самооценкой здоровья использовали метод ANOVA. Для уменьшения количества групп, после проверки на однородность по уровням МГ [2] и ИФП в группах с разной СЗ, ответы «Очень плохое», «Плохое»,

«Приемлемое» были объединены в одну группу. ИФП при самой высокой самооценке здоровья был меньше, $-0,26 \pm 0,07$ ($F=11,38$, post-hoc Бонферрони $p < 0,002$) (Рис. 1), чем при средней, $0,04 \pm 0,06$ и низкой, $0,18 \pm 0,07$ самооценке. ИФП был выше при наличии 2 и более длительных заболеваний - $0,30 \pm 1,02$, чем при отсутствии таковых - $-0,04 \pm 1,01$ ($F=3,14$, post-hoc Бонферрони, $p=0,04$), т.е. более высокий уровень заболеваемости и низкий уровень МГ зафиксирован среди жителей села, которые низко оценивают свои финансовые возможности. Можно предположить, что улучшение финансового состояния способствует увеличению МГ и СЗ. Однако, выявленная взаимная корреляция ИФП, МГ и СЗ [2] не позволяет сделать такое заключение. Поэтому далее рассмотрены влияние финансовой обеспеченности на вид взаимосвязи МГ и СЗ.

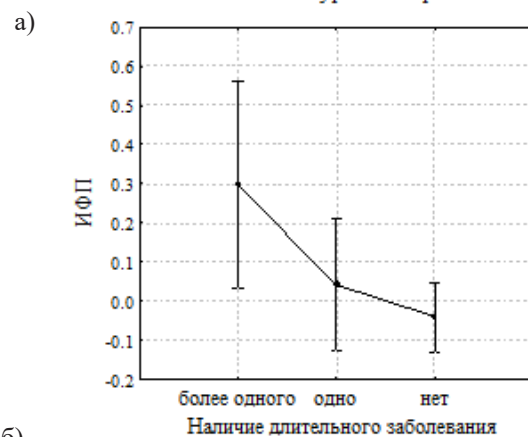
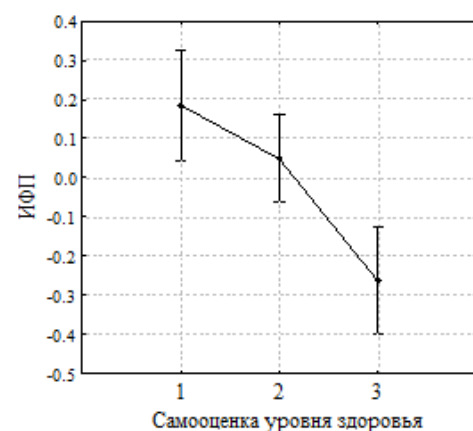


Рис. 1. Средние значения индекса финансовых потерь с 95% доверительными интервалами в зависимости от: а) самооценки уровня здоровья (1 – ответы «Очень плохое», «Плохое», «Приемлемое», 2 – «Хорошее», 3 – «Очень хорошее»); б) количество длительных заболеваний

Сравнение уровня МГ в группах лиц с разным уровнем ИФП и самооценкой здоровья показало, что (ANOVA ($F(2, 655)=4.17$, $p=0.02$) post-hoc Бонферрони):

- при ИФП > 0 МГ не различается при разной самооценке здоровья ($p > 0.1$);

- при ИФП <0 МГ линейно связана с самооценкой здоровья ($p < 0.05$);
- МГ при самой низкой самооценке здоровья не различается в группах с отрицательными и положительными значениями ИФП ($p > 0.1$);
- при средних и высоких самооценках здоровья уровень МГ выше при отрицательных ИФП ($p < 0.05$), рис. 2.

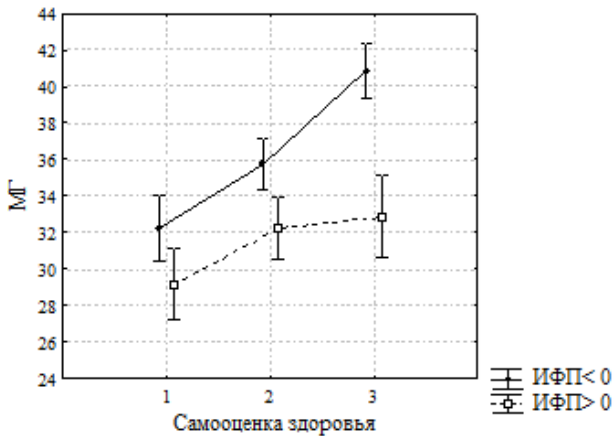


Рис. 2. Средние значения общей медицинской грамотности и 95.0% доверительные интервалы у респондентов с различными уровнями самооценки здоровья при ИФП<0 и ИФП>0

Полученные результаты показали, что взаимосвязь между МГ и самооценкой здоровья наблюдается только в группе с низкими индексами финансовых потерь. При высоких финансовых потерях, при ИФП >0, отсутствует взаимосвязь между МГ и самооценкой здоровья.

Одним из значимых поведенческих факторов, влияющих на здоровье, является самосохранительное поведение: направленность на сохранение и поддержание здоровья, а также сознательные действия, определяемые потребностью сохранения оптимальной жизнедеятельности [5]. Самосохранительное поведение оценивали по вопросу анкеты «Какой из следующих принципов применим к Вашей концепции о здоровье?». В исследование были включены 4 группы респондентов: I группу составили респонденты, для которых работа значит больше, чем здоровье, II - для кого допустимо иногда жертвовать здоровьем ради работы, III - кто способен удерживать равновесие между здоровьем и работой одновременно, для респондентов IV группы здоровье значит больше, чем работа.

Наибольшие значения ИФП ($F(3, 491)=10.13$, post-hoc Бонферрони $p=0.000$) и наименьшие МГ ($F(3, 547)=5.25$, post-hoc Бонферрони $p=0.001$) были у респондентов, для которых работа значит больше, чем здоровье. Наименьший ИФП и более высокий уровень

МГ был у респондентов, для которых здоровье значит больше, чем работа (рис. 3).

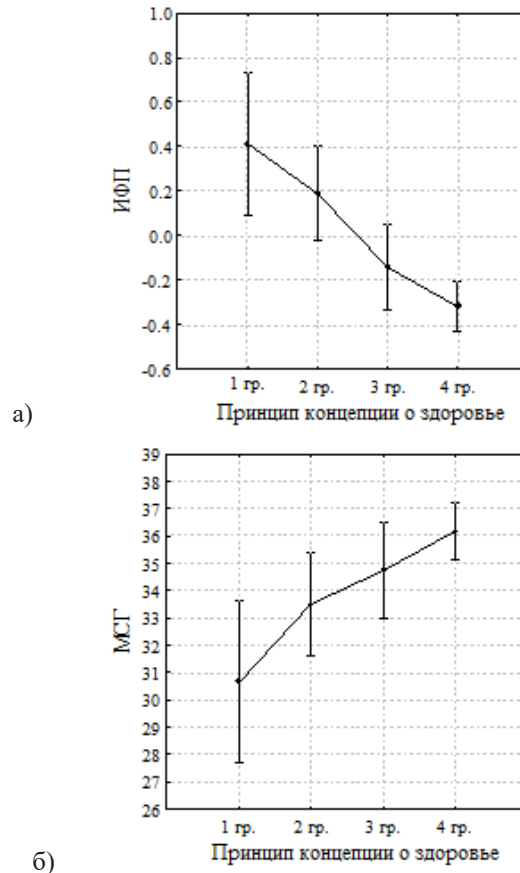


Рис. 3. Средние значения: а) ИФП и 95.0% ДИ и б) МГ и 95.0% ДИ у респондентов с различными концепциями о здоровье

примечание: на рис. 3 и 4 в I группу вошли респонденты, для которых работа значит больше, чем здоровье; во II группу те, кто считает допустимым иногда жертвовать здоровьем ради работы; в III группе способны удерживать равновесие между здоровьем и работой одновременно; для респондентов IV группы здоровье значит больше, чем работа

Сравнение уровня МГ в группах у лиц с разным уровнем ИФП и концепциями здоровья выявило (MANOVA ($F(1,473)=4.71$, $p=0.03$, post-hoc Бонферрони) (рис. 4):

- наибольший уровень МГ зафиксирован у лиц, которые здоровье предпочитают работе и не придают значения ИФП, т.е. у более финансово состоятельных респондентов ($p < 0.03$);
- у финансово состоятельных респондентов, которые отдадут предпочтение работе, уровень МГ не отличается от такового у лиц с неблагоприятным финансовым положением ($p > 0.1$);
- у финансово менее состоятельных респондентов, ИФП>0, уровень МГ не связан с концепцией о здоровье.

Эти результаты, как и представленные выше, свидетельствуют о значимости материального положения при формировании МГ: при низкой финансовой состоятельности, даже у лиц, предпочитающих здоровую работу, медицинская грамотность находится на низком уровне. В то же время, при низких ИФП более высокие уровни медицинской грамотности сопряжены с показателями более благоприятными для здоровья, по всей видимости, только при финансовом благополучии МГ можно рассматривать как детерминант здоровья и здорового поведения.

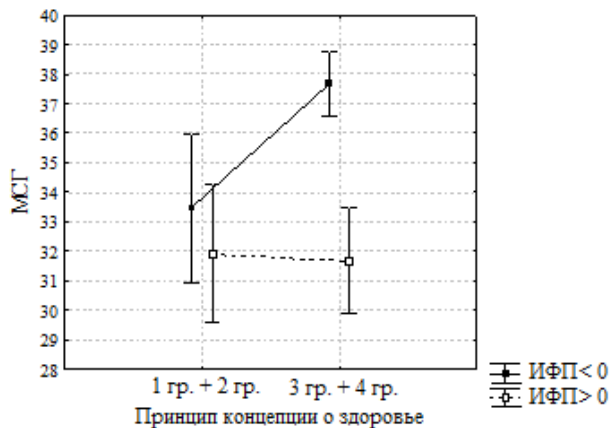


Рис. 4. Средние значения общей медицинской грамотности (МГ) и 95.0% доверительные интервалы у респондентов с различными концепциями здоровья, при ИФП < 0 и ИФП > 0

Медицинская грамотность населения влияет на уровень заболеваемости. Повышение грамотности всего населения и особенно социально незащищенных групп, способствует формированию высокой устойчивости к негативным социально-экономическим влияниям кризисного периода. По данным литературы [1], более высокий уровень медицинской грамотности повышает приверженность пациентов лечению, способствуя оздоровлению населения, не увеличивая при этом финансовых затрат. Формирование медицинской грамотности зависит от многих факторов, одним из которых является финансовая состоятельность граждан. Результаты исследований [10,16] показали, что в разных странах у лиц с низкими доходами вероятность развития серьезной болезни и наступления преждевременной смерти выше, чем с высоким уровнем дохода. Структурные факторы, такие как род занятий, доход, место проживания более значимы для здоровья, чем образ жизни (курение, употребление алкоголя, занятия физкультурой и спортом, масса тела) [20].

Проведенное исследование выявило значимую связь финансовой состоятельности, медицинской грамотности и показателей здоровья жителей Алматинской области. Значимым результатом исследования явилось определение взаимосвязи МГ с самооценкой здоровья

и «Принципом концепции о здоровье» в группах с низким индексом финансовых потерь. При высоких финансовых потерях (ИФП > 0) взаимосвязь между МГ с самооценкой здоровья и «Принципом концепции о здоровье» отсутствует. Самоохранительное поведение, которое выражается не только в своевременном обращении за квалифицированной помощью, но и в определенном стиле жизни зависит от материального положения [4]. В современных экономических условиях и повышенных жизненных потребностях у лиц с низкими доходами возникает необходимость эксплуатировать свое здоровье ради материальных благ [9]. При невысоком материальном положении и высоких значениях ИФП уровень МГ не связан с самооценкой здоровья и «Принципом концепции о здоровье», чем и объясняется низкая приверженность к лечению малообеспеченных жителей [1]. Показано, что материальное положение влияет на субъективную оценку доступности медицинской помощи: в экономически неблагополучных слоях населения, у лиц со слабым здоровьем, превалирует представление о материальной и организационной трудностях получения медицинских услуг [7].

Финансы, несомненно, оказывают значимое влияние как на самоохранительное поведение, так и на возможности сохранности здоровья [14]. Однако, использование медицинских услуг зависит не только от системы здравоохранения, но и от их потребителей. Здоровье, прежде всего, зависит от желания и готовности взаимодействовать с медиками, от потребности в медицинской помощи, информированности в вопросах здоровья и возможностей здравоохранения, а также организационных факторов доступности медицинских услуг [7,5]. Полученные результаты показали, что благополучное финансовое положение является необходимым, но не достаточным условием для того, чтобы человек следил за своим здоровьем. Как следует из полученных данных, если предпочтение отдается работе, то и при финансовом благополучии, может не формироваться потребность следить за своим здоровьем и повышать медицинскую грамотность.

Низкий уровень жизни, социальное иждивенчество, низкая медико-санитарная грамотность населения, отсутствие у части населения мотивации к сохранительному поведению препятствуют успеху в профилактике заболеваний и увеличивают нагрузку на здравоохранение [6]. Повышение МГ и мотивация самоохранительного поведения остаются актуальными задачами здравоохранения. Из полученных результатов следует, что решение проблем в данной области должно опираться не только на улучшение финансовой состоятельности населения, но и на комплексные изменения потребительского поведения в сфере здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амлаев К. Неравенство в здоровье, приверженность лечению и медицинская грамотность населения. *Litres* 2015; 220.
2. Байсунова Г.С., Турдалиева Б.С., Тулебаев К.А., Загулова Д.В. Влияние демографических, социально-экономических и поведенческих детерминант на уровень медицинской грамотности населения Алматинской области. *Вестник КазНМУ* 2016; 1: 613-617.
3. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека* 2008; 3: 50-58.
4. Ермолаева П.О., Носкова Е.П. Основные тенденции здорового образа жизни россиян. *Социологические исследования* 2015; 4(4): 120-129.
5. Ковалева А. А. Самосохранительное поведение в системе факторов, оказывающих влияние на состояние здоровья. *Журнал социологии и социальной антропологии* 2008; 11(2): 179-191.
6. Мельников А.Е. Принципы формирования кластера здоровья. Конкурентоспособность компаний и территорий: кластерные технологии: сборник научных статей. Под ред. Т.В. Миролубовой. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет: 2012; 204.
7. Панова Л.В., Русинова Н.Л. Неравенства в доступе к первичной медицинской помощи. *Социологические исследования* 2005; 6: 127-136.
8. Тапилина В.С. Социально-экономический статус и здоровье населения. *Социологические исследования* 2004; 3: 126-137.
9. Шилова Л.С. Трансформация самосохранительного поведения. *Социологические исследования* 1999; 5: 84-92.
10. Aittomäki A. et al. Household income and health problems during a period of labour-market change and widening income inequalities. A study among the Finnish population between 1987 and 2007. *Social Science & Medicine* 2014; 100: 84-92.
11. Alvarez-Galvez J., Rodero-Cosano M.L., Motrico E., et al. The Impact of Socio-Economic Status on Self-Rated Health: Study of 29 Countries Using European Social Surveys (2002–2008). *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013; 10: 747-761.
12. Duong V.T., Lin I-F., Sorensen K., Pelikan J.M., Van den Broucke S., Lin Y-C. et al. Health Literacy in Taiwan: A Population-Based Study. *Asia Pac J Public Health*. first published on September 29, 2015:1-10.
13. HLS-EU Consortium (2012): comparative report of health literacy in eight eu member states. The European health literacy survey HLS-EU (first revised and extended version, date July 5th, 2013), online publication: <http://www.health-literacy.eu>
14. Link B.G., Phelan J. C. Evaluating the fundamental cause explanation for social disparities in health. *Handbook of medical sociology* 2000; 5: 33-46.
15. Protheroe J, Whittle R, Bartlam B, Estacio EV, Clark L, Kurth J. Health literacy, associated lifestyle and demographic factors in adult population of an English city: a cross-sectional survey. *Health Expect* 2016, Jan 15.
16. Singh G.K. et al. All-cause and cause-specific mortality among US youth: socioeconomic and rural-urban disparities and international patterns. *Journal of Urban Health* 2013; 90(3): 388-405.
17. Sorensen K, Van den Broucke S, Brand H, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* 2012; 12:80.
18. Sorensen K, Van den et al. Measuring health literacy in populations: illuminating the design and development process of the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q). *BMC Public Health*. 2013;13:948.
19. Sorensen, K., Pelikan, J. M., Röthlin, F., Ganahl, K., Slonska, Z., Doyle, G., Falcon, M. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *The European Journal of Public Health* 2015; 25(6): 1053–1058.
20. Stronks K., Van de Mheen H., Loomon, Casper W.N., Mackenbach J.-P. Behavioural and structural factors in the explanation of socio-economic inequalities in health: An empirical analysis. *Sociology of health and illness* 1996; 18: 653-674.
21. Van der Heide I. et al. Health Literacy in Europe: the development and validation of health literacy prediction models. *The European Journal of Public Health* 2015; suppl 3:172. 032.

SUMMARY

STUDY OF HEALTH LITERACY OF RURAL RESIDENTS OF ALMATY OBLAST (REGION), KAZAKHSTAN: ROLE OF FINANCIAL WELLBEING IN THE FORMATION OF HEALTH LITERACY OF POPULATION

Baisunova G., Turdaliyeva B., Tulebayev K., *Zagulova D.

*S.Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; *Baltic International Academy, Riga, Latvia*

Aim of the study was to explore the relationships between health literacy (HL) and financial wellbeing in residents of Almaty oblast (region)

The survey was conducted among 826 residents of Almaty region aged 18 y.o. Over 56.5% were female residents. To estimate health literacy, self assessed health, financial wellbeing and attitude towards health /work –questionnaire HLS-EU-Q was used.

The results confirmed a significant relationship between financial wellbeing, health literacy and health outcomes

residents of Almaty region. Relationships between HL and self-assessed health and attitudes towards health / work balance were observed only in respondents with low financial deprivation index, in respondents with low financial wellbeing (high financial deprivation index) no such relationships were observed.

Higher financial deprivation index and lower health literacy were observed in respondents for whom work meant more than health. Lower financial deprivation index and higher health literacy were in those respondents for whom health meant more than work.

Improvement of HL and motivation for healthy behavior are important challenges for public health. To answer them population's financial wellbeing improvement alone is not enough, as complex change of consumer behavior in healthcare system is needed. HL enhancing in disadvantaged population groups should inform about possibilities of free healthcare services, medications and about the structure of public healthcare service.

Keywords: health literacy, financial deprivation index, self-assessed health, health behavior.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНДЕКСА ФИНАНСОВЫХ ПОТЕРЬ НА УРОВЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ ГРАМОТНОСТИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Байсунова Г.С., Турдалиева Б.С., Тулебаев К.А.,
*Загулова Д.В.

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; *Балтийская международная академия, Рига, Латвия*

Цель исследования состояла в выявлении особенностей взаимосвязи медицинской грамотности (МГ) и индекса финансовых потерь (ИФП) у сельского населения Казахстана. Опрошено 808 жителей Алматинской области старше 18 лет (56,5% женщин, 43,5% мужчин). МГ, самооценку здоровья, индекс финансовых потерь и принцип концепции о здоровье оценивали с помощью расширенной версии анкеты HLS-EU-Q. Результаты подтвердили значимую взаимосвязь ИФП, МГ и показателей здоровья жителей Алматинской области. Показано, что взаимосвязь между МГ, самооценкой здоровья и «Принципом концепции о здоровье» (соотношение значимости здоровья и работы в представлении респондента) наблюдается только в группе с низкими ИФП, у граждан с низкой финансовой состоятельностью отсутствует взаимосвязь медицинской грамотности с самооценкой здоровья и «Принципом концепции о здоровье». Более высокий

индекс финансовых потерь и низкая медицинская грамотность были у респондентов, для которых работа значит больше, чем здоровье. Наименьшие индексы финансовых потерь и более высокий уровень медицинской грамотности выявлен у респондентов, для которых здоровье значительнее, чем работа.

Исследование показало, что повышение медицинской грамотности и самосохранительного поведения остается актуальной задачей и зависит не только от улучшения финансовой состоятельности, но и комплексных изменений потребительского поведения в сфере здравоохранения.

რეზიუმე

ყაზახეთის სოფლის მოსახლეობის სამედიცინო წიგნიერება: ფინანსური კეთილდღეობის როლი სამედიცინო წიგნიერების ფორმირებაში

გ. ბაისუნოვა, ბ. ტურდალიევა, კ. ტულებაევი,
*დ. ზაგულოვა

ს. ასფენდიაროვის სახ. ყაზახეთის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალმატი, ყაზახეთი; *ბალტიის საერთაშორისო აკადემია, რიგა, ლატვია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ურთიერთდამოკიდებულების შეფასება სამედიცინო წიგნიერებასა და ფინანსურ კეთილდღეობას შორის ალმატის რეგიონის მოსახლეობაში.

ჩატარდა 18 წელს ზევით ასაკის 808 პირის (56,5% ქალი, 43,5% მამაკაცი) გამოკითხვა. სამედიცინო წიგნიერება (სწ), ჯანმრთელობის თვითშეფასება, ფინანსური დანაკარგის ინდექსი და ჯანმრთელობის კონცეფციის პრინციპი ფასდებოდა HLS-FW-Q ანკეტის გაფართოებული ვერსიის მეშვეობით. გამოკითხვის შედეგებმა დაადასტურა სარწმუნო ურთიერთკავშირი კეთილდღეობის, სწ-ის და ჯანმრთელობის მაჩვენებლებს შორის სოფლის მოსახლეობაში.

გამოვლინდა, რომ სწ-ის კავშირი ჯანმრთელობის თვითშეფასებასთან და “კონცეფციასთან ჯანმრთელობის შესახებ” აღინიშნება მხოლოდ გამოკითხულთა ჯგუფებში დაბალი ფინანსური დანაკარგებით; დაბალი ფინანსური საშუალებების მქონე მოსახლეობაში სწ-ას, ჯანმრთელობის თვითშეფასებას და ჯანმრთელობის შესახებ კონცეფციის პრინციპებს შორის ურთიერთკავშირი არ გამოვლინდა.

ფინანსური დანაკარგის შედარებით მაღალი ინდექსი და დაბალი სწ აღმოაჩნდა რესპოდენტებს, რომლებიც მუშაობას აყენებდნენ ჯანმრთელობაზე წინ; სწ-ის უფრო მაღალი დონე და მცირე

ფინანსური დანაკარგები ჰქონდათ რესპოდენტებს, რომელთათვის ჯანმრთელობა არის რიორიტეტული.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ სწ-ის და თვითდაცვის ქცევის ამადლება სა-

დღეისოდ აქტუალურ ამოცანას წარმოადგენს. მისი მოგვარება უნდა ეყრდნობოდეს არა მხოლოდ ფინანსური კეთილდღეობის გაუმჯობესებას, არამედ მომხმარებლობითი ქცევის კომპლექსურ ცვლილებებს ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში.

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ФАКТОРОВ, ФОРМИРУЮЩИХ ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ НАГОРНОГО КАРАБАХА

Галстян А.Г.

Арцахский государственный университет, Степанакерт, Нагорный Карабах

Формирование здоровья как интегративной характеристики индивида происходит вследствие сложной конвергенции биологических и средовых факторов [1]. В деле разработки научно обоснованных рекомендаций, направленных на сохранение и укрепление здоровья человека, изучение их влияния на организм является весьма актуальным. На сегодняшний день путем физиологических исследований осуществляется решение многих гигиенических вопросов [10]. С этой позиции физиология вооружает гигиену способом определения соответствия ответных реакций организма на воздействие этих факторов.

В области возрастной физиологии под “нормой” подразумевается оптимальная реакция и допустимые отклонения от нее, в пределах которых физиологическая реакция сохраняет нормальный характер [3]. Влияние факторов среды на различных возрастных этапах неодинаково, поэтому нормы сохраняют свое значение лишь в определенном возрастном интервале и по его окончании заменяются новыми. Благоприятный характер реакции растущего организма, в отличие от взрослого, зависит не только от силы воздействия и состояния здоровья, но и морфофункциональной зрелости. По мере взросления организма происходит накопление функциональных возможностей растущего организма и совершенствование тканевых барьеров, иммунной системы, нервно-эндокринной регуляции.

К началу XXI столетия сформировались устойчивые негативные тенденции в состоянии здоровья учащихся, что вызывает серьезную обеспокоенность и свидетельствует о необходимости усиления внимания к профилактике развития патологии [16]. На состояние здоровья учащегося контингента значительное влияние оказывает ухудшение условий обучения и воздействие факторов повышенного риска [9]. Рассматривая факторы риска здоровья, следует отметить вредные привычки (курение, потребление алкоголя, неправильное питание), загрязнение среды обитания,

психологические (посттравматические стрессовые расстройства) и генетические (отягощенная наследственность) факторы.

Для комплексного изучения состояния здоровья и его различных аспектов привлечены различные науки в соответствии с проблемно-целевой направленностью исследований. Одним из инструментов изучения состояния здоровья, получившим широкое распространение, является мониторинг [7]. Целью научных исследований и разработок в области популяционного мониторинга является увеличение объема знаний о биосоциальных системах и поиск новых путей применения этих знаний [4]. Сложность проведения мониторинга здоровья учащихся состоит в необходимости привлечения и использования больших финансовых и человеческих ресурсов, что ставит перед необходимостью организации мер по сохранению и укреплению здоровья школьников и студентов, что следует начинать с научно обоснованных данных популяционного мониторинга, которые позволяют определить и оценить значимость отдельных показателей и факторов в формировании здоровья в деле профилактики различных отклонений.

Наличие в Нагорном Карабахе факторов, связанных с ведением военных действий, обуславливает необходимость периодического наблюдения за средой, формирующей здоровье населения республики, в частности, подрастающего поколения. Последствия многолетнего военного кризиса следует отнести к числу объективных причин, порождающих стресс, а длительные события в регионе дают постоянный эффект психологии военного времени [12], что естественно, отрицательно действует на формирование как детского, так и подросткового организма.

Актуальность вопросов, связанных с отслеживанием среды, формирующей здоровье подрастающего поколения, в условиях недостаточной научной проработки основных принципов мониторинговых исследований и

отсутствия проводимых исследований в этом направлении в Нагорном Карабахе, диктуют необходимость изучения этого вопроса.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось научное обоснование региональных особенностей и современного уровня средовых факторов, формирующих здоровье учащихся, на основе системы популяционного мониторинга.

Материал и методы. В период 2007-2015 гг проведено комплексное обследование 1380 практически здоровых школьников и студентов Нагорного Карабаха в возрасте 7-22 года. Исследование проводилось по специально разработанной схеме на основе методологических, теоретических и методических подходов [1].

Из показателей здоровья с использованием общепринятых методик изучались: соматометрические показатели физического развития, структура общей заболеваемости, психофизиологические характеристики, состояние периферической крови и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) учащихся. В качестве факторов здоровья рассматривались составляющие образа жизни (двигательная активность, суточный пищевой рацион, вредные привычки). Фактическое питание учащихся изучалось в осенне-зимний период с использованием метода 24-часового (суточного) воспроизведения питания [14]. Изучались адаптационные резервы организма с различным уровнем двигательной активности в покое и при физической нагрузке с последующим анализом вариабельности сердечного ритма по Баевскому [2], а также под воздействием факторов учебного процесса повседневной учебной нагрузки, в дневном, недельном временных диапазонах, экзаменационного стресса, интеллектуальной нагрузки. Обработка полученного материала осуществлялась по стандартному вариационно-статистическому методу с применением t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0.05$ Корреляционный анализ изучаемых показателей осуществлялся методом Пирсона [11].

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов, полученных данных антропометрического обследования школьников и студентов Нагорного Карабаха, свидетельствует об интенсивных процессах роста и развития, протекающих в соответствие с биологическими закономерностями [3]. Этапы наиболее интенсивных изменений, соответствуют периоду полового созревания – у парней 13-15 лет, у девушек – 11-13 лет. Первый перекрест ростовых кривых длины тела приходился на возраст 11 лет, второй – 14 лет; по массе тела перекресты ростовых кривых составили 12 и 15 лет, соответственно. Соматометрические показатели достигали дефинитивной стадии у юношей к 17-18, у девушек – к 15-16 годам. В отношении избыточной

массы тела отмечена благоприятная ситуация – лишь у 3% школьников и 0.8% студентов.

Изучение состояния здоровья старшекласников по функциональным системам показало, что в структуре общей заболеваемости у обследованных преобладали воспаление миндалин, аденоидов и хронический тонзиллит (33%), которые участвуют в патогенезе заболеваний внутренних органов и служат постоянным очагом интоксикации, снижая работоспособность и успеваемость учащихся. Второе и третье ранговые места занимали соответственно болезни органов чувств, в частности миопия слабой и высокой степени (25%), и кифозы, кифосколиозы, плоскостопие (16%). Сходные данные представлены в работах других авторов [16], указывающих на склонность к прогрессированию в последние годы указанной патологии, связанной, по-видимому, с воздействием комплекса негативных факторов, прежде всего со значительной интенсификацией учебного процесса. Среди болезней с генетической предрасположенностью в поколении двух родителей преобладали гипертония и сахарный диабет.

Анализ данных, связанных с психоэмоциональными особенностями обучающихся, выявил некоторую однородность интеллектуально-эмоциональной сферы студентов, следует выделить также проявления нервно-психического напряжения, изменение субъективного благополучия и тревожности. Практически у половины студентов (46.3-53.8%) показатели самочувствия, активности и настроения находились в диапазоне средних величин - 32.5-42.5% из них имели высокие, а 10.0-11.2% – низкие уровни. Для 62.7-77.6% студентов был характерен средний уровень тревожности. Распространенность низкой и высокой тревожности составила соответственно 9.0-23.8% и 9.0-10.5%, 3% студентов имели очень низкий уровень тревожности, 1.4% – очень высокий.

Изучение состояния периферической крови лиц юношеского возраста Нагорного Карабаха выявило, что количественные показатели крови у них находятся в рамках физиологической нормы, характеризуются неоднородностью распределения в зависимости от возраста и пола. Анализируя полученные данные кардиогемодинамических измерений школьников и студентов Нагорного Карабаха, необходимо отметить их соответствие региональным нормативам [5]. В целом у школьников и студентов обоего пола наблюдалось неравномерное, связанное с гетерохронией и гормональными перестройками организма [3], увеличение с возрастом АД и урежение ЧСС, наиболее выраженные в юношеский период и к концу подросткового периода. Гетерохронность роста и развития отдельных систем, выявленная при сопоставлении периодов наиболее и наименее интенсивных приростов показателей физического развития и кардиогемодинамики, указывает на

продолжение возрастных изменений гемодинамических показателей после окончания периода полового созревания.

Ввиду комплексного подхода к характеристике состояния здоровья человека мониторинг проводился в не только по части физической, психической, социальной составляющих, но и адаптации к факторам среды обитания [1]. В числе основных экзогенных факторов формирования здоровья рассматриваются составляющие образа жизни. Результаты проведенного исследования позволили выявить широкую распространенность гиподинамии: 51.7% среди школьников и 31.7% среди студентов. Дефицит двигательной активности в учебные дни был наиболее выражен среди школьников начальных классов и составил более 87%; в средних классах – 25%, в старших классах вновь возрос до 50%. Данная картина усугублялась недостаточной двигательной активностью в выходные дни у 17% младших, 18% средних и 28% старших школьников. Особенно настораживает выраженная гипокинезия в младшем школьном возрасте, что, вероятно, напрямую связано с прекращением регулярных занятий физической культурой в школе, с учебной загруженностью, нарастанием нервно-психического напряжения, нарушением режима дня и отдыха учащихся. Анализ аналогичных данных комплексного обследования студентов обоего пола показал, что гиподинамия присуща, в среднем, 43.9% парней и 51.1% девушек. По показателям недельной двигательной активности ее низкий уровень отмечен в меньшей степени в обеих группах (18.9%). Гендерные особенности распространенности гипокинезии у учащихся заключались в ее превышении в группе девушек. Примечательно, что двигательная активность у студентов обеспечивается, в основном, за счет недельной ее величины (во внеурочные дни), в обычные дни подавляющее их большинство ведут малоподвижный образ жизни.

Среди учащихся средних и старших классов выявлена высокая распространенность случаев курения и употребления алкоголя: 7-13% парней средних и 23% старших классов выкуривают одну сигарету в день и ежемесячно потребляют незначительное количество алкоголя, что среди девочек не наблюдалось, за исключением редких случаев употребления незначительного количества алкоголя старшеклассницами (7%). В средних и старших классах отмечена низкая информированность родителей и самих школьников о состоянии здоровья учащихся (17% и 14%, соответственно). По результатам анализа аналогичных данных студентов последняя у юношей составила в среднем 21.1%, у девушек – 10.6%.

Исследования, изучающие образ жизни школьников и студентов, многочисленны. Некоторые авторы [8,15] указывают на широкое распространение вредных привычек. Поскольку очевидна взаимосвязь этих

факторов со здоровьем, следует предполагать, что негативные тенденции образа жизни учащихся отрицательно сказываются на их физическом здоровье, способствуют формированию дезадаптивных состояний в процессе обучения.

Оценка индивидуальных меню-раскладок показала, что калорийность и содержание питательных веществ фактического рациона питания студентов характеризуются большой вариабильностью. Суточный расклад у большинства студентов складывался из трехразового домашнего питания. Особенностью отношения студентов к содержанию питательных веществ в рационе и к калорийности пищи являлось предпочтение калорийности у юношей ($p < 0.01$); количество потребляемых жиров в суточном рационе практически не отличалось, в рационе юношей имелась тенденция к превалированию белковой, а у девушек – углеводной пищи ($p > 0.05$). В полученных данных наблюдалась некоторая разбалансированность основных пищевых веществ в суточных рационах студентов: соотношение белков, жиров и углеводов составило 1:1.5:4.5 у юношей и 1:1.7:5.5 у девушек при рекомендуемом 1:1:4. Как известно [13], для мужчин и женщин молодого возраста, занятых умственным трудом, допустимым является соотношение 1:1.4:4.1, а суточная потребность в энергии составляет для мужчин 2550-2800 ккал и 2200-2400 ккал для женщин. С этой позиции энергетическая ценность суточного рациона испытуемых приближена к физиологической норме. В качестве дополнительного аргумента в пользу наличия тесной взаимосвязи проблемы питания и здоровья, лежащей в основе первичной и вторичной алиментарной профилактики различных заболеваний, свидетельствуют результаты проведенного нами корреляционного анализа, согласно которому уровни соматометрических и гемодинамических показателей у студентов тесно взаимосвязаны с количеством отдельных компонентов их суточного пищевого рациона [6].

Анализ данных вариабельности сердечного ритма, полученных после воздействия кратковременной физической нагрузки, выявил у студентов различную степень однонаправленных сдвигов исследованных кардиоритмометрических показателей в зависимости от степени тренированности организма. В условиях физиологической нормы кардиогемодинамические показатели студентов находились в пределах возрастных нормативов: индекс напряжения (ИН) - в пределах нормы ($ИН < 60$ усл.ед., ваготония), а под воздействием кратковременной физической нагрузки увеличивался на 48.95 усл. ед. (93.4%), колебаясь в зоне адаптивных изменений ($60 < ИН < 150$ усл.ед., нормотония) [2]. При этом, физическая нагрузка у нетренированных студентов с выраженной гиподинамией в период обучения вызывает большие физиологические затраты, а организм характеризуется низким уровнем функциональных

резервов, позволяющих успешно адаптироваться к физической деятельности.

Серьезным фактором формирования здоровья учащихся является учебный процесс, включающий повседневные учебные и интеллектуальные нагрузки, а также экзаменационный стресс, занимающий одно из первых мест среди причин, вызывающих физиологическое напряжение у студентов. Результаты проведенного исследования показали, что в дни обычных учебных занятий с понедельника до пятницы, а также до и после занятий наблюдалась тенденция понижения индекса напряжения, индекса вегетативного равновесия, вегетативного показателя ритма и показателя адекватности процессов регуляции, а также повышения моды и вариационного размаха ($p > 0.05$). Гемодинамические показатели и данные самочувствия, активности и настроения имели тенденцию к понижению, а уровни ситуативной и личностной тревожности – к повышению. После выполнения студентами умственно-интеллектуального теста Айзенка наблюдались аналогичные изменения изучаемых показателей, характеризующиеся большей выраженностью ($p < 0.05-0.01$) и свидетельствующие о преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) [2]. Наряду с этим, весь экзаменационный период характеризовался противоположным типом реакций, обусловленным повышением тонуса симпатического отдела ВНС. Наблюдаемые изменения, по всей вероятности, обусловлены развитием утомления в обычные дни учебного семестра вследствие процессов торможения в ЦНС и падения тонуса ВНС. Парасимпатический тип реагирования на интеллектуальную нагрузку может быть проявлением как защитной реакции организма от перенапряжения, так и собранности вследствие высокого эмоционального напряжения. Выраженная симпатотония в экзаменационный период является доказательством психоэмоционального напряжения студентов, порождаемого психотравмирующим фактором экзаменационной ситуации.

Таким образом, полученные данные дают основание предполагать, что представленные функциональные показатели могут быть использованы в качестве критериев комплексной оценки адекватности средовых факторов физиологическим возможностям учащихся. В дополнение к существующей системе образования и здравоохранения важно создание комплекса профилактических мероприятий на базе знаний современной физиологии, занимающейся выявлением и коррекцией начальных, донозологических отклонений в деятельности систем организма. Правильно организованный врачебно-педагогический контроль позволит достоверно оценить изменения функционального состояния организма школьников и студентов под воздействием различных факторов

и разработать рекомендации по совершенствованию учебного процесса с целью сохранения здоровья учащихся. В связи с этим данное исследование может послужить основой для дальнейшей проработки проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзман Р.И. Современные представления о здоровье и критерии его оценки. Сибирский педагогический журнал 2012; 9: 85-91.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина; 1997: 265.
3. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические аспекты) (рук. для врачей: в 2 т.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: том 2: 464.
4. ВОЗ: Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Научные исследования в целях достижения всеобщего охвата населения медицинскими услугами. 2013: 186.
5. Галстян А.Г. Особенности физического развития и кардиогемодинамики подростков Нагорного Карабаха. Автореф. дис... канд. биол. наук. Степанакерт; 2003: 22.
6. Галстян А.Г., Минасян С.М. Роль биологического и социально-гигиенического факторов в механизме изменений соматометрических и гемодинамических показателей у студентов. Гигиена и санитария 2016; 2(95): 181-184.
7. Гуров В.А. Методологические основы мониторинга здоровьесберегающей деятельности в школе. Научно-педагогическое обозрение 2014; 1(3): 71-76.
8. Земцова И.И. Спортивная физиология (учеб. пособие для ВУЗов). М.: Олимпийская литература; 2010: 219.
9. Калужный Е.А., Кузмичев Ю.Г., Михайлова С.В., Жулин Н.В. Проблемы здоровья современных школьников. NOVAINFO.RU, 2014: 23.
10. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков (учебник, 2-е изд., испр. и доп.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 528.
11. Лисицин Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение (учебник для вузов). М.: ГЭОТАР-МЕД; 2009: 512.
12. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Посттравматические стрессовые расстройства: медицинская и социально-психологическая проблема в Армении. Российский психиатрический журнал 2010; 5: 59-69.
13. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ. Вопросы питания 2009; 1: 4-16.
14. Шошина И.И., Гершкорон Ф.А., Савченко А.А. Физиология (лаб. практикум). Красноярск: ИПК СФУ; 2008: 133.
15. Altman D.G., Linder J., Croppy K. Policy alternatives for reducing tobacco sales to minors: Results from a national survey of retail chain and franchise stores. Pub. Health Pol. 2005; 13: 318-320.
16. Izbassarova R.Sh. The application of new health-pre-

serving technologies for health promotion in school children. Proceedings of the XV International Scientific Conference. Family health in the XXI century 2011: 193-194.

SUMMARY

POPULATION MONITORING OF THE HEALTH SHAPING ENVIRONMENT OF THE STUDENTS OF NAGORNO KARABAKH

Galstyan H.

Artsakh State University, Stepanakert, Nagorno Karabakh

The study of the health shaping environment of students is one of the actual biomedical tasks, it is also the scientific founding for conducting health-preventive and health-preserving measures. Despite the importance of the proposed problem, this study is a pioneering attempt in Nagorno Karabakh. The objective of the work is the scientific grounding of regional peculiarities and the contemporary level of health shaping environment of students on the basis of population monitoring system.

The results of the study prove that the studied health criteria are within limits of physiological norm. The most widespread risk factors are lack of physical activity, in the group of young boys - also tobacco use and alcohol consumption. The analysis of daily diet of examinees attests "fat" nutrition model. The data on the impact of physical effort reveal high tension in the cardiac activity in the group of physically untrained students. The study of the impact of educational and mental strain on the functional state of the organism of the students revealed that daily academic leads to fatigue. The examination session is characterized by strongly expressed sympatonia sympatricotonia, mental strain - by parasympatonia. The obtained results point to the necessity of the enhanced control in preserving and strengthening the health of the younger generation considering the above-brought regional peculiarities.

Keywords: population monitoring, health shaping factors, learners, pupils, students.

РЕЗЮМЕ

ПОПУЛЯЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ФАКТОРОВ, ФОРМИРУЮЩИХ ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ НАГОРНОГО КАРАБАХА

Галстян А.Г.

Арцахский государственный университет, Степанакерт, Нагорный Карабах

Изучение факторов, формирующих здоровье учащихся, является одной из актуальных медико-биологических

задач и научной базой для проведения профилактических здоровьесберегающих мер. Несмотря на значимость выдвинутой проблемы, в Нагорном Карабахе подобного рода исследования проводятся впервые.

Целью исследования явилось научное обоснование региональных особенностей и современного уровня среды, формирующей здоровье учащихся, на основе системы популяционного мониторинга.

В результате исследования выявлено, что изучаемые показатели здоровья находятся в пределах физиологической нормы. Наиболее распространенными факторами риска являются гиподинамия, в группе юношей – курение и употребление алкоголя. Анализ суточного пищевого рациона обследуемых свидетельствует о “жировой” модели питания. Данные воздействия физической нагрузки указывают на высокое напряжение сердечной деятельности в группе нетренированных студентов. Изучение влияния умственной и учебной нагрузки на функциональное состояние организма учащихся выявило, что повседневная учебная нагрузка приводит к развитию утомления; экзаменационный период характеризовался сильно выраженной симпатотонией, а интеллектуальная нагрузка – парасимпатотонией. Полученные результаты диктуют необходимость усиления контроля по сохранению и укреплению здоровья подрастающего поколения с учетом вышеприведенных региональных особенностей.

რეზიუმე

მთიანი ყარაბაღის მოსწავლეების ჯანმრთელობის ფორმირებაზე გარემოს ზეგავლენის პოპულაციური მონიტორინგი

ჰ. გალსტიანი

არცახის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სტეპანაკერტი, მთიანი ყარაბაღი

სადღეისოდ მოსწავლეთა ჯანმრთელობაზე გარემოს ზეგავლენის შესწავლა ერთ-ერთ მეტად მნიშვნელოვან და აქტუალურ სამედიცინო-ბიოლოგიურ ამოცანას წარმოადგენს, ქმნის რა სამეცნიერო ბაზას ჯანმრთელობაშემანარჩუნებელი პროფილაქტიკური ღონისძიებების ჩატარებისათვის.

მიუხედავად აღნიშნული პრობლემის დიდი მნიშვნელობისა, მთიან ყარაბაღში ამ ტიპის კვლევა პირველად ჩატარდა. წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეგიონული თავისებურებების და მოსწავლეების ჯანმრთელობის ფორმირებაზე მოქმედი გარემოს თანამედროვე მდგომარეობის მეცნიერული დასაბუთება პოპულაციური მონიტორინგის სისტემის გამოყენებით.

გამოვლინდა, რომ მოსწავლეების ჯანმრთელობის მდგომარეობის მანევრებლები არის ფიზიოლოგიური ნორმის ფარგლებში. ჯანმრთელობაზე მოქმედ ძირითად რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: ჰიპოდინამია, ვაჟებში – თამბაქოს მოწევა, ალკოჰოლის მოხმარება. დღე-ღამის კვების რაციონის ანალიზმა აჩვენა კვების “ცხიმოვანი” მოდელი. ფიზიკური დატვირთვის გავლენის შესწავლის მანევრებლები მიუთითებს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ძლიერ დატვირთვაზე არატრენირებულ მოსწავლეთა ჯგუფში.

ორგანიზმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე გონებრივი და სასწავლო დატვირთვის ზეგავლენის შესწავლამ გამოავლინა, რომ ყოველდღიური სასწავლო დატვირთვა იწვევს გადაღლას. გამოცდების პერიოდს ახასიათებს მკვეთრად გამოსატყუი სიმპათიკოტონია, ხოლო ინტელექტუალურ დატვირთვას – პარასიმპათიკოტონია. მიღებული შედეგები მიუთითებს მოზარდი თაობის ჯანმრთელობის მდგომარეობის შენარჩუნებასა და გაუმჯობესებაზე მიმართული აქტივობების კონტროლის გაძლიერების აუცილებლობაზე რეგიონული თავისებურებების გათვალისწინებით.

EFFECTS OF SELECTIVE CHOLINERGIC AND GABAERGIC LESIONS OF THE NUCLEUS BASALIS MAGNOCELLULARIS ON PLACE OR RESPONSE LEARNING IN PLUS-SHAPED MAZE

Kruashvili L., Demurishvili M., Burjanadze M., Dashniani M., Beselia G.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The basal forebrain (BF) contains a heterogeneous mixture of cell types that differ in transmitter content, morphology, and projection pattern. The BF contains cortically projecting cholinergic and noncholinergic neurons as well as various interneurons [34]. Traditionally, most BF functions have been attributed to its cholinergic neurons. It has been reported that degeneration of BF cholinergic neurons and the decrease of cholinergic projections could be an important factor characterizing the cognitive decline and functional impairment that characterizes Alzheimer's disease (AD) [27]. Experimental lesion studies have attempted to address the question of which aspects of cognitive impairment in these human disease states, if any, can be attributed to loss of BF neurons. Noncholinergic BF neurons utilize a number of different neuroactive substances, including GABA, glutamate and neuropeptides [6,10]. The most prominent noncholinergic component of the BF corticopetal projection systems are the gamma-aminobutyric acid (GABA) ergic corticopetal projections.

Substantial evidence suggests that the nucleus basalis magnocellularis (NBM) the component of the BF that projects predominantly to neocortex, plays an important role in learning and memory [12,23]. There is also growing evidence that implicates the cholinergic NBM in cognitive functions that may be categorized as mnemonic [22,30]. Numerous studies propose a well-established role of the NBM, especially its cholinergic cells, in certain attentional processes [11,12]. In contrast to research on the cortical cholinergic input system, little is known about the functions corticopetal GABAergic neurons, largely due to the absence in the past of specific

research tools to manipulate selectively this projection. We investigated the modulation of memory function by the noncholinergic cells of the NBM using the neurotoxin ibotenic acid (IBO) [3]. The results of our evaluation demonstrated the role of NBM noncholinergic, cortical projection neurons in processing of cognitive information. Recently, a more specific lesion technique was developed that allows selective lesioning of BF GABAergic neurons with immunotoxin - GAT1-SAP [15].

In the present study we evaluated effects of selective cholinergic or GABAergic lesions of NBM using immunotoxins 192 IgG-saporin and GAT1-SAP on place and response learning in plus-shaped maze. In contrast with training in the dual-solution T-maze or water maze tasks, in which rats appear to learn both place and response solutions, but select one strategy or the other when able to make a choice on a probe trial, in present behavioral paradigm rats learned food-rewarded mazes that were efficiently learned using either place or turning strategies.

Material and methods. A total of 48 male outbred albino rats were used in the present study. The animals were randomly assigned to sham-lesioned (control group; n=16), NBM 192 IgG-saporin lesioned (n=16) and NBM GAT1-SAP lesioned (n=16) groups.

Rats were anaesthetized with i.p. injection of 4% chloral hydrate (9 ml/kg) and placed in a stereotaxic apparatus with the rat adaptor and lateral bars. All injections of 192 IgG-saporin (1 mg/mL of phosphate-buffered saline) and

GAT1-SAP (325ng/ μ l), Advanced Targetting System, San Diego, USA) for lesion surgeries or mouse saporin (this product serves as a control for the immunotoxins that use a mouse monoclonal 192 IgG-saporin) for control surgeries were performed stereotaxically through a 1-mL Hamilton microsyringe with a microinjection pump (CMA 402 Syringe Pump, Sweden) according to the atlas of Paxinos and Watson [19] bilaterally (0.2 μ l per side, 0,05 μ l/min) into the NBM: AP -(-1,3); ML - 2,5; DV - 7,7. The needle was left in place for an additional 9 min after completion of the injection, to allow the toxin to diffuse from the injection site. For analgesia the rat was given a 0.1 mg/kg injection of buprenorfin after the surgery. The rats were allowed to recover from the surgery for two weeks before starting the behavioral experiments.

Maze training. One week before training, rats were food-restricted to 85% of their ad libitum body weight plus 5g for normal growth. Rats were handled daily for 3 min beginning 1 week before training and given three piece of cereal, which later served as the food reward during training. Rats were trained in a four-arm plus-shaped maze with floor and walls made of brown Plexiglas. The arms of the maze (12.5 cm wide by 46 cm long by 7 cm high) extended radially from a central square platform (sides = 13 cm); the floor of the maze was positioned 0.7 m above the floor. Food cups were located at the ends of each arm. The arm directly opposite the start arm was blocked with a black Plexiglas inset (13.5 cm wide) so that the maze formed a “T” shape. The training room (3 m \times 4 m) contained a moderate density of cues including high-contrast posters and dark-colored three-dimensional objects set against a light-colored wall. Rats were trained in either a place or a response version of the maze (90 trials, 1 trial/min).

In the place version (Fig. 1A) of the maze (90 trials, 1 trial/min) half of rats in each groups were trained to go

to the arm located in a particular spatial location of the testing room (e.g., the arm pointing west) for food reward. In the response task, another half of rats were trained to consistently make the same body turn (e.g., turn to the right) at the choice-point for food reward (Fig. 1B). Two of the four arms of the maze were used as start arms (north and south), and the other two arms were used as goal arms (east and west); start arm location was varied pseudo randomly. At the beginning of each trial, one-half piece of cereal was placed at the end of the goal arm, and the rat was removed from a holding cage and placed in a start arm facing the center of the maze. After either eating the reward or reaching the end of an incorrect arm, the rat was taken out of the maze and placed back in the holding cage. Exactly 60 sec elapsed between the beginning of one trial and the beginning of the next trial. Training was completed within a single session.

Histology. At the end of behavioral testing a random sample of rats from each group (six control, six GAT1-SAP and six 192 IgG-saporin NBM lesioned) were killed and brains collected in order to verify lesion effects. The immunotoxic lesions of NBM were verified by observing decreased Acetylcholintransferase (ChAT) and parvalbumine (PV) staining of the NBM. The 20 μ thick coronal sections using freezing microtome were stained with ChAT and PV primary antibody and ABC Staining System. All necessary reagents and buffers were received from Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA). The sections were analyzed with a microscope Leica MM AF.

Statistical analysis was performed using the SigmaStat statistical software. The effects of NBM treatment on trials to criterion were assessed with one-way ANOVA. Two-sample *t*-test was used to compare immunohistological data between control and lesioned groups. All data are

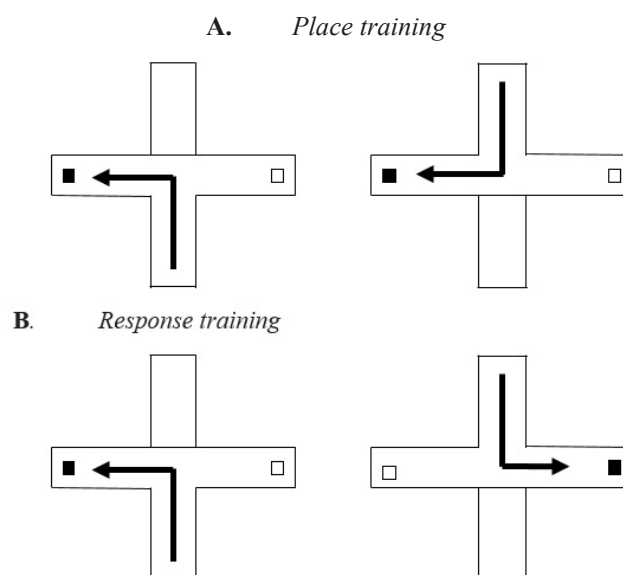


Fig.1. Maze configuration. In both tasks, the north and south arms were used exclusively as start arms and the east and west exclusively as goal arms. When a rat was started from the south, the north arm was blocked and vice versa

presented as mean±standard error of the mean. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results and their discussion. A histological evaluation indicated that 192 IgG-saporin lesions eliminated nearly all cholinergic neurons within the NBM and substantia innominata. A quantitative analysis indicated that 192 IgG-saporin lesions damaged NBM cholinergic neurons by an average of more than 92% ($P < 0.001$). Parvalbumin-stained sections taken through the NBM indicated that 192 IgG-saporin lesions specifically depleted cholinergic neurons but did not result in noticeable damage to the GABAergic cells within this region. The reduction of GABAergic neurons represented a loss of only 4%. Infusions of GAT1-SAP into the NBM resulted in loss of PV-positive neurons in the globus pallidus, mostly in the medial and ventral aspects including the nucleus basalis regions and the substantia innominata. The GAT1 SAP-induced loss of PV-positive cells was large and statistically significant ($P < 0.001$). Thus, GAT1-SAP when infused into the NBM extensively damaged GABAergic NBM neurons. Counts of ChAT-ir neurons made in the same rats used to assess PV-ir neurons demonstrated a mild reduction following GAT1-SAP. The reduction of cholinergic neurons represented a loss of only 8%.

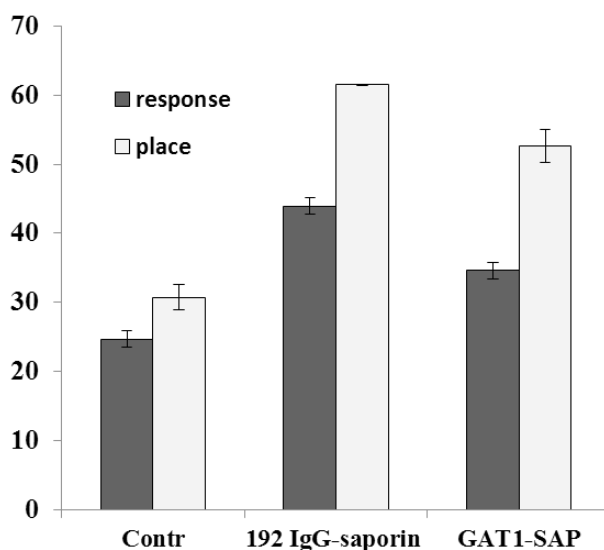


Fig.2. Trials to criterion during place and response training in the plus-maze. Ordinate: Number of trials to criterion

The behavioral results are shown in Figure 2. The groups of rats trained in each task showed significant learning during the 90 trials. However, rats learned the response version of the maze significantly more quickly than they learned the place version ($F(1,47) = 16.397, P < 0.001$). The one way ANOVA showed significant difference between groups in number of trials to criterion during place ($F(2,23) = 54.41, P < 0.001$) and response ($F(2,23) = 65.05, P < 0.001$) training. The GAT1-SAP injected rats reached the criterion of 9/10 correct in means (+SEM) of 34,6±1,19 trials in the response version and 52,6±2,4 trials in the place version of the

maze (t -test, $P < 0.001$). The 192 IgG-saporin injected rats reached the criterion of 9/10 correct in means (+SEM) of 43,88±1,19 trials in the response version and 61,5±2,08 trials in the place version of the maze (t -test, $P < 0.001$).

Ordinate: Number of trials to criterion.

The results of present behavioral experiments showed, that selective lesions of cholinergic or GABAergic neurons in the NBM impair, but do not abolish, the animal's ability to learn location of rewarded arm of maze (place learning) or a skilled motor behavior (response learning). Interesting to note, that control and NBM lesioned rats trained in the response task learned more rapidly than did rats trained in the place task.

In place learning, the rat utilized spatial cues in order to determine the location of a goal, while in motor-response learning, the goal location is based on body movement. Evidence that the hippocampus mediates place learning and the striatum mediates motor-response learning is demonstrated in T-maze alternation task [28]. Such dissociation between hippocampus and striatum has been seen in humans [4]. According to our results lesions of cholinergic or GABAergic neurons in the NBM impair both hippocampal dependent place learning and striatum dependent response learning.

Many studies clearly indicate an essential role for cholinergic systems in mediating plasticity associated with cortical processing [1,2,20]. The medial prefrontal cortex (mPFC) receives a dense cholinergic innervation and it is thought that this neurotransmitter plays an important role in the mPFC functions. Most important for ACh release in the cortex is the NBM [31]. The involvement of NBM in learning and memory may possibly be linked to its role in the modulation of cortical activity and certain forms of synaptic plasticity: cholinergic NBM lesions diminished dendritic morphology in the cortex [32] and disrupted reorganization of cortical sensorimotor representations, thus impairing motor learning [1]. Furthermore, electrophysiological studies have shown that NBM electrical stimulation enhances learning-induced receptive field plasticity in the cortex, which may be regarded as a basis for the formation of specific memory traces [13,14]. NBM stimulation elicited large increases in cortical ACh release [21], cortical EEG activation [5], and cortical plasticity [29].

In addition to roles for ACh in learning and memory, many reports identify a role for neocortical ACh in attentional processes [7,23,24]. While early microdialysis studies in the mPFC reported a long-lasting ACh increase during attention-related performance tasks [18], more recent works with faster, dynamic, electrochemical detection of choline, have shown that ACh can also be released briefly in concert with cue detection in a cued appetitive response task [16,17]. Given the fact that our experiments were carried out in cue-rich environment, it is interesting a recent

study of Sarter et al. [25], in which was optogenetically manipulated the excitability of BF projections to the PFC in mice performing a sustained attention task. The authors report that optogenetic stimulation during cue presentation increases detection of the cue. Optogenetic stimulation of BF fibers in the absence of a cue, which predict the presentation of reward, results in a higher number of false-positive responses in cue detection. Inhibition of ACh fibers reduced cue detection [25]. Previous studies from the same group have identified transient release of ACh in the mPFC as a modulator of cue-directed attention [9]. In accordance of these data we cannot exclude possibility that in our experiments impairment of response or place learning in NBM lesioned rats related to attentional function. But when applied to the present results examining place and response learning in rats with selective lesion of cholinergic NBM neurons, generalized attention does not explain the differences across tasks, for example, for the use of allocentric versus egocentric cues; in our study rats with cholinergic NBM neurons lesion showed that impairment in place learning significantly greater versus response learning. Therefore we could assume that the learning deficit in NBM lesioned rats not directly related to attention and may be mediated by role of the cholinergic corticopetal neurons in the synaptic plasticity and learning process.

The results of present experiments showed, that selective lesions of GABAergic or cholinergic neurons in the NBM impair both - place learning and response learning. In contrast of the role of cholinergic cortical projections, it is yet unclear whether this deficit is due to changes in the GABAergic system only or also to alterations in a possible interaction between GABAergic and cholinergic mechanisms in selective attention or processing of cognitive information. The intrinsic BF GABAergic interneurons and GABAergic projection neurons has the potential capacity to finely regulate ACh efflux [33]. Using cell marker proteins for pyramidal cells and interneurons, Henny and Jones [8] found that only GABAergic BF varicosities contacted pyramidal cells in the PFC. Local collaterals of BF projection neurons exist between both GABAergic and cholinergic cells [26,33], and these collaterals can form a network that also could potentially regulate ACh release.

Finally, our findings together with the short review of literature suggest the role of NBM cholinergic and GABAergic cortical projection neurons in processing of cognitive information. Selective lesions of cholinergic or GABAergic neurons in the NBM impair both - place and response learning. We suggested that lesions of NBM projections to the cortex modulate learning-mediated plasticity and lesions of these projections impair both place and response learning. These findings contribute to our understanding of the effects of neuromodulatory systems in support of cortical plasticity and learning.

Acknowledgement. This work was supported from research grant for young scientists YS15_2.3.1_51 Shota Rustaveli National Science Foundation.

REFERENCES

1. Conner J.M., Culberson A., Packowski C., Chiba A.A., Tuszynski M.H. Lesions of the Basal forebrain cholinergic system impair task acquisition and abolish cortical plasticity associated with motor skill learning. *Neuron* 2003; 38: 819–829.
2. Conner J.M., Kulczycki M., Tuszynski M.H. Unique Contributions of Distinct Cholinergic Projections to Motor Cortical Plasticity and Learning. *Cerebral Cortex* 2010; 20:2739-2748.
3. Dashniani M.G., Burjanadze M.A., Naneishvili T.L., Chkhikvishvili N.C., Beselia G.V., Kruashvili L.B., Pochkhidze N.O., Chighladze M.R. Exploratory behavior and recognition memory in medial septal electrolytic, neuro- and immunotoxic lesioned rats. *Physiol. Res.* 2015; 64: 755-767.
4. Doeller C.F., King J.A., Burgess N., Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105: 915–5920.
5. Golmayo L., Nunez A., Zaborszky L. Electrophysiological evidence for the existence of a posterior cortical-prefrontal-basal forebrain circuitry in modulating sensory responses in visual and somatosensory rat cortical areas. *Neuroscience* 2003; 119: 597–609.
6. Gritti I., Manns I.D., Mainville L., Jones B.E. Parvalbumin, calbindin, or calretinin in cortically projecting and GABAergic, cholinergic, or glutamatergic basal forebrain neurons of the rat. *J. Comp. Neurol.* 2003; 458: 11–31.
7. Hasselmo M.E., McGaughy J. High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Prog. Brain Res.* 2004; 145: 207–231.
8. Henny P., Jones B.E. Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *Eur J Neurosci.* 2008; 27(3): 654-70.
9. Howe W.M., Berry A.S., Francois J., Gilmour G., Carp J.M., Tricklebank M. et al. Prefrontal cholinergic mechanisms instigating shifts from monitoring for cues to cue-guided performance: converging electrochemical and fMRI evidence from rats and humans. *J. Neurosci.* 2013; 33: 8742–8752.
10. Jones B.E. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1129:26–34.
11. Lehmann O., Grottick A.J., Cassel J.C., Higgins G.A. A double dissociation between serial reaction time and radial maze performance in rats subjected to 192 IgG-saporin lesions of the nucleus basalis and/or the septal region. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 18: 651–666.
12. McGaughy J., Dalley J.W., Morrison C.H., Everitt B.J., Robbins T.W. Selective behavioral and neurochemical effects of cholinergic lesions produced by intrabasal infusions of 192 IgG-saporin on attentional performance

in a five-choice serial reaction time task. *J. Neurosci.* 2002;22: 1905–1913.

13. Miasnikov A.A., Chen J.C., Weinberger N.M. Rapid induction of specific associative behavioral memory by stimulation of the nucleus basalis in the rat. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2006; 86: 47–65.

14. Pandya P.K., Moucha R., Engineer N.D., Rathbun D.L., Vazquez J., Kilgard M.P. Asynchronous inputs alter excitability, spike timing, and topography in primary auditory cortex. *Hear. Res.* 2005; 203:10–20.

15. Pang K.C., Jiao X., Sinha S., Beck K.D., Servatius R.J. Damage of GABAergic neurons in the medial septum impairs spatial working memory and extinction of active avoidance: effects on proactive interference. *Hippocampus* 2011; 21:835–846.

16. Parikh V., Sarter M. Cholinergic mediation of attention. Contributions of phasic and tonic increases in prefrontal cholinergic activity. *Ann NY Acad Sci.* 2008; 1129:225–235.

17. Parikh V., Kozak R., Martinez V., Sarter M. Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron* 2007; 56: 141–154.

18. Passetti F., Dalley J.W., O'Connell M.T., Everitt B.J., Robbins T.W. Increased acetylcholine release in the rat medial prefrontal cortex during performance of a visual attentional task. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 3051–3058.

19. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* Academic Press, San Diego: 1998.

20. Ramanathan D., Tuszyński M.H., Conner J.M. The basal forebrain cholinergic system is required specifically for behaviorally mediated cortical map plasticity. *J. Neurosci.* 2009; 29:5992–6000.

21. Rasmusson D.D. The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity. *Behav. Brain Res.* 2000; 115: 205–218.

22. Ridley R.M., Baker H.F., Leow-Dyke A., Cummings R.M. Further analysis of the effects of immunotoxic lesions of the basal nucleus of Meynert reveals substantial impairment on visual discrimination learning in monkeys. *Brain Res. Bull.* 2005; 65: 433–442.

23. Sarter M., Bruno J.P., Givens B. Attentional functions of cortical cholinergic inputs: What does it mean for learning and memory? *Neurobiol. Learn. Mem.* 2003; 80: 245–256.

24. Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: Interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 48: 98–111.

25. Sarter M., Lustig C., Howe W.M., Gritton H., Berry A.S. Deterministic functions of cortical acetylcholine. *Eur. J. Neurosci.* 2014; 39: 1912–1920.

26. Sarter M., Bruno J.P. The neglected constituent of the basal forebrain corticopetal projection system: GABAergic projections. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 15: 1867–1873.

27. Toledano A., Alvarez M.I. Lesions and dysfunctions of the nucleus basalis as Alzheimer's disease models: general and critical overview and analysis of the long-term changes in several excitotoxic models. *Curr Alzheimer Res.* 2004; 1(3):189–214.

28. Tolman E.C., Ritchie B.F., Kalish D. Studies in spatial learning; place learning versus response learning. *J. Exp. Psychol.* 1946; 36: 221–229.

29. Weinberger N.M. The nucleus basalis and memory codes: Auditory cortical plasticity and the induction of specific, associative behavioral memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2003; 80: 268–284.

30. Winters B.D., Bussey T.J. Removal of cholinergic input to perirhinal cortex disrupts object recognition but not spatial working memory in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 21: 2263–2270.

31. Woolf N.J., Butcher L.L. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. *Behav. Brain Res.* 2011; 221: 488–498.

32. Works S.J., Wilson R.E., Wellman C.L. Age-dependent effect of cholinergic lesion on dendritic morphology in rat frontal cortex. *Neurobiol. Aging* 2004; 25: 963–974.

33. Zaborszky L., Duque A. Local synaptic connections of basal forebrain neurons. *Behav Brain Res.* 2000; 115:143–158.

34. Zaborszky L., Van den A., Gyengesi E. The basal forebrain cholinergic projection system in mice. In: Watson C, Paxinos G, Puelles L, editors. *The mouse nervous system.* 1st ed. Amsterdam: Elsevier: 2012; 684–718.

SUMMARY

EFFECTS OF SELECTIVE CHOLINERGIC AND GABAERGIC LESIONS OF THE NUCLEUS BASALIS MAGNOCELLULARIS ON PLACE OR RESPONSE LEARNING IN PLUS-SHAPED MAZE

Kruashvili L., Demurishvili M., Burjanadze M., Dashniani M., Beselia G.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

In the present study we evaluated effects of selective cholinergic or GABAergic lesions of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) using immunotoxins 192 IgG-saporin and GAT1-SAP on place and response learning in plus-shaped maze. In current behavioral paradigm rats learned food-rewarded mazes that were efficiently learned using either place or turning strategies. A histological evaluation indicated that 192 IgG-saporin lesions specifically depleted cholinergic neurons but did not result in noticeable damage to the GABAergic cells within NBM. GAT1-SAP lesions resulted extensive damage of GABAergic and a mild reduction of cholinergic NBM neurons. The results of present behavioral experiments showed, that selective lesions of cholinergic or GABAergic neurons in the NBM impair, but do not abolish, the animal's ability to learn location of rewarded arm of maze (place learning) or a skilled motor behavior (response learning). Our findings suggest the role of NBM cholinergic and GABAergic cortical projection neurons in processing of cognitive information. We suggested that lesions of NBM projections to the cortex modulate learning-mediated plasticity and impair both place and response learning.

Keywords: nucleus basalis magnocellularis, plus-shaped maze, place learning, response learning, rat.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТЫ СЕЛЕКТИВНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ И ГАБА-ЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ КРУПНОКЛЕТОЧНОГО БАЗАЛЬНОГО ЯДРА НА ОБУЧЕНИЕ МЕСТА ИЛИ ОТВЕТА В КРЕСТНООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ

Круашвили Л.Б., Демуришвили М.Г.,
Бурджанадзе М.А., Дашниани М.Г., Беселия Г.В.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

В настоящем исследовании изучались эффекты селективного повреждения холинергических или ГАБА-ергических нейронов крупноклеточного базального ядра (NBM) с использованием иммунотоксинов (192 IgG-saporin и GAT1-SAP) на обучение места или ответа в крестообразном лабиринте 48 самцов беспородных крыс-альбиносов. Иммуногистологическая оценка срезов мозга выявила, что 192 IgG-saporin специфически повреждает холинергические нейроны, однако не приводит к заметному повреждению ГАБА-ергических нейронов NBM. Инъекция GAT1-SAP в NBM вызывает значительное повреждение ГАБА-ергических нейронов и незначительное снижение количества холинергических нейронов. Результаты поведенческих экспериментов показали, что селективное повреждение холинергических или ГАБА-ергических нейронов в NBM ухудшает, но не устраняет, способность животного к обучению места или ответа в крестообразном лабиринте.

Полученные данные свидетельствуют о роли холинергических и ГАБА-ергических нейронов NBM в обработке когнитивной информации. Предполагается, что повреждение кортикопетальных нейронов NBM модулирует пластические процессы, связанные с обучением, и ухудшает обучение как места, так и ответа.

რეზუმე

მსხვილუჯრედოვანი ბაზალური ბირთვის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების სელექტიური დაზიანების ეფექტები ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინტში

ლ. ყრუაშვილი, მ. დემურიშვილი, მ. ბურჯანაძე,
მ. დაშნიანი, გ. ბესელია

ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

წარმოდგენილ ნაშრომში შესწავლილია მსხვილუჯრედოვანი ბაზალური ბირთვის (NBM) ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების იმუნოტოქსინებით (192 IgG-saporin და GAT1-SAP) სელექტიური დაზიანების ეფექტები ადგილისა და პასუხის დასწავლაზე ჯვრისმაგვარ ლაბირინტში. ექსპერიმენტი ჩატარდა 48 მამრ უჯიშო ვირთხა-ალბინოსზე აღნიშნულ ქცევით ამოცანაში ვირთხაგვები სწავლობდნენ ლაბირინტში ჯილდოს (საკვები) მოპოვებას ადგილის ან პასუხის (სპეციფიკური მოტორული პასუხი) დასწავლის სტრატეგიით. ჰისტოლოგიურმა კვლევამ გამოავლინა, რომ 192 IgG-saporin-ის მიკროინექცია იწვევს NBM-ის ქოლინერგული ნეირონების რაოდენობის სარწმუნო შემცირებას, ხოლო GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება უმნიშვნელოა; GAT1-SAP-ის მიკროინექცია იწვევს NBM-ის GABA-ერგული ნეირონების ინტენსიურ დაღუპვას, ხოლო ქოლინერგული ნეირონები უპირატესად შენარჩუნებულია. ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების დაზიანება იწვევს ჯვრისმაგვარ ლაბირინტში საკვების მოძიებისთვის საჭირო როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლის გაუარესებას, თუმცა სრულად არ არღვევს ცხოველების უნარს მოძიონ საკვები ლაბირინტში. მიღებული მონაცემები მიუთითებენ NBM-ის ქოლინერგული და GABA-ერგული ნეირონების მონაწილეობაზე კოგნიტური ინფორმაციის დამუშავებაში; სავარაუდოა, რომ NBM-ის პროექციების დაზიანება იწვევს ქერქში დასწავლასთან დაკავშირებული პლასტიკურობის მოდულაციას და აუარესებს როგორც ადგილის, ასევე პასუხის დასწავლას.

CHARACTER OF THE CHANGES IN FEAR MOTIVATED DECLARATIVE MEMORY IN THE HIGH IMMOBILIZATION “DEPRESSIVE” RATS

Nachkebia N., Shavgulidze M., Babilodze M., Chkhartishvili E., Rogava N.

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

Major depressive disorder (MDD) is a complex multi-dimensional heterogeneous disease characterized by the whole spectrum of changes, including cognitive disturbances, depressed mood, anhedonia, diminished appetite and libido and significant sleep disorders [19,21,33]. It is very topical and important to search the new research approaches for a more thorough understanding the pathophysiology of depression and we believe that it is necessary to carry out pre-clinical researches separately for the pathophysiological mechanisms of each symptoms of depression on the adequate valid animal models of MDD. Such researches are of great importance for both basic science and clinical medicine.

Cognitive disorders, one of significant changes accompanying MDD, may comprise learning difficulties as well as memory loss [21,33]. Despite the stable indication to the association of memory impairment with MDD, only some studies were addressed to the character of memory disturbances in animal models of depression and for this reason data existing for today in this relation are not unequivocal. Therefore studies of memory disturbances in animals considered as a model for MDD is very topical and significant. We believe it necessary for the researches of the character of cognitive disorders in MDD to carry out experiments in those animal models where the depressive-like behavioral state is developed without the damage of nervous cells by the exogenous factors. The one of most adequate models in this respect are the rats selected according to the profound differences in the immobilization responses in the Forced Swim Test (FST) that is also named as Porsolt's test [27].

Therefore, present study was aimed to investigate whether the rats selected according to the differences in immobilization response in FST, that is high immobilization “depressive” and low immobilization “non-depressive” rats, are showing differences in the learning and memory of fear motivated one trial passive avoidance. In the passive avoidance test the animals are trained to withhold a response to avoid punishment [2]. Passive avoidance learning is very complex and involves not only declarative memory which is hippocampus dependent, but also amygdala-dependent emotional memory “fear of the shock box” [10]. Consequently understanding the character of disturbances in passive avoidance learning and memory in basal conditions of animal models of depression is still very topical for more intimate understanding the pathophysiology of MDD and appropriate searching the ways of its correction.

Material and methods. Experiments were carried out on the adult white wild rats (with the weight 200-250 g, n=20).

Forced swim test. Selection of rats according to the level of immobilization was made by means of FST [27]. FST apparatus represents a special camera filled by water and there is no way for animals to escape. Animals are subjected to two trials, during which they are forced to swim in the cylinder. The first trial lasts 15 minutes. Then, after 24-hours, a second trial is performed that lasts 5 minutes. The time that the animal spends in the first and second trials without making any movements, beyond those required to keep its head above water, is measured. This is the immobility time. Modern implementations of the test score swimming and climbing behaviors separately. Duration of immobility time is one of the most adequate indicators for depressive-like state in rats. Therefore according to the level of immobilization in FST rats were subdivided into two groups (n=10 in each group): high immobility “depressive” (experimental) and low immobility “non-depressive” (control).

Passive avoidance task. Character of changes in learning and memory was studied in passive avoidance task that is very complex test including both declarative (hippocampus dependent) and emotional (amygdala dependent) memories. Our choice was on fear motivated one trial step-through passive avoidance task in which animals learn to withhold an innate response of entering in the naturally safe black compartment where it was punished 24 h before. Withholding latency represents an indicator of rat's ability of passive avoidance and allows assessing learning and memory in this condition.

Passive avoidance camera and procedures. Passive avoidance camera represents the cage divided into two sections, the start and escape compartments. The start compartment is white and illuminated; the escape compartment is dark and its grid floor is connected to the shocker. The two compartments are isolated by special door. Each rat undergoes to the following procedures in the camera:

1. Habituation - During the habituation day each rat are placed in the illuminated part of the passive avoidance camera, with his back toward the dark compartment, and it is allowed to freely explore the surrounding area for 30 seconds. When the rat enters by its four paws in the dark compartment the door connecting both section of passive avoidance camera closes immediately and the latency of entering in dark compartment is registered. 5 sec after animal returns to its home cage.

2. Training - During training day animal is again placed in the illuminated part of the passive avoidance camera, with his back toward the dark compartment and it is allowed to freely explore the surrounding area for 30 seconds. After 30

sec the door connecting both section of passive avoidance camera opens. When the rat enters by its four paws in the dark compartment the door connecting both section of passive avoidance camera closes immediately and the latency of entering in dark compartment is registered. 3 sec after closing of connecting door painful foot shock (0.5 mA, with 2 sec duration) is delivered to the animals paws. 30 sec after foot shock rats are removed from the dark compartment and placed in home cages.

3. Testing - During testing day (24 h after training session) rats are again placed in the illuminated part of the passive avoidance camera, with their back toward the dark compartment and the door connecting both compartments of passive avoidance camera opens after 5 sec. Whole period of exploration equals to 10 min. Testing session ends for each rat immediately after its entering in the dark compartment. During the test session the animal that learned the task will avoid the location paired with the aversive stimulus during the training session and does not enter to the dark section during 10 min of observation.

Results were treated statistically by means of Student's t test. $**=p<0.01$ was taken as the level of significance.

Results and their discussion. Numerous studies attempted to better understand the mechanisms and pathophysiology of human depressive state. However, the problem is still far from the final decision. MDD is a multidimensional syndrome which involves disruption of mood, cognition and other processes, including sleep, appetite and libido [21]. The heterogeneity of depression implies that multiple neural substrates and mechanisms must contribute to its etiology [13, 8, 21]. For half a century, the majority of neurobiological researches and classical pharmacotherapy regimens have explained this illness with the monoamine hypothesis of depression, which proposes that low levels of brain monoamines, such as serotonin, noradrenalin and dopamine, are responsible for the development of depressive symptoms. In contrast, many currently used antidepressant drugs, such as selective serotonin reuptake inhibitors, noradrenalin reuptake inhibitors, serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors, tricyclic and monoamine oxidase inhibitors potentiate the brain's monoaminergic system and elevate the monoamine levels [34]. Despite their acute effects on the monoaminergic system, however, the mood-alleviating properties of these medications take at least several weeks to become manifest [3]. Therefore, the monoamine hypothesis has failed to fully explain the nature of this disorder [7,12). Development of new treatments for depression is predicated upon identification of neural substrates and mechanisms that underlie its etiology and pathophysiology. The heterogeneity of depression indicates that its origin may lie in dysfunction of multiple brain regions. Here we evaluate the character of disturbances in learning and memory of passive avoidance an example of declarative and emotional memories.

Undoubtedly, development of animal models reproducing most symptoms of human depression is topical and there were many attempts in this direction [5,9,14,15,17,24,26,31,32]. Despite this the potential need for the animal model of depression more appropriately reproducing all the signs of MDD still remains. Like previous authors [11] in the present study we used genetically determined natural differences in the behavior of rats in the FST. Therefore, "non-depressive" and "depressive" rats were selected by means of FST device. This test gave us possibility to select rats as "depressive" and "non-depressive" according to the level of immobility, helplessness in the inescapable situation and the speed of surrender.

It appears that the main time in the FST camera is spent by one part of rats in swimming and searching for a way out of the cylinder. Rats swim and climb mainly during the first and second experimental trials and these behaviors take 64% of 15 min and 67% of 5 min for the first and second day of experiments respectively (Fig.1A, gray columns)

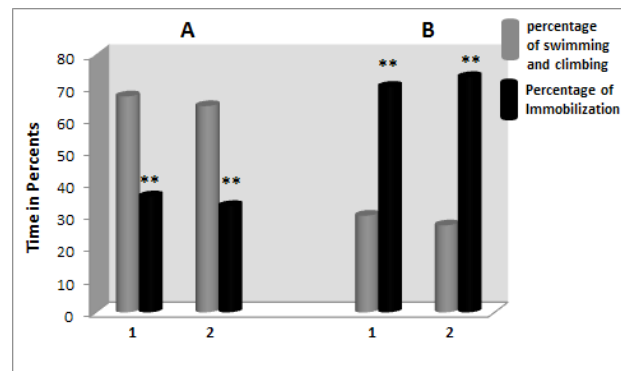


Fig.1. Percent relationship between activity (assessed by swimming and climbing) and immobility times in FST in "non-depressive" (A) and "depressive" (B) rats 1- Data for the first day session in FST. 2 - Data for the second day session in FST. $**=p<0.01$.

Duration of their immobilization time is very short - 36% of 15 min for the first day and 33% of 5 min for the second day sessions (Fig.1A, black columns). Therefore, these rats constituted the low immobility "non-depressive" control group.

Another part of the rats are naturally prone to depressive state, which manifests itself in the fact that after inserting into the FST cylinder they surrender very soon and spend the most of their time in the water in the hanging state. Immobilization time for these rats is very high – 70% of 15 min for the first and 73% of 5 min for the second day sessions (Fig. 1B, black columns). Time spent in swimming and climbing is very short - 30% of 15 min for the first and 27% of 5 min for the second day sessions (Fig.1B, grey columns). Therefore, these rats constituted the high immobilization "depressive" group.

FST is a common tool widely used now for evaluation of the efficacy of anti-depressant drugs and the effects of

various behavioral and neurobiological manipulations in basic and preclinical research [4,16,25,27]. It is described as a rendering situation, in which “behavioral despair” is induced; that is, the animal loses hope to escape the stressful environment [27]. There is a wealth of data regarding the effects of various antidepressants in the FST. This allows researchers to compare and contrast their own results with the others (see 11 for review). Another area where the FST is used is neurogenetic research, in which the genetic basis of depression-related behaviors is investigated. In this regard, the FST has proven to be useful in basic research related to the neurobiology and genetics of mood disorders [4]. Therefore it was very interesting for us to ascertain whether there can be found out disturbances in learning and memory of one trial passive avoidance task in high immobilization “depressive” rats selected by FST.

Passive avoidance test is used to assess memory function based on the association formed between a specific environmental context, which the animal learns to avoid, and an aversive stimulus, represented by a mild foot shock. As it was noted in the passive avoidance test the animals are trained to withhold a response of entering in the naturally safe area where it was punished 24 h before. Duration of withholding is an indicator of rat’s passive avoidance ability and is very significant for the memory assessment.

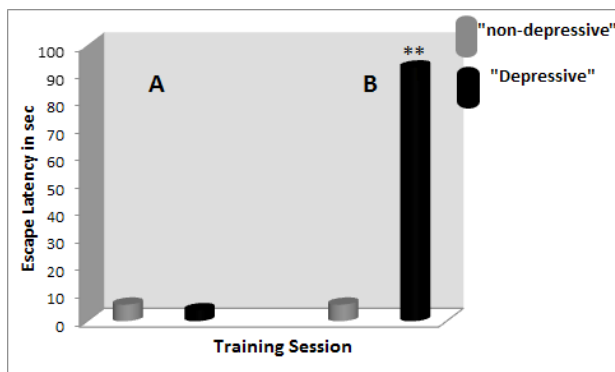


Fig. 2 Changes in the latency of escape from illuminated compartment of passive avoidance camera during training period in high immobilization “depressive” rats

It was shown in our study that low immobility “non-depressive” rats quickly escape (with 5±1 sec latency, Fig. 2) illuminated compartment during training session by entering in the dark naturally safe part of passive avoidance camera. But we have found also that during training period the latency of entering in the dark compartment naturally is extremely prolonged in 50% of high immobility “depressive” rats (5±1 sec in control rats, 92±10 sec in experimental rats, Fig.2A). The remaining 50% of high immobility “depressive” rats are not differ significantly from the low immobility “non-depressive” rats by the latency of escape from illuminated part of passive avoidance camera (Fig. 2B).

Behavioral differences between “depressive” and “non-depressive” groups and between “depressive” rats becomes

even more drastic 24 hours after painful foot shock in the dark compartment of passive avoidance camera, that is during test session. Namely, 100% of low immobilization “non-depressive” rats remember painful stimulation and therefore they are not enter in the dark compartment during whole period of observation in testing session (Fig 3). Behavior of rats from high immobilization “depressive” group is not the same; 50% of “depressive” rats, with the long escape latency during training session (92±10 sec), remember very well painful stimulation and therefore they are not enter in the dark compartment during whole period of observation in testing session (Fig. 3).

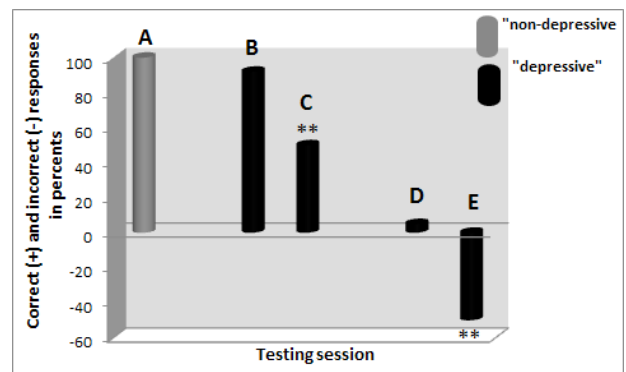


Fig. 3. Changes in learning and memory of passive avoidance task during testing session and their dependance with the duration of escape latency during training session in low immobilization “depressive” rats

A – Percentage of correct responses in low immobilization “non-depressive” rats, B –Duration of escape latency in the first 50% of low immobilization “depressive” rats in training session, C - Percentage of correct responses in the first 50% of low immobilization “depressive” rats in testing session, D - Duration of escape latency in the second 50% of low immobilization “depressive” rats in testing session, E - Percentage of correct responses in the second 50% of low immobilization “depressive” rats in training session

Another 50% of “depressive” rats with the short escape latency during training session (5±1 sec) are not able to remember painful stimulation during testing session and therefore they enter in the dark compartment with shortest escape latency (6±1 sec). Therefore results obtained in the present study indicate that learning and memory of declarative fear motivated one trial passive avoidance task is disturbed significantly in high immobilization “depressive” rats. They perform this task during testing session at the chance level (Fig. 3).

We might be suggest that disturbances in learning and memory of passive avoidance in high immobility “depressive” rats can be related to the inhancement of fear emotion. Such a notion can be supported by results obtained earlier in our laboratory about sharp increase of fear motivation in high immobility “depressive” rats in open field that is manifested in the rise of defecation frequency and drastic reduction of center entrances [30]. However,

such explanation of learning and memory disturbances is contradicted by results obtained in the present experiments during training session manifesting that escape latency during training session is prolonged about 18 times in 50% of low immobility “depressive” rats while another 50% of low immobility “depressive” rats exhibit the same length of escape latency as “non-depressive” controls (Fig. 2).

Hence we can conclude that low immobility “depressive” rats have a decreased ability of objective assessment of potential threat coming from the illuminated part of passive avoidance camera and significantly delaying efforts to escape from the dangerous area even during training. Therefore, low immobility “depressive” rats are not showing the stable results about the enhancement of fear in the passive avoidance camera and consequently disturbances in learning and memory of passive avoidance task in low immobility “depressive” rats can't be explained by changes in fear motivation but rather this memory changes might be based on the direct disturbances of the intimate mechanisms of declarative memory at the level of hippocampus.

We might be suggest that disturbances in learning and memory of passive avoidance in high immobility “depressive” rats can be related to the dysfunctioning of brain cholinergic system, but the data existing for today in this relation are not unequivocal. Namely studies on the rats of Flinedr's Sensitive Line with the use of foot shock as a motivational stimulus represented data about the big complexetes in the learning of fear motivated active avoidance task [22] and unchangeability of fear motivated passive avoidance learning and memory [23].

Similar indicators of performance was obtained as well as in Flinder's sensitive and Flinder's resistance lynes of rats in the food mitvaited task. Therefore there are no stable proofs about the character of cognitive disorders in basic conditions for Flinedr's sensitive line rats and it is underlined also by the new data showing that these rats are not differ from the rats of Flinder's resistance lyne by the spacial working memory in the Moris water maze [33]. If we remember that the optimal level of cholinergic tone is vital for the optimal functioning of brain structures [18,29] it can be assumed that disbalance in the functioning of multiple neurobiological systems might produce dysfunction of cholinergic system which in turn might be the basis for a various disorders. Both stress and depression are related to cholinergic dysfunction and structural and functional changes in many regions of brain [1,6,28].

Other authors have shown earlier that bad performance in passive avoidance task is accompanied by reduction of choline content in hypertensive rats in comparison with normotensive ones. These results suggest that dysfunction in cholinergic system, even partly, is responsible for the worsening of learning ability in animal models of depression. It was also shown that opposite swimming

behavior in FST can be parallel with some differences in cognitive performance, more pricately with the spatial working memory [20]. Relationship between memory disturbances in MDD and modification in the functioning of brain cholinergic system requires future researches in animal models of depression.

In conclusion, high immobilization “depressive” rats perform passive avoidance declarative mrmory task at the chance level that is a direct indicator for the serious disturbances of declarative memory mechanisms in “depressive” rats selected in FST according to the level of immobility.

REFERENCES

1. Austin M.P., Mitchell P., Goodwin G.M. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry* 2001; 178:200-206.
2. Barak S., Weiner I. Putative cognitive enhancers in pre-clinical models related to schizophrenia: The search for an elusive target. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2011; 99(2): 164-189.
3. Berton O., Nestler E.J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(2): 137-51.
4. Can A., Dao D.T., Arad M., Terrillion Ch.E., Piantadosi S.C., Gould T.D. The tail suspension test. *J. Vis. Exp.* 2012; 59(10): 3638-3791.
5. Chkhartishvili E., Maglakelidze N., Babilodze M., Chijavadze E., Nachkebia N. Changes of open field behavior in animal model of depression, *Georgian Medical News* 2011; 11 (200): 107-112.
6. Clark D.M., Ehlers A. Posttraumatic stress disorder: From theory to therapy. In: Leahy R.L., editor. *Contemporary Cognitive Therapy*. New York: Guilford; 2004; 141-160.
7. Dagtý G., Den Boer J. A., Trentani A. The Cholinergic system and depression. *Behavioural Brain Research*, 2011; 221 (2): 574-582.
8. Duman R.S. Structural alterations in depression: cellular mechanisms underlying pathology and treatment of mood disorders. *CNS Spectr*. 2002; 7: 140-142, 144-147.
9. El Yacoubi M., Bouali S., Popa D., Naudon L., Leroux-Nicollet I., Hamon M., Costentin J., Adrien J., Vaugeois J.M. Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(10): 6227-6232.
10. Grossman S.P., Grossman L., Walsh L.L. Emotional organization of the rat amygdala with respect to avoidance behavior. *I. Comp. Physiol. Psychol.* 1975; 88: 829-850.
11. Hascoét M., Bourin M. In *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice*. 2009; 42: 85-118.
12. Maes M., Yirmiyia R., Noraberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G. et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain Dis* 2009; 24(1): 27-53.

13. Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S. The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.* 2001; 7: 541–547.
14. Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Butskhrikidze M., Tsomaia V., Nachkebia N. Changes of locomotor, exploratory and emotional behavior in animal model of depression produced by deficiency of brain monoamine content. *Georgian Medical News* 2011; 9(198): 76-82.
15. Meaney M.J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24: 1161-1192.
16. Millstein R.A., Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31(1): 3-17.
17. Mitchell P.J., Redfern P.H. Animal Models of Depressive Illness: The Importance of Chronic Drug Treatment. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11(2): 171-203.
18. Nachkebia N. Neuroanatomy and Neurochemistry of the Basic Mechanisms for Neocortical and Hippocampal Arousal in Isolated Forebrain. In: *Molecular, Cellular and Systemic Mechanisms of Physiological Functions, Compilation of reports of I. Beritashvili Centre of Experimental Biomedicine (N. Mitagvaria, Ed.)*. Nova Science Publisher, 2015; 207-227.
19. Nachkebia N., Chkhartishvili E., Mchedlidze O., Dzadzamia S., Maglakelidze N., Babilodze M., Chijavadze E. Development of animal model of depression by new approach intended to induce early postnatal malfunctioning of brain muscarinic cholinergic system leading to its lasting adult super-sensitivity. 7th World Congress of the World Sleep Federation (WSF), Istanbul, Turkey, abstract Book 2015; (310) 177.
20. Naudon L., Jay T.M. Opposite behaviors in the forced swimming test are linked to differences in spatial working memory performances in the rat, *Neuroscience*, 130, 2, 2005; 285–293.
21. Nestler E.J. et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
22. Overstreet D.H., Rezvani A. H., Janowsky D. S. Impaired active avoidance responding in rats selectively bred for increased cholinergic function. *Physiol Behav* 1990; 47(4): 787–788.
23. Overstreet D.H., Russell R.W., Hay D.A., Crocker A.D. Selective breeding for increased cholinergic function: biometrical genetic analysis of muscarinic responses. *Euro psychopharmacology*, 1992; 7(3): 197–204
24. Overstreet D. H. The Flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993; 17(1): 51-68.
25. Petit-Demouliere B., Chenu F., Bourin M. Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl.)* 2005; 177: 245–255.
26. Popa D., Lena C., Alexander C., Adrien J. Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: evidence from sleep, stress, and behavior. *J Neurosci.* 2008; 28: 3546–3554.
27. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1977; 229: 327–336.

28. Porter R.J., Gallagher P., Thompson J.M., Young A.H. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2003; 182: 214-20.
29. Roland J.J., Mark K., Vetreño R.P., Savage L.M. Increasing Hippocampal Acetylcholine Levels Enhances Behavioral Performance in an Animal Model of Diencephalic Amnesia. *Brain Res.* 2008; 9(1234): 116–127.
30. Shavgulidze M., Chkhartishvili E., Babilodze M., Rogava N., Nachkebia N. Changes of Exploratory, Locomotor and Motivational-Emotional Behavior in the High Immobilization “Depressive” Rats. *Proceedings Georgian Nat. Acad. Sci.* 2016; 10(3): 105-114.
31. Vogel G.W., Buffenstein A., Minter K., Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 1990; 14(1): 49-63.
32. Vollmayr B., Henn F.A. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Res Protocol.* 2001; 8(1): 1-7.
33. Wegener G., Mathe A.A., Neumann I. D. Selectively Bred Rodents as Models of Depression and Anxiety. *Curr Topics in Behavioral Neuroscience*, 2012; 12: 139-187.
34. Wong M.L., Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2(5): 343-351.

SUMMARY

CHARACTER OF THE CHANGES IN FEAR MOTIVATED DECLARATIVE MEMORY IN THE HIGH IMMOBILIZATION “DEPRESSIVE” RATS

Nachkebia N., Shavgulidze M., Babilodze M., Chkhartishvili E., Rogava N.

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

Present study investigated possible differences in the learning and memory of declarative memory task in rats selected according to the differences in immobilization response that is in high immobilization “depressive” and low immobilization “non-depressive” rats. Understanding the character of learning and memory disturbances in basal conditions of animal models of depression is still very topical for more intimate definition of the pathophysiology of major depressive disorder and appropriate searching the ways of its correction. Experiments were carried out on the adult white wild rats (with the weight 200-250 g, n=20). Selection of rats according to the level of immobilization was made by means of forced swim test. Learning and memory disturbances were studied using passive avoidance test that is fear motivated one trial declarative memory task.

It was shown by us that 100% of low immobilization “non-depressive” rats remember painful stimulation and therefore they are not enter in the dark compartment during whole period of observation during testing session.

Behavior of high immobilization “depressive” rats is not similar in passive avoidance camera; 50% of “depressive” rats, with long escape latency during training session (92 ± 10 sec), remember painful stimulation during testing session and therefore they are not enter in the dark compartment during whole observation period. The remaining 50%, that are not differ significantly from the low immobility “non-depressive” rats by the latency of escape (5 ± 1 sec) during training session, are not able to remember painful stimulation during testing session and therefore they enter in the dark compartment with shortest escape latency (6 ± 1 sec).

In conclusion, high immobility “depressive” rats perform passive avoidance declarative memory task at the chance level that is a direct indicator for the serious disturbances of declarative memory mechanisms in “depressive” rats selected in forced swim test according to the level of immobility.

Keywords: passive avoidance, forced swim test, “depressive” rats.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ДЕКЛАРАТИВНОЙ ПАМЯТИ, МОТИВИРОВАННОЙ СТРАХОМ, У “ДЕПРЕССИВНЫХ” КРЫС С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ИММОБИЛИЗАЦИИ

Начкебия Н.Г., Шавгулидзе М.А., Бабилодзе М.Р., Чхარტიшвили Е.В., Рогавა Н.О.

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

Изучение характера когнитивных нарушений на животных моделях депрессии в базальных условиях по сей день является актуальным для выяснения патофизиологии основного депрессивного заболевания и поиска путей его коррекции.

Целью данного исследования явилось определение возможных различий в обучении и памяти декларативной задачи между “недепрессивными” крысами с низким уровнем иммобилизации и “депрессивными” крысами с высоким уровнем иммобилизации.

Эксперименты проведены на 20 половозрелых белых диких крысах весом 200-250 гр. Селекция крыс с учетом уровня иммобилизации производилась посредством теста принудительного плавания. Нарушения обучения и памяти изучались посредством теста пассивного избегания, представляющего собой задачу декларативной памяти, мотивированной страхом. Показано, что 100% “недепрессивных” крыс с низким уровнем иммобилизации помнят болевое

раздражение, полученное в тренировочной сессии, и поэтому в тестовой сессии не входят в темный отсек камеры пассивного избегания. “Депрессивные” крысы с высоким уровнем иммобилизации ведут себя неодинаково - 50% из них, с продолжительным латентным периодом (92 ± 10 сек.) входа в темный отсек камеры, в тренировочной сессии помнят болевое раздражение, полученное 24 часа назад, и поэтому не входят в темный отсек камеры в тестовой сессии. Остальные 50% с коротким латентным периодом входа в темный отсек камеры в тренировочной сессии не помнят болевого раздражения, полученного 24 часа назад, и быстро (6 ± 1 сек.) входят в темный отсек камеры.

Таким образом, “депрессивные” крысы с высоким уровнем иммобилизации выполняют задачу пассивного избегания на случайном уровне, что является прямым показателем нарушения механизмов декларативной памяти у “депрессивных” крыс, отобранных по уровню иммобилизации в тесте принудительного плавания.

რეზიუმე

შიშით მოტივირებული დეკლარაციული მესიერების ცვლილებები მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიული” ვირთავებში

ნ. ნაჭყებია, მ. შავგულიძე, მ. ბაბილოძე, ე. ჩხარტიშვილი, ნ. როგავა

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

კოგნიტიურ დარღვევათა ხასიათის გარკვევა დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში ბაზალურ პირობებში აქტუალურია ძირითადი დეპრესიული დაავადებების პათოფიზიოლოგიის საფუძვლიანი გარკვევის და მისი კორექციის გზების მიზანმიმართული ძიებისთვის.

ნაშრომის მიზანს შეადგენდა განსხვავების შეფასება დეკლარაციული ამოცანის დასწავლასა და მესიერებაში დაბალი იმობილიზაციის “არადეპრესიული” და მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიული” ვირთავებში.

ექსპერიმენტები ჩატარდა 20 ზრდასრულ თეთრ ველურ ვირთავაზე, წონით 200-250 გრ. ვირთავების გადარჩევა იმობილიზაციის დონის მიხედვით ხორციელდებოდა იძულებითი ცურვის ტესტის გამოყენებით. დასწავლისა და მესიერების დარღვევები შეისწავლებოდა პასიური განრიდების ტესტის გამოყენებით, რომელიც შიშით მოტივირებული დეკლარაციული მესიერების ერთ-ერთ ამოცანას წარმოადგენს. ნაჩვენებია, რომ “არადეპრესიული” ვირთავების 100%-ს ახსოვს

ტრენირების სესიაში მიღებული მტკივნეული გაღიზიანება და სატესტო სესიაში პასიური განრიდების კამერის ბნელ განყოფილებაში არ შედის. მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიული” ვირთაგვების 50%-ს, რომელსაც ტრენირების სესიაში ბნელ განყოფილებაში შესვლის ხანგრძლივი ფარული პერიოდი აქვს (92 ± 10 წმ.), ახსოვს მტკივნეული გაღიზიანება და სატესტო სესიაში ბნელ განყოფილებაში არ შედის. მეორე 50%-ს, რომელსაც ტრენირების პერიოდში განრიდების ხანმოკლე ფარული პერიოდი აქვს, ტესტირების

სესიაში არ ახსოვს 24 სთ-ის წინ მიღებული მტკივნეული გაღიზიანება და სწრაფად (6 ± 1 წმ.) შედის ბნელ განყოფილებაში.

ამრიგად, მაღალი იმობილიზაციის “დეპრესიული” ვირთაგვები დეკლარაციული მექსიერების პასიური განრიდების ამოცანას შემთხვევით დონეზე ასრულებენ, რაც იმობილიზაციის დონის მიხედვით გადარჩეულ “დეპრესიულ” ვირთაგვებში დეკლარაციული მექსიერების მექანიზმების სერიოზული დარღვევის მაჩვენებელია.

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ/РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРОБНЫХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОМ ДЕПАРТАМЕНТЕ

¹Авазашвили Н.Н., ²Имнадзе П.Г., ³Мchedlishvili И.М., ⁴Гачечиладзе Х.Э.

¹О.О. «Центр неотложной хирургии и травматологии», Тбилиси; ²Национальный центр контроля болезней и общественного здоровья, Тбилиси; ³Тбилисский государственный медицинский университет, направление общественного здоровья, департамент эпидемиологии и биostatистики; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, направление патологии и судебной медицины, департамент микробиологии, Грузия

С открытием антибиотиков появилась надежда на ликвидацию тяжелых инфекций в хирургии. Однако, уже первые клинические исследования по использованию антибиотиков при хирургических операциях, проведенные в 50-е годы прошлого столетия, выявили отсутствие определённого эффекта. Более того, было отмечено некоторое повышение частоты развития устойчивых штаммов. В то же время, отдельные авторы подтверждали эффективность антибиотикопрофилактики при контаминированных и грязных ранах, но не рекомендовали её при чистых операциях [10].

В настоящее время наблюдается относительное увеличение частоты тяжёлых хирургических инфекций, что обусловлено разнообразными причинами, в том числе, возрастанием сложности и длительности операций, преклонным возрастом пациентов, новыми процедурами и хирургическими материалами, увеличением количества операций по пересадке органов, а также более инвазивными диагностическими и лечебными вмешательствами [16].

Необходимо отметить, что в этиологической структуре гнойно-воспалительных парапротезных инфекций после эндопротезирования крупных суставов и инфекций области хирургического вмешательства после остеосинтеза длинных трубчатых костей, перманентно происходят изменения в видовом составе микроорганизмов. Эти изменения могут быть обусловлены разными причинами, в частности, возрастанием применения антибактериальных препаратов, особенно препаратов широкого спектра действия. Их бесконтрольное использование в клинической

практике привело не к снижению частоты инфекционных осложнений, а к возникновению резистентных микробных штаммов. На антибиотикорезистентность микроорганизмов влияет ряд факторов: масштабы использования противомикробных препаратов; избыточное применение отдельных представителей некоторых групп антибиотиков; соотношение между профилактическим и терапевтическим применением антибиотиков; отношение монотерапии к комплексной терапии; меры по борьбе с инфекцией [5,6,8].

Усилия исследователей направлены на разработку режимов антибиотикопрофилактики и повышению её эффективности [6]. При этом, следует различать антибиотикопрофилактику и антибиотикотерапию – как эмпирическую, так и рациональную. Антибактериальная профилактика основана на принципе: микробное обсеменение операционной раны является практически неизбежным, даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. Исходя из этого принципа, суть современной антибиотикопрофилактики заключается в создании необходимых концентраций препарата в тканях с момента возможной микробной контаминации и дальнейшем поддержании этого уровня на протяжении некоторого промежутка времени (зависящего от времени генерации бактерий). Целью антибиотикопрофилактики считается предотвращение развития инфекции области хирургического вмешательства, уменьшение побочных эффектов, связанных с приёмом антибактериальных препаратов, замедление селекции резистентной микрофлоры, снижение стоимости лечения [4,9,12].

Решение о назначении антибиотиков с профилактической целью должно балансировать между желаемым немедленным клиническим успехом, возможными побочными эффектами и неблагоприятным влиянием на экологию пациента и стационара в целом. При чистых операциях антибиотикопрофилактика обычно не показана, так как её проведение существенно не влияет на частоту развития инфекционных осложнений и, в то же время, повышает вероятность развития нежелательных реакций и удорожения лечения. Однако, в случаях, когда инфекционные осложнения не частые, но их последствия могут быть катастрофическими, а стоимость соответствующих лечебных мероприятий - весьма значительными, антибиотикопрофилактика рекомендована. Именно к таким операциям относят эндопротезирование крупных суставов и остеосинтез длинных трубчатых костей [2,7,15]. При эндопротезировании, среди хирургов широкое распространение получила схема профилактики, основанная на сочетании системного введения антибиотиков и добавлении антибиотика в цемент. Антибиотики, смешанные с цементом, быстро создают высокую локальную концентрацию уже в первые сутки и их применение сопровождается минимальными системными эффектами или полным их отсутствием. Считается, что антибиотик высвобождается медленно, в течении недель, месяцев или даже лет. Использование такого варианта антибиотикопрофилактики позволяет сократить более чем в 1,5 раза частоту проведения ревизии, связанной с инфекцией, по сравнению с использованием этих методов в отдельности [3,11,13].

Под антибиотикотерапией подразумевается применение антибактериальных препаратов более 24 часов в послеоперационном периоде. Показанием для антибиотикотерапии после операции является возникновение клинически выраженных признаков инфекционных осложнений. Широкий спектр возбудителей и степень их устойчивости к наиболее используемым антибиотикам определяет значимость лабораторной диагностики, результаты которой представляют огромное значение при выборе антибактериальных препаратов. Лабораторная диагностика возбудителей должна лежать в основе разработки и использования стартового протокола эффективной антибиотикотерапии в клинической практике врачами стационара в послеоперационном периоде при появлении признаков развития инфекционного осложнения в области хирургического вмешательства. Строгий контроль обоснованности назначения антибиотикотерапии составляет важную часть системы инфекционного контроля в стационаре [14].

Исходя из вышеизложенного и учитывая, что одним из важнейших компонентов инфекционного контроля вообще и, в частности, в травматологии и ортопедии является проведение микробиологического мониторинга, который создает условия для рациональной

ротации антибиотиков, целью данного исследования было определение антибиотикочувствительности/резистентности микробных штаммов, выделенных от пациентов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава и после остеосинтеза длинных трубчатых костей, а также проб внутренней среды травматологического стационара.

Материал и методы. Изучен 451 штамм разных видов микроорганизмов, выделенных от пациентов, которым было проведено первичное эндопротезирование тазобедренного сустава и остеосинтез длинных трубчатых костей, а также из проб внутренней среды травматологического департамента О.О.О. «Центр неотложной хирургии и травматологии» в 2015-2016 гг. Определение чувствительности/резистентности к антибиотикам разных групп проводилось с использованием дискодиффузионного метода и метода серийных разведений на твёрдой питательной среде [1].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что в этиологической структуре выделенных микроорганизмов (всего 451 штамм) грамположительные микроорганизмы (299 штаммов) доминировали над грамотрицательными (152 штамма) почти в 2 раза.

Грамположительная микрофлора была представлена штаммами золотистого и эпидермального стафилококков, энтерококков и дрожжеподобными грибами рода *Candida*. По частоте встречаемости грамположительные микроорганизмы расположились в следующей последовательности: *S. aureus* – 155 (51,84%±2,89), *S. epidermidis* – 78 (26,09%±2,54), *Enterococcus faecium* – 31 (10,37%±1,76) и штаммы *Candida albicans* – 35 (11,71±1,87). Что касается грамотрицательной микрофлоры, то эта структура была представлена разными микробными видами и по частоте встречаемости выявилась следующая последовательность: *E. coli* – 61 (40,13%±3,98), *Pseudomonas aeruginosa* - 46(30,26%±3,73), *Proteus mirabilis* – 17 (11,18%±2,56), *Acinetobacter baumannii* – 12 (7,90%±2,19), *Serratia marcescens* – 7 (4,61%±1,70), *Enterobacter spp.* – 5 (3,29%±1,45) и *Klebsiella pneumoniae* – 4 (2,63%±1,30). Результаты изучения резистентности/ чувствительности к разным группам антибиотиков грамположительной микрофлоры представлены в таблице 1, из которой видно, что штаммы золотистого стафилококка проявляли высокий уровень чувствительности к ванкомицину, ципрофлоксацину, цефотаксиму, цефепиму, цефуроксиму, цефазолину, амоксицилину и амикацину, в то время как к пенициллину, гентамицину, ампициллину и линкомицину выявлен высокий уровень резистентности. Практически так же вели себя в отношении изученных антибиотиков штаммы эпидермального стафилококка. Что касается штаммов энтерококков, то в 100% случаев они проявляли резистентность к линкомицину, а высо-

кий уровень резистентности проявляли к пенициллину и гентамицину. Средний уровень резистентности энтерококки проявляли в отношении ванкомицина, ципрофлоксацина, цефотаксима, цефепима, цефуроксима и клиндамицина. Высокий уровень чувствительности энтерококки проявляли к ампициллину, амоксиклаву, цефазолину и амикацину. Следует отметить, что среди пациентов, у которых была выявлена аллергия на β -лактамы антибиотики, несмотря на средний уровень резистентности к клиндамицину, приходилось использовать этот антибиотик. Что же касается штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida*, они проявляли резистентность к нистатину в 100% случаев, к леворину - 91,43%, средний уровень резистентности выявлен к кетаконазолу, сравнительно эффективными оказались дифлюкан и амфотерицин В.

Результаты изучения резистентности/чувствительности к разным группам антибиотиков грамотрицательных микроорганизмов представлены в таблице 2. Как видно из этой таблицы, штаммы кишечной палочки в 100% случаев проявляли резистентность к гентамицину. Высокий уровень резистентности выявлен также к ампициллину. Следует отметить, что высокий уровень чувствительности кишечной палочки выявлен к амикацину, амоксиклаву, цефтазидиму, цефуроксиму, цефоперазону, цефазолину, цефтриаксону и цефепиму. Что касается карбапенемов и фторхинолонов, то к представителям этих групп резистентность была установлена в единичных случаях. Штаммы синегнойной

палочки «традиционно» проявляли резистентность в 100% случаев к гентамицину и ампициллину. Средний уровень резистентности эти штаммы проявляли к амикацину и амоксиклаву и сравнительно низкий уровень резистентности - к цефалоспорином, фторхинолонам и карбапенемам.

Другие представители грамотрицательной микрофлоры, такие, как *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, проявляли высокий уровень чувствительности в основном к представителям фторхинолонов и карбапенемов, а также к некоторым цефалоспорином.

При проведении исследования наблюдалось, что на практике довольно часто имеет место некорректное применение хорошо известных основных принципов антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии, имея в виду как подбор препаратов, определение доз, время введения и длительность применения, так и учёт профиля безопасности, удобство для пациентов и стоимость. Всё это, в конечном счёте, снижает эффективность лечения. Следует также отметить, что рекомендации, основанные на международных исследованиях, должны применяться хирургами, клиническими фармакологами и микробиологами только после их адаптации к местным условиям, причём, с обязательным учётом уровня локальной резистентности микроорганизмов к используемым антибиотикам.

Таблица 2. Антибиотикорезистентность грамотри-

Таблица 1. Антибиотикорезистентность грамположительных микроорганизмов

Антибиотики	S.aureus n=155	S.epidermidis n=78	E.faecium n=31	C.albicans n=35
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Пенициллин	150 (96,77)	78 (100)	29 (93,55)	-
Гентамицин	148 (95,48)	75 (96,15)	19 (61,29)	-
Ампициллин(амоксициллин)	135 (87,10)	78 (100)	2 (6,45)	-
Клиндамицин*	71 (45,81)	38 (48,72)	12 (38,71)	-
Ванкомицин	5 (3,23)	6 (7,69)	10 (32,26)	-
Ципрофлоксацин	7 (4,52)	5 (6,41)	13 (41,94)	-
Цефотаксим	10 (6,45)	6 (7,69)	12 (38,71)	-
Цефазолин	9 (5,81)	5 (6,41)	2 (6,45)	-
Цефепим	5 (3,23)	3 (3,85)	11 (35,48)	-
Цефуроксим	12 (7,74)	5 (6,41)	17 (54,84)	-
Амоксилав	6 (3,87)	4 (5,13)	2 (6,45)	-
Линкомицин	119 (76,77)	65 (83,33)	31 (100)	-
Амикацин	14 (9,03)	9 (11,54)	2 (6,45)	-
Нистатин	-	-	-	35 (100)
Леворин	-	-	-	32 (91,43)
Дифлюкан	-	-	-	2 (5,71)
Кетаконазол	-	-	-	11 (31,43)
Амфотерицин В	-	-	-	5 (14,29)

* - клиндамицин применяли при аллергии на β -лактамы антибиотики

цательных микроорганизмов

Антибиотики	E. coli n=61	P. aeruginosa n=46	Kl. pneumoniae n=4	Enterobacter spp. n=5	Pr. mirabilis n=17	S. marcescens n=7	A. baumannii n=12
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Гентамицин	61 (100)	46 (100)	3 (75,00)	4 (80,00)	17 (100)	6 (85,71)	12 (100)
Ампициллин	45 (73,77)	46 (100)	4 (100)	5 (100)	17 (100)	7 (100)	12 (100)
Амикацин	11 (18,03)	21 (45,65)	2 (50,00)	2 (40,00)	13 (76,47)	5 (71,43)	5 (41,67)
Амоксиклав	8 (13,12)	22 (47,83)	2 (50,00)	2 (40,00)	11 (64,71)	5 (71,43)	5 (41,67)
Цефтазидим	5 (8,20)	6 (13,04)	1 (25,00)	1 (20,00)	5 (29,41)	4 (57,14)	4 (33,33)
Цефутоксим	5 (8,20)	8 (17,39)	1 (25,00)	2 (40,00)	6 (35,29)	3 (42,86)	5 (41,67)
Цефоперазон	5 (8,20)	7 (15,22)	1 (25,00)	2 (40,00)	6 (35,29)	4 (57,14)	4 (33,33)
Цефазолин	4 (6,56)	8 (17,39)	0	0	3 (17,65)	1 (14,29)	5 (41,67)
Цефтриаксон	6 (9,84)	6 (13,04)	1 (25,00)	2 (40,00)	6 (35,29)	3 (42,86)	4 (33,33)
Цефепим	3 (4,92)	3 (6,52)	0	1 (20,00)	3 (17,65)	1 (14,29)	3 (25,00)
Ципрофлоксацин	6 (9,84)	19 (41,30)	1 (25,00)	0	2 (11,77)	0	1 (8,33)
Левофлоксацин	5 (8,20)	15 (32,61)	1 (25,00)	0	2 (11,77)	0	1 (8,33)
Имипенем/Циластатин	1 (1,64)	5 (10,87)	0	0	0	0	0
Меронем	0	5 (10,87)	0	0	0	0	0

Вышесказанным ещё раз подтверждается значимая роль микробиологических лабораторий, которые призваны осуществлять одну из важнейших составляющих инфекционного контроля с целью борьбы с инфекционными осложнениями - проведение постоянного микробиологического мониторинга в отдельно взятых стационарах, что, в частности, позволяет проводить в них эффективную ротацию антибактериальных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. მ. კერესელიძე. კლინიკური ბაქტერიოლოგია. მეთოდური სახელმძღვანელო-ცნობარი. თბ.; 2013: 259.
2. Ефименко Н.А., Гурев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск: 2009; 296.
3. Addition of orthopedics to cement. Wheelless-Textbook of orthopedics. URL:<http://www.wheelsonline.com/ortho/addition-of-antibiotics-to-cement>.
4. Allann M.K., Jamil W., Fourie B. et al. Superficial incisional infection in arthroplasty of the diagnostic criteria. J. Bone Joint. Surg. Br. 2010; 87: 1267-1271.
5. Antibiotic Resistance Will Kill 300 Million People by 2050, <http://articles.mercola.com/sites/antictes/archive/2015/02/17/antibiotic-resistance-food-production.aspx>.
6. Antibiotic Therapeutic Guidelines Update 2010, <http://lifeinthefastlane.com/antibiotic-guidelines-2010>.
7. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. A national clinical guideline SIGN. URL:<http://www.sign.ac.uk>.

8. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013, <http://www.cdc.gov/drugresistance/threatreport-2013/pdf-threats-2013-508.pdf>.
9. Bennett N.I., Bull A.L., Dunt D.R. et al. Surgical antibiotic prophylaxis in smaller hospitals. ANZ J. Surg. 2009; 76(8): 676-678.
10. Burke J.F. The effective period of preventive antibiotic action experimental incision and dermal lesions. Surgery 1961; 50: 161-168.
11. Buttarо M.A., Morandi A., Rivello H.G., et al. Histology of vancomycin - supplemented impacted bone allografts in revision total hip arthroplasty. J. Bone Joint. Surg. Br. 2010; 87(12): 1684-1687.
12. Glennу A.M., Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. Health Technol. Assess. 2005; 3(21): 1-15.
13. Klicongly O., Koynen L.O., Ozden V.E. Effect of antibiotic loading of the shear strength at the stem-cement interface (Shear strength of antibiotic loading cement. Int. Orthop. 2008; 32(4): 437-441.
14. Sheehy S.H. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical antimicrobial regimens. Journal of Infection 2010; 60(5): 338-343.
15. Uckay I., Pittet D., Bernard L. Antibiotic prophylaxis before invasive dental procedures in patients with arthroplasties of the hip and knee. J. Bone Joint. Surg. Br. 2008; 90: 833-837.
16. VINISS: Type Surveillance Manual /Victorian Hospital Acquired Infection Surveillance System Coordinating Centre. - Melbourne, 2009, URL:www.vicniss.org.au/HCW/Type.2/Manual.aspx.

SUMMARY

ANTIBIOTIC SENSITIVITY/RESISTANCE OF MICROBIAL STRAINS ISOLATED IN TRAUMATOLOGICAL DEPARTMENT

¹Avazashvili N., ²Imnadze P., ³Mchedlishvili I., ⁴Gachechiladze Kh.

¹L.T.D. "Centre of Urgent Surgery and Traumatology", Tbilisi; ²National Centre for Disease Control and Public Health (NCDC), Tbilisi; ³Tbilisi State Medical University, Direction of Public Health, Department of Epidemiology and Biostatistics; ⁴Tbilisi State Medical University, Direction of Pathology and Forensic Medicine, Department of Microbiology, Georgia

In this article, there are given data of study for antibiotic sensitivity/resistance of gram-positive and gram-negative representatives of different microbial species, isolated from patients after primary hip replacement and osteosynthesis of long bones, which had post operative infectious complications, and also isolated from samples of traumatology department environment. Identification of sensitivity/resistance to antibiotics was performed with use of two methods - disc diffusion and serial dilution on solid nutrient media. It was found, that gram-positive, as well as gram-negative microorganisms had high level of resistance to several penicillins and aminoglycosides. Gram-positive microorganisms had high level of sensitivity to vancomycin, ciprofloxacin, amikacin, amoxiclav, cefazoline, cefuroxim, cefotaxim and cefepim. Gram-

negative microorganisms had high level of sensitivity to representatives of fluorinolones, carbapenems and several cephalosporins. Strains of *Candida albicans*, showed 100% resistance to nistatine and comparatively high level of sensitivity to such antifungal drugs as diflucan, ketokonazol and amphotericin B. Performed studies once more confirmed significance of microbiological laboratories, which have to be main components of infectious control to deal with infectious complications - performance of permanent microbiological monitoring in separately taken hospitals, that in particular enables effective rotation of antibacterial drugs in that hospitals.

Keywords: microbial strains, antibiotic sensitivity/resistance.

РЕЗЮМЕ

АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ/РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРОБНЫХ ШТАММОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОМ ДЕПАРТАМЕНТЕ

¹Авазашвили Н.Н., ²Имнадзе П.Г., ³Мчедлишвили И.М., ⁴Гачечиладзе Х.Э.

¹О.О. «Центр неотложной хирургии и травматологии», Тбилиси; ²Национальный центр контроля болезней и общественного здоровья, Тбилиси; ³Тбилисский государственный медицинский университет, направление общественного здоровья, департамент эпидемиологии и биostatистики; ⁴Тбилисский государственный медицинский университет, направление патологии и судебной медицины, департамент микробиологии, Грузия

В статье приведены результаты изучения антибиотикочувствительности/резистентности грамположительных и грамотрицательных представителей разных видов микроорганизмов, выделенных от пациентов с постоперационными инфекционными осложнениями после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава и остеосинтеза длинных трубчатых костей, а также из проб внутренней среды травматологического департамента. Чувствительность/резистентность к антибиотикам определена двумя методами - дискодиффузионным методом и методом серийных разведений на твердой питательной среде. Установлено, что как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы обладают высоким уровнем резистентности к некоторым пенициллинам и аминогликозидам. Грамположительные микроорганизмы проявляли высокий уровень чувствительности к ванкомицину, ципрофлок-

сацину, амикацину, амоксицилаву, цефазолину, цефуроксиму, цефотаксиму и цефепиму, а грамотрицательные микроорганизмы - к представителям фторхинолонов и карбапенемов, а также к некоторым цефалоспорином. Штаммы *Candida albicans* проявляли 100% резистентность к нистатину и сравнительно высокий уровень чувствительности к таким противомикозным препаратам, как дифлюкан, кетоконазол и амфотерицин В. Проведенные исследования еще раз подтверждают значимую роль микробиологических лабораторий, которые призваны осуществлять одну из важнейших составляющих инфекционного контроля с целью борьбы с инфекционными осложнениями - проведение постоянного микробиологического мониторинга в отдельно взятых стационарах, что, в частности, позволяет проводить в них эффективную ротацию антибактериальных препаратов.

რეზიუმე

ტრანსპორტოლოგიურ დეპარტამენტში გამოყოფილი მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკომგრძობლობა/რეზისტენტობა

¹ნ. ავაზაშვილი, ²პ. იმნაძე, ³ი. მჭედლიშვილი,
⁴ხ. გაჩეჩილაძე

¹შ.პ.ს. “გადაუდებელი ქირურგიის და ტრანსპორტოლოგიის ცენტრი”, თბილისი; ²დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ნაციონალური ცენტრი, თბილისი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მიმართულება, ეპიდემიოლოგიის და ბიოსტატისტიკის დეპარტამენტი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიის და სასამართლო მედიცინის მიმართულება, მიკრობიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატიაში მოყვანილია მენჯ-ბარძაყის სახსრის პირველადი ენდოპროტეზირების და გრძელი ლულოვანი ძვლების ოსტეოსინთეზის პოსტ-ოპორაციული ინფექციური გართულებების მქონე პაციენტებისგან, აგრეთვე ტრანსპორტოლოგიური დეპარტამენტის შიდა გარემოს სინჯებიდან გამოყოფილი სხვადასხვა სახეობის გრამდადებითი და გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკომგრძობლობა/რეზისტენტობის შესწავლის შედეგები. ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძობ-

ლობა/რეზისტენტობის გამოვლენა ჩატარდა ორი მეთოდით - დისკოდიფუზური მეთოდით და მყარ საკვებ ნიადაგებზე სერიული განზავებების მეთოდით. დადგენილია, რომ როგორც გრამდადებითი, ისე გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმები ზოგიერთი პენიცილინების და ამინოგლიკოზიდების მიმართ ფლობენ რეზისტენტობის მაღალ დონეს. გრამდადებითი მიკროორგანიზმები ავლენენ მგრძობლობის მაღალ დონეს ვანკომიცინის, ციპროფლოქსაცინის, ამიკაცინის, ამოქსიკლავის, ცეფაზოლინის, ცეფუროქსიმის, ცეფოტაქსიმის და ცეფეპიმის, ხოლო გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმები - ფტორქინოლონების და კარბაპენემების, აგრეთვე ზოგიერთი ცეფალოსპირინების მიმართ. *Candida albicans*-ის შტამები ავლენენ 100% რეზისტენტობას ნისტატინის მიმართ და მგრძობლობის შედარებით მაღალ დონეს ისეთი ანტიმიკოზური პრეპარატების მიმართ, როგორცაა დიფლუკანი, კეტაკონაზოლი და ამფოტერიცინ B. ჩატარებული გამოკვლევებით კიდევ ერთხელ დასტურდება მნიშვნელოვანი როლი მიკრობიოლოგიური ლაბორატორიებისა, რომლებიც მოწოდებული არიან ინფექციური გართულებების წინააღმდეგ ბრძოლის მიზნით განახორციელონ ინფექციური კონტროლის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი შემადგენელი - მუდმივი მიკრობიოლოგიური მონიტორინგის ჩატარება ცალკე აღებულ სტაციონარებში, რაც, კერძოდ, საშუალებას იძლევა მათში განხორციელდეს ანტიბაქტერიული პრეპარატების ეფექტური როტაცია.

EFFECTS OF MEDIAL SEPTAL LESION ON HIPPOCAMPAL EXTRACELLULAR GLUTAMATE AND GABA LEVELS DURING SPATIAL ALTERNATION TESTING

²Mataradze S., ^{1,2}Naneishvili T., ¹Sephashvili M., ¹Mikeladze D., ¹Dashniani M.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi;

²St. Andrew the First-Called Georgian University of Georgian Patriarchate, Tbilisi, Georgia

Several lines of evidence point to a role for the hippocampal formation in different aspects of cognitive function, including spatial learning and the formation of new memories [17]. Activity-dependent alterations in various neurotransmitters within the hippocampal formation are necessary facilitators of learning and memory processes. Glutamate, GABA and acetylcholine (ACh) play important roles in hippocampal memory formation, as is evidenced by the impairment of learning following antagonist administration for their respective receptors [1,5,19,21]. The medial septum (MS) is an important modulator of hippocampal function. Cognitive dysfunctions after MS lesions are mainly

considered to be due to hippocampal deafferentiation and therefore may result in behavioral effects similar to those of hippocampal lesions. The MS influences the hippocampus through projections from cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons [11]. Lesions or inactivation of MS neurons impair hippocampal-dependent forms of learning and memory [9,15].

Evidence suggests that spontaneous alternation (SA) is a measure of spatial working memory. High levels of SA are consistent with good spatial memory performance (Langlais and Savage 1995). Although SA has been labeled

a hippocampal-dependent task [14], lesions of a number of limbic and nonlimbic structures decrease SA rates [8]. Recently we showed that SA is affected by electrolytic lesions of the MS [4]. The role of ACh in SA has been examined using drugs that modulate ACh levels, with the majority of findings indicating that increasing ACh levels increases alternation rates and decreasing ACh levels decreases alternation rates; however, there is also evidence of an inverted U curve with high levels of ACh [8]. In addition, hippocampal levels of ACh rise when animals are performing a SA task [22]. Many of the studies looking at behavior paired with microdialysis focus on the cholinergic system, but relatively little is known about the dynamic or behaviorally stimulated changes in hippocampal glutamate and GABA.

Neurotransmitter glutamate is the major excitatory transmitter of the brain and is involved in practically all aspects of cognitive function since it is the transmitter located on the cortical and hippocampal pyramidal neurons and also throughout different subcortical regions. Furthermore, glutamate and glutamate receptors are involved in long-term memory formation as well as in long-term potentiation, a process believed to underlie learning and memory [10,12]. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) subtype of glutamate receptors is known to mediate many physiological neural functions. Moreover, studies have shown that genetically modified mice in which the NR2B subunit is selectively ablated in hippocampal principal neurons induced spatial working memory deficit for recently visited places. This fact indicates that NR2B containing NMDA receptors critically contribute to spatial performance [6] further supporting the stance that the hippocampal glutamatergic transmission plays a crucial role in spatial working memory.

Memory impairing effect of MS lesions on SA may be caused by alteration in hippocampal glutamatergic transmission. It is well determined that both hypo- and hyperactivity of the glutamatergic system leads to hippocampal dysfunction: blockade of glutamatergic NMDA receptors leads to impairment of neuronal plasticity [2] while their overactivation leads to excitotoxic cell death due to calcium overload [3]. Whether or not changes in glutamate and GABA content in hippocampus is involved in behavioral deficits after septal lesions remains to be elucidated.

The present study investigated spatial working memory assessed in SA task and hippocampal glutamate and GABA release prior to, during, and after SA test in sham-operated and electrolytic MS lesioned rats. Also, we have investigated the effects of MS lesion on KCl-stimulated release of glutamate and GABA in the hippocampus.

Materials and methods. A total of 20 male outbred white rats weighing between 200 and 250 gm at the beginning of the experiment were used in the present study. The rats were housed in standard cages at a natural light/dark cycle

and were tested during the light period. All animals were given access to food and water *ad libitum*.

Rats were anaesthetized with i.p. injection of 4% chloral hydrate (9 ml/kg) and placed in a stereotaxic apparatus with the rat adaptor and lateral bars. The scalp was incised and retracted, holes were drilled. For electrolytic lesions a stainless steel electrode (0.15 mm in diameter), insulated except at the tip, was inserted in the MS (AP – 0.7; ML – 0; DV – 6.5), according to Paxinos and Watson [20] stereotaxic atlas; A 1.0 mA anodal current was passed through the electrode twice for 30 s. Sham operations were performed by inserting the electrode at the same coordinates except that the depth was only 0.5 mm and electrolytic lesion was not produced. Microdialysis guide cannulae (CMA/11; CMA/Microdialysis, Stockholm, Sweden) was lowered into the left hippocampus at coordinates 4.8 mm posterior to bregma, 4.5 mm lateral to the midline, and 3.2 mm ventral from dura, according to the atlas of Paxinos and Watson [20]. Two days after surgery, animals were handled daily (5 min/day) for 5 d prior to behavioral testing.

Spontaneous alternation behavior. Rats were trained in a four-arm plus-shaped maze with floor and walls made of black Plexiglas. The arms of the maze (12.5 cm wide by 46 cm long by 7 cm high) extended radially from a central square platform (sides = 13 cm); the floor of the maze was positioned 0.7 m above the floor. Each rat was placed at the center of the maze and allowed to transverse the maze freely for 20 min. The number and sequence of arms entered were recorded to determine alternation scores [13]. An arm entry was defined as the entry of all four paws into one arm. The sequence of arm entries was recorded with a video camera. An alternation was defined as entry into four different arms on overlapping quintuple sets. Five consecutive arms choices within the total set of arm choices make up a quintuple set, e.g. a quintuple set consisting of arms choices A, B, A, C, B was not considered an alternation. Using this procedure percentage alternation was calculated as follows: (Actual alternation/possible alternation) × 100; possible alternation sequences are equal to number of arm entries minus four.

Microdialysis. Prior to maze testing, the microdialysis probe (CMA/11) was inserted into the hippocampal cannula, and the animal was placed into the holding cage (45 cm × 35 cm × 35 cm) located in the testing room. The probe was connected by plastic tubing to a 1-mL syringe placed in a microinfusion pump (CMA 402; CMA Microdialysis) and perfused continuously at a rate of 2. µL/min with artificial CSF (CMA Microdialysis). After 120 min of stabilization, dialysis samples (sample volume 20 µL) were collected every 10 min for a period of 40 min in the holding cage to determine basal levels of glutamate and GABA in awake rats. During this initial baseline phase, the animal was free to move about the holding cage. After four baseline samples were collected, the rat was gently picked up and placed on the center

of the maze. Upon completion of 20 min of maze testing, rats were transferred back to the holding cage, and postbaseline levels of Glu and GABA were collected for an additional 40 min. Similar to the prebaseline period, during the postbaseline period, the animal was free to move about the holding cage. Then the perfusion fluid was switched from normal CSF to high KCl-CSF containing 25mmol/L KCl to depolarize the neurons. Three subsequent samples (30 min) were collected to capture the stimulated glutamate release. This was followed by the collection of four baseline samples (40 min).

The content of glutamate and GABA were determined by high pressure liquid chromatography (HPLC) after PITC-derivatization of amino acids. An 20 µl of samples were mixed with (20 µl) borate buffer (0.5 M, pH 10.5) containing iodoacetate (0.2 M) followed by O-phthalaldehyde (OPA) reagent (25 µl). OPA derivatized amino acids was injected to HPLC system equipped with C18 column (Nova Pak, Waters) fitted with a guard column (1 cm) housed in an incubator oven set at 30°C constant temperature. Individual amino acids were separated by reverse phase (gradient of 0.05 M acetate buffer, pH 6.8 (solvent A) and methanol (solvent B), with a flow rate of 1.0 ml per minute. Resolution of amino acid derivatives were monitored through fluorescence detector with excitation and emission set at 330 nm and 450 nm respectively. Amino acid derivatives were identified by their relative retention times based on the reference peaks for retention time.

The location of the microdialysis probe was confirmed using cresyl violet staining. All animals included in the final data analysis had accurate MS lesions and hippocampal cannula placement. Animals with probe tracts outside of the target region were excluded from results.

All *in vivo* microdialysis data were expressed as a percentage of mean baseline values for each animal. Differences between groups were determined by the Mann-Whitney *U* test. All data

are presented as mean±standard error of the mean. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results and their discussion. The investigation was conducted to determine the effects of electrolytic MS lesions on behaviorally and KCl-stimulated release of GLU and GABA in area CA1 of the hippocampus. Of the 10 rats that received electrolytic lesions targeted at the MS two animals were found to have extraseptal damage and were excluded from the analysis. One animal with probe tract outside of the target region was also excluded from results. In the remaining cohort for which all data are reported, only minimal gliosis was observed. The number of animals in each group was as follows: sham operated - control (n=9), MS electrolytic lesioned (n=8). Overall, in our experiments electrolytic lesions destroyed on average 70% (range - 50%–90%) of the intact MS.

Behavioral study showed that electrolytic lesion of MS significantly impaired SA performance (Fig 1). Specifically, the percent alternation scores of MS lesioned rats were significantly lower than control rats ($P < 0.05$). However, the groups did not differ in the number of arms entered during the testing session. According to the data obtained it could be suggested that the MS is necessary for normal short-term spatial memory function. It may be suggested that the effects of electrolytic lesions can be caused by the lesion of the fibers of passage in the MS, but recently, Naneishvili et al [18] showed that spatial working memory is affected by conjoint immunolesions of GABAergic and cholinergic MS neurons.

The number of animals that yielded acceptable microdialysis samples was as follows: control (n=6), MS electrolytic lesioned (n=7). Glutamate release during the 10 min samples taken at the time of the behavioral testing of control and MS lesioned animals increased (expressed as percent increase above baseline values) during behavioral testing but were not significantly different ($p > 0.05$) from

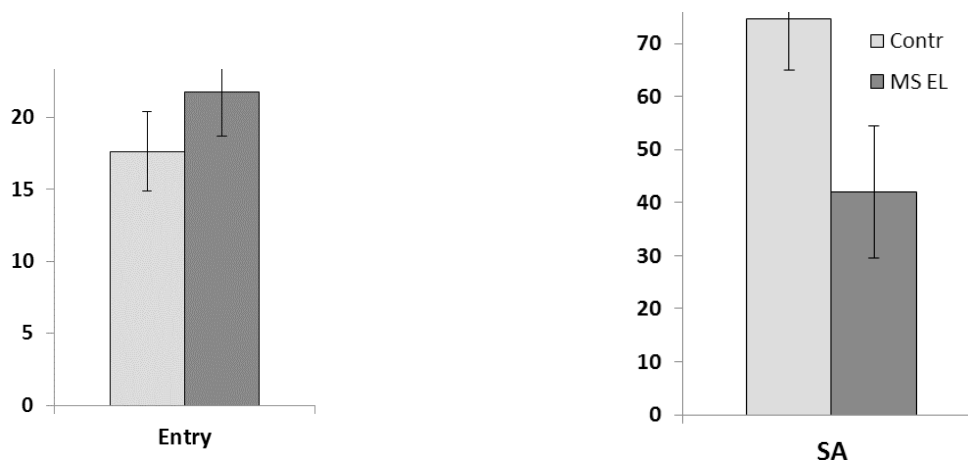


Fig. 1. Behavioral data (Mean ± SEM) from a single session of spontaneous alternation testing for control and MS lesioned rats.
Ordinate: A - total arm entries: B – alternation behavior (%)

those seen immediately before and after testing (Fig. 2). Although both groups of animals had an insignificant rise in their respective hippocampal glutamate efflux during the spontaneous alternation the rise of MS lesioned animals was blunted when compared with control animals.

Hippocampal GABA levels did not change during behavioral testing in both groups ($p > 0,05$). This finding, however, does not imply that hippocampal GABAergic transmission is not crucial in the evaluation of SA. Rather, it may be that the spatiotemporal characteristics of microdialysis sampling are unable to detect rapid transient changes in GABA efflux or that different sources of GABA (e.g. septohippocampal inputs vs. local interneurons) are changing in opposite directions, resulting in no net effect.

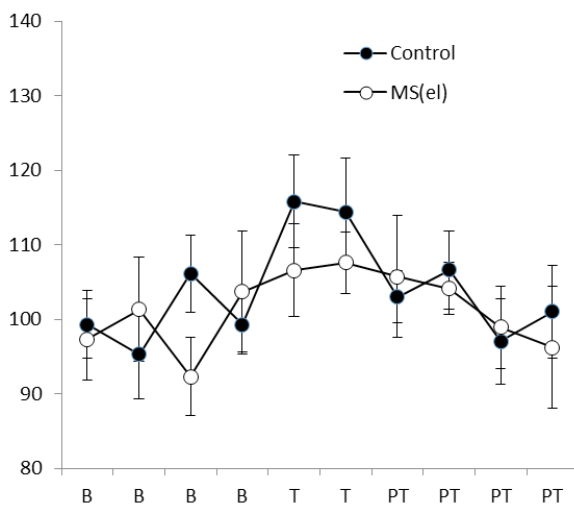


Fig. 2. Changes in hippocampal glutamate levels before, during and after behavioral testing in MS electrolytic lesioned and control rats. Each division of x – axis correspond to 10 min sampling. B – baseline, T – test, PT – post test. Ordinate: glutamate release: percent change from baseline (Mean \pm SEM)

GABA and glutamate sampled from the brain by microdialysis do not always fulfill the classic criteria for exocytotic release. In this regard the origin (neuronal vs. astroglial, synaptic vs. extrasynaptic) of glutamate and GABA collected by microdialysis is still a matter of debate. During basal conditions glutamate in microdialysates is mainly derived from non-synaptic sources. Indeed recently several sources of astrocytic glutamate release have been

described, including glutamate derived from gliotransmission. However during conditions of (chemical, electrical or behavioral) stimulation a significant part of glutamate might be derived from neurotransmission. To separate neurotransmitter glutamate from metabolic one, we used KCl stimulation. However, this does not fully guarantee that the source of the glutamate is neuronal, as recent data indicate that astrocytes can also release glutamate from transmitter vesicles in response to increased cytosolic Ca^{2+} [16].

In the present study, we have investigated the effects of electrolytic MS lesions on KCl-stimulated release of glutamate and GABA in the hippocampus of freely moving rats. Because the absolute peak neurotransmitters levels varied greatly between individual animals, which may have obscured significant group differences, we analyzed the data by comparing the response to KCl stimulation with individual baseline levels. Rat showing a 25% increase or greater from baseline in response to KCl stimulation were classified as responders, while those showing a smaller change were classified as non-responders. Table illustrates number of animals in each group with a 25% increase in glutamate and GABA release from baseline after KCl stimulation. Using this criterion, most of control animals showed increase in KCl-stimulated glutamate release. By contrast, only one MS lesioned rat showed increase in glutamate release in response to KCl stimulation. Most of control and MS lesioned rats were non-responders in GABA release in response to KCl stimulation. Histology verified that the probe was in contact with the hippocampus in all rat, and that the difference between responders and non-responders cannot be attributed to the probe location.

We found a selective decrease in KCl-stimulated glutamate release in the hippocampus of MS lesioned rats compared to the control animals. Therefore, it appears that decreased glutamate release (upon stimulation) in the MS lesioned rats may contribute to learning impairment in these animals. Several factors may contribute to the effect of intraseptal lesions. Electrolytic lesions of the MS damage GABAergic and cholinergic projections from the MS to the hippocampus. Therefore, may be suggested that by destroying GABAergic septohippocampal projection cells, electrolytic lesion of the MS would reduce disinhibition of hippocampal pyramidal cells, as GABAergic septohippocampal neurons project primarily to the hippocampal GABAergic interneurons [7]. It is unlikely that the damaging of the GABAergic septohippocampal projection cells is solely responsible for the reduction of

Table. Number of animals in each group with a 25% increase (responders) in glutamate and GABA release from baseline after KCl stimulation

Group	Neurotransmitter	Responders	Nonresponders
Control	Glutamate	5	1
	GABA	1	5
MS lesioned	Glutamate	1	6
	GABA	2	5

KCl-stimulated hippocampal glutamate release or behavioral deficit assessed in SA paradigm. Cholinergic septohippocampal projection cells project to hippocampal pyramidal cells and can directly modulate hippocampal glutamate release. In previous study we showed that SA is affected only by electrolytic lesions of the MS but not by selective immunolesions of cholinergic or GABAergic MS neurons [4]. Impaired SA performance is only seen when both systems – cholinergic and GABAergic are damaged [18]. More likely, MS GABAergic and cholinergic neurons work together.

In conclusion, we propose that SA testing coupled with *in vivo* microdialysis sampling represents a suitable approach to revealing the neurochemical correlates of hippocampal-dependent memory function, and thus could be a useful tool for better understanding of the neurochemical basis of cognitive decline associated with various disorders and neurodegenerative diseases.

REFERENCES

1. Baker K.B., Kim J.J. Effects of Stress and Hippocampal NMDA Receptor Antagonism on Recognition Memory in Rats. *Learning & Memory* 2002; 9:58–65.
2. Bliss T.V.P., Collingridge G.L. Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci.* 1995; 28:54–56.
3. Choi D.W. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol.* 1992; 23: 1261-1276.
4. Dashniani M., Kruashvili L., Rusadze Kh., Mataradze S., Beselia G. Effects of immunotoxic and electrolytic lesions of medial septal area on spatial short-term memory in rats. *Georg. Med. News* 2015; 2:98-102.
5. Dere E., Huston JP., De Souza Silva MA. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2007; 31:673-704.
6. Engelhardt J., Doganci B., Jensen V., Barkus C., Sanderson D.J., Rawlins J.N., Seeburg P.H., Bannerman, D.M., Monyer, H. Contribution of hippocampal and extra-hippocampal NR2B-containing NMDA receptors to performance on spatial learning tasks. *Neuron* 2008; 60:846-60.
7. Freund T.F. GABAergic septohippocampal neurons contain parvalbumin. *Brain Res.* 1989; 478:375–381.
8. Lalonde R. The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002; 26:91-104.
9. Lecourtier L., de Vasconcelos A.P., Leroux E., Cosquer B., Geiger K., Lithfous S., Cassel J.C. Septohippocampal pathways contribute to system consolidation of a spatial memory: sequential implication of GABAergic and cholinergic neurons. *Hippocampus* 2011; 21: 1277-89.
10. Lynch M.A. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev.* 2004;84: 87.
11. Manseau F., Danik M., Williams S. A functional glutamatergic neurone network in the medial septum and diagonal band area. *J Physiol.* 2005; 566:865-884.
12. Maren S. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron.* 2005; 47: 783.
13. McIntyre C.K., Pal S.N., Marriott L.K., Gold P.E. Competition between memory systems: Acetylcholine release in the hippocampus correlates negatively with good performance on an amygdala-dependent task. *Neuroscience* 2002; 22:1171-1176.
14. McIntyre C.K., Marriott L.K., Gold P.E. Patterns of brain acetylcholine release predict individual differences in preferred learning strategies in rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2003; 79:177-183.
15. Mizumori S.J., Perez G.M., Alvarado M.C., Barnes C.A., McNaughton B.L. Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Res.* 1990; 528:12–20.
16. Montana V., Malarkey E.B., Verderio C., Matteoli M., Parpura V. Vesicular transmitter release from astrocytes. *Glia* 2006; 54:700-715.
17. Morris R., Garrud P., Rawlins J., O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 681–683.
18. Naneishvili T., Rusadze Kh., Dashniani M., Burjanadze M., Chkhikvishvili N., Beselia G., Kruashvili L., Pochkhidze N. Chronic Memantine Treatment Prevents Short-Term Memory Impairment Caused by Conjoint Immunolesions of GABAergic and Cholinergic Medial Septal Neurons in Rats. *Bulletin of Georgian National Academy of Science* 2016; 2:61-67.
19. Oliveira A.M.M., Hawk J.D., Abel T., Havekes R. Post-training reversible inactivation of the hippocampus enhances novel object recognition memory. *Learning & Memory* 2010; 17:155-160.
20. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates, 4th ed. Academic. San Diego, CA: 1998.
21. Sambeth A., Riedel W.J., Smits L.T., Blokland A. Cholinergic drugs affect novel object recognition in rats: Relation with hippocampal EEG? *European Journal of Pharmacology* 2007; 572:151–159.
22. Stefani M.R., Gold P.E. Intrahippocampal infusions of k-atp channel modulators influence spontaneous alternation performance: Relationships to acetylcholine release in the hippocampus. *Neuroscience* 2001; 21:609-614.

SUMMARY

EFFECTS OF MEDIAL SEPTAL LESION ON HIPPOCAMPAL EXTRACELLULAR GLUTAMATE AND GABA LEVELS DURING SPATIAL ALTERNATION TESTING

²Mataradze S., ^{1,2}Naneishvili T., ¹Sephashvili M., ¹Mikeladze D., ¹Dashniani M.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi; ²St. Andrew the First-Called Georgian University of Georgian Patriarchate, Tbilisi, Georgia

The present study investigated spatial working memory assessed in spontaneous alternation (SA) task and hippocampal glutamate and GABA release prior to, during,

and after SA test in sham-operated and electrolytic medial septal (MS) lesioned rats. Also, have been investigated the effects of MS lesion on KCl-stimulated release of glutamate and GABA in the hippocampus. Behavioral study showed that electrolytic lesion of MS significantly impaired SA performance. Although both groups of animals had an insignificant rise in their respective hippocampal glutamate efflux during the SA, the rise of MS lesioned animals was blunted when compared with control animals. Hippocampal GABA levels did not change during behavioral testing in both groups. Most of control animals showed increase in KCl-stimulated glutamate release. By contrast, only one MS lesioned rat showed increase in glutamate release in response to KCl stimulation. Most of control and MS lesioned rats were non-responders in GABA release in response to KCl stimulation. Decreased glutamate release (upon stimulation) in the MS lesioned rats may contribute to spatial working memory impairment in these animals. We propose that SA testing coupled with *in vivo* microdialysis sampling represents a suitable approach to revealing the neurochemical correlates of hippocampal-dependent memory function, and thus could be a useful tool for better understanding of the neurochemical basis of cognitive decline associated with various disorders and neurodegenerative diseases.

Keywords: spontaneous alternation, hippocampus, microdialysis, glutamate, GABA.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МЕДИАЛЬНОГО ЯДРА ПРОЗРАЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ НА ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ГЛУТАМАТА И ГАМК В ГИППОКАМПЕ ВО ВРЕМЯ ИСПОЛНЕНИЯ ТЕСТА СПОНТАННОЕ ЧЕРЕДОВАНИЕ

²Матарაძე С.В., ^{1,2}Нанейшвили Т.Л.,
¹Сенашвили М.М., ¹Микеладзе Д.Г., ¹Дашниანი М.Г.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси; ²Грузинский Университет Патриархии Грузии им. Святого Андрея Первозванного, Тбилиси, Грузия

В данной работе изучалась пространственная рабочая память, оцениваемая в тесте спонтанное чередование, а также изменения в гиппокампе уровня глутамата и ГАМК до, во время и после выполнения теста - спонтанное чередование у ложнопериоперированных (контрольных) и у крыс с повреждением медиального ядра (МЯ) прозрачной перегородки. Исследовалось также влияние повреждения МЯ на высвобождение в гиппокампе глутамата и ГАМК при стимуляции KCl-ом. Показано, что электролитическое повреждение МЯ значительно ухудшает выполнение теста. У крыс обеих групп во время выполнения теста отмечалось

недостовверное повышение уровня глутамата в гиппокампе. При этом уровень ГАМК в гиппокампе не изменялся. У большинства контрольных животных выявлено увеличение высвобождения глутамата в условиях стимуляции KCl-ом. В противоположность, только у одной крысы с повреждением МЯ наблюдалось увеличение высвобождения глутамата при данной стимуляции. У большинства крыс обеих групп высвобождения ГАМК при стимуляции KCl-ом не отмечалось. Предполагается, что снижение высвобождения глутамата (при стимуляции) у крыс с повреждением МЯ способствует развитию дефицита пространственной памяти у этих животных. Полагаем, что тестирование спонтанным чередованием в сочетании с методом *in vivo* микродialиза является успешным для выявления нейрoхимических коррелятов гиппокампзависимой памяти, и таким образом, может быть полезным инструментом для лучшего понимания нейрoхимических основ когнитивных нарушений, связанных с различными расстройствами и нейрoдегенеративными заболеваниями.

რეზიუმე

მედიალური სეპტუმის დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპში უჯრედგარეთა გლუტამატისა და GABA-ს დონეზე სპონტანური მორიგეობის ტესტის შესრულებისას

²ს. მატარაძე, ^{1,2}თ. ნანეიშვილი, ¹მ. სეფაშვილი,
¹დ. მიქელაძე, ¹მ. დაშნიანი

¹ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; ²საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის სახელობის ქართული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

მედიალური სეპტუმის (MS) ელექტროლიზური დაზიანების მქონე და ცრუოპერირებულ ვირთაგვებში სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ფასდებოდა სივრცითი მუშა მესხიერება და ჰიპოკამპში გლუტამატისა და GABA-ს დონის ცვლილებები ამ ტესტის შესრულებისას. ასევე, შეისწავლებოდა MS-ის დაზიანების ეფექტები ჰიპოკამპში KCl-ით სტიმულირებული გლუტამატისა და GABA-ს გამოთავისუფლებაზე. ქცევით ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ MS-ის დაზიანება იწვევს სპონტანური მორიგეობის შესრულების სარწმუნო გაუარესებას. ამასთან, სპონტანური მორიგეობის ამოცანით ტესტირებისას ორივე ჯგუფის ცხოველებში გამოვლინდა გლუტამატის დონის არასარწმუნო მატება. გამოვლინდა, რომ ჰიპოკამპში GABA-ს დონე ქცევითი ამოცანით ტესტირებისას არ იცვლება. MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებისაგან განსხვავებით, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში KCl-ით სტიმულაციის

საპასუხოდ გამოვლინდა გლუტამატის დონის მნიშვნელოვანი მატება. სტიმულაციის საპასუხოდ GABA-ს დონის ცვლილებები არ გამოვლინდა არც საკონტროლო და არც MS-ის დაზიანების მქონე ცხოველებში. დაზიანების მქონე ცხოველებში სტიმულაციის საპასუხოდ გლუტამატის გამოთავისუფლების შემცირება შესაძლოა გარკვეულწილად განაპირობებს სივრცითი მეხსიერების დეფიციტის განვითარებას ამ ჯგუფის ცხოველებში. მიგვაჩნია,

რომ სივრცითი მორიგეობის ამოცანით ტესტირება შეწყვილებული *in vivo* მიკროდიალიზის მეთოდით კვლევასთან მნიშვნელოვანია ჰიპოკამპდამოკიდებული მეხსიერების ნეიროქიმიური კორელატების გამოსავლენად და შესაბამისად საჭირო ინსტრუმენტია სხვადასხვა დარღვევებთან და ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებთან ასოცირებული შემცნებითი უნარების დაქვეითების ნეიროქიმიური საფუძვლების უკეთ შესაცნობად.

IMPACT OF LASER THERAPY ON THE PROLIFERATION OF VARIOUS CULTURED CELLS

Gabunia T., Turabelidze S., Machavariani M., Ehlukidze M., Kipiani Nina V., Sharashenidze G., Sanikidze T.

*Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology;
Davit Aghmashenebeli University of Georgia Tbilisi, Georgia*

Periodontal disease is one of the most pressing problems of present-day dentistry due to not only its wide prevalence, severity and negative impact on the organism, but also because of the multifaceted pathogenesis of this disease and the necessity of complex treatment. Laser has been increasingly used among the treatment methods of periodontal disease in recent years.

Laser therapy has been used in wound care for the last 30 years in different fields of medicine and medical applied specialties - surgery, dermatology, gynecology, cardiology, ophthalmology, dentistry, etc. [16]. It is also widely applied in different branches of regenerative medicine [9] and dentistry, where it is used to enhance the healing process [18]. It was shown its beneficial effects on a variety of pathological conditions including pain relief [12] and inflammation [13]. Low-intensity laser radiation contributes to intensification of proliferation in many types of cells (fibroblasts, keratinocytes, human osteoblasts, etc.). It is believed that the mechanism of laser effects is related to the laser energy-induced alterations of membrane structure, dimerization and activation of specific ligand-independent receptors, which leads to their further autophosphorylation and initiation of the defense reactions signaling cascade [8,11] - calcium channel activation, intensification of mitochondrial respiratory chain activity, ATP and protein synthesis - which promote proliferation [6,12,13,15,19,21].

The purpose of our study was to establish the effects of laser on the epithelial tissue and immune metabolism.

The primary evaluation of the effects of laser will be performed on the experimental models of MDCK cells and Jurkat cells model systems.

The MDCK cell line (derived by S. H. Madin and N. B. Darby from the kidney tissue of an adult female cocker spaniel in September 1958) is commonly used as a general model for epithelial cells. The function of the epithelium is manifested by various mechanisms, including the protection, absorption, sensory reception, and secretion. The epithelial cells of the oral cavity play a key role in the temporary absorption and subsequent secretion of compounds in the mouth.

The human lymphoblastic T-cell line Jurkat is a widely established model for studying T cell signaling (established in the late 1970s from the peripheral blood of a 14-year-old boy with T cell leukemia).

Material and methods. Cell culture: The research was conducted on leukemic human mature T cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germany)) and MDCK cell line (Lugar Laboratory, Tbilisi, Georgia).

Jurkat cells were proliferated in bioactive medium RPMI 1640 (GIBSO), inactivated embryonic bovine serum (Sigma), L-glutamine (4mM), penicillin (100un/ml) and streptomycin (100un/ml) containing suspension in CO₂ medium at 37°C and 5% humidity. Experiments will be carried out on cell concentration 0,3 – 0,6 x 10⁶ cells in 1ml of medium.

The MDCK cells were grown at 37 °C, in 5% CO₂ Eagle's Medium (DMEM) (Mediatech, Herndon, VA), supplemented with 5% fetal bovine serum (FBS), ITS, penicillin (100 U/mL), and streptomycin (100 U/mL).

Cells were radiated by Laser device „ОПТОДАИ“- АЛСТ-01 (power 5 W) 3 -7 days (4 minutes per day).

Modelling of oxidative stress

For modelling of oxidative stress – induced apoptosis 30% hydrogen peroxide (H_2O_2) (Sigma) is added to Jurkat cells (in dose 25 and $50\mu M$) [4, 5, 7]. and MDCK cells (in dose 400 and $800\mu M$) [19] to incubation suspension with subsequent incubation for 24, 48 and 72 h. Control group is represented by intact Jurkat and MDCK cells.

The assessment MTT test of cells proliferation activity (viability)

We incubated cell suspension (2×10^6 cell/ml) in growth medium (PRMI-1640+10% calf embryonic serum (sigma) +1% penicillin+streptomycin), together with hydrogen peroxide and citrus extract, at $37^\circ C$ in 5% CO_2 atmosphere. After incubation period, the suspension was centrifuged at 1500 G for 5 minutes. MTT (3-(4,5-dimethylthiazol -2)-2,5- diphenyltetrazolium bromide) (Sigma) solution was added to sediment cells (30 microliter for 100 microliter suspension; MMT was diluted in buffer (140 mM NaCl, 5mM HEPES, pH 7,4) in dose of 2.5 mg for MTT 300 microliter buffer) and incubated for 4 hours at $37^\circ C$ in 5% CO_2 conditions. After the incubation we took supernatant and carefully added dilutant 100% 100 microliter dimethyl sulfoxide (DMSO).

Absorption was measured at spectrophotometer at 570 nm wave-length. For the research suspension we determined average rate of measuring, subtracted average rate of control (separately for soil). Calculated the coefficient of proliferation through the formula:

$$K = A_{\text{trial}} / A_{\text{control}}$$

Statistical analyses of the obtained results were performed by SPSS (version 10.0) program package. All values were expressed as Mean \pm SD. The results obtained were analyzed statistically using the unpaired Student's "t" test, to evaluate the significance of differences between the mean values. P values 0.05 were considered as significant.

Results and their discussion. Fig. 1 reflects viability of Jurkat cells after 7-day exposure to laser. As follows from the data presented in the Figure 1, viability of Jurkat cells decreases monotonically with increasing of the observation period and on the 7th day accounts for 80% of control values.

Viability of Jurkat cells against the background of laser treatment increases and reaches maximum (140% of control level) on the 3rd day of irradiation, but later decreases and at the end of the observation (7th day) accounts for 110% of control values.

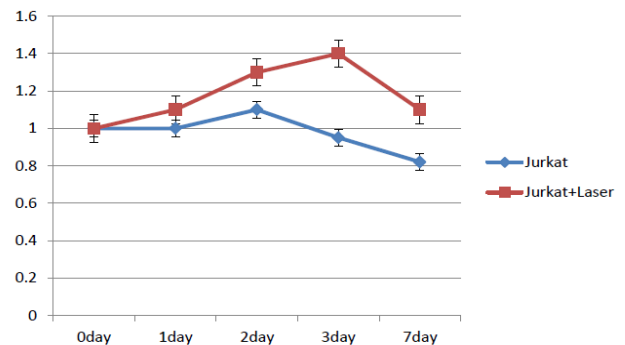


Fig. 1. Viability of Jurkat cells during 7-day exposure to laser treatment

Viability of Jurkat cells incubated in moderate oxidative stress conditions ($25\mu M$ of H_2O_2) monotonically decreases and on the 3rd day of the exposure reaches 40% of control values (Fig. 2). Under the laser treatment, viability of Jurkat cells incubated in moderate oxidative stress conditions, statistically significantly increases and at the end of the observation (3rd day) equals 60% of control values (20% higher than without laser).

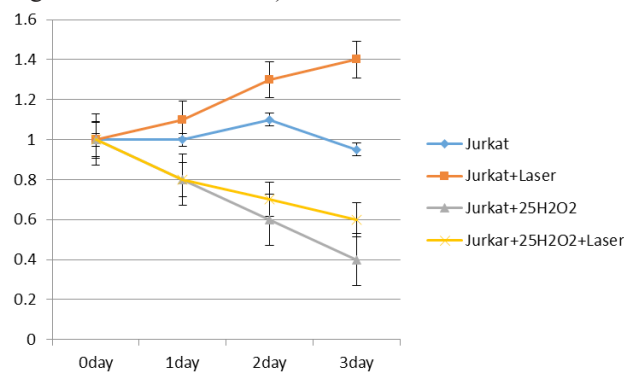


Fig. 2. Viability of Jurkat cells incubated in moderate oxidative stress conditions ($25\mu M$ of H_2O_2) during 3-day observation with and without exposure to laser treatment

Viability of Jurkat cells incubated in intensive oxidative stress conditions ($50\mu M$ of H_2O_2) is significantly reduced and on the 3rd day of the exposure accounts for 30% of control values (Fig. 3). Under the laser treatment viability of Jurkat cells incubated in intensive oxidative stress conditions wasn't statistically significantly changed and at the end of the observation (3rd day) accounts for 35% of control values.

On the Fig. 4 is shown viability of MDCK cells after 7-day exposure to laser. As follows from the data presented in the Fig. 4, viability of MDCK cells decreases monotonically with increase the observation period and on the 7th day accounts for 90% of control values.

Viability of MDCK cells increases against the background of laser treatment and reaches maximum (140% of control level) on the 2nd day of irradiation, but later decreases and at the end of the observation (7th day) reaches the initial level.

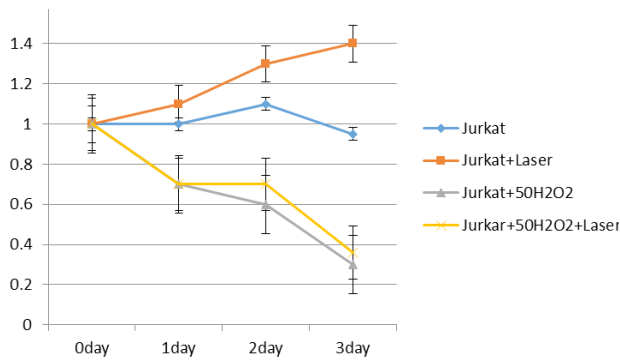


Fig. 3. Viability of Jurkat cells incubated in intensive oxidative stress conditions (50 μM of H_2O_2) during 3-day observation with and without exposure to laser treatment

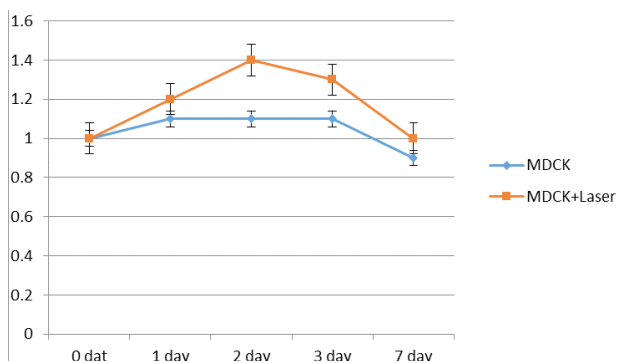


Fig. 4. Viability of MDCK cells during 7-day exposure to laser

Viability of MDCK cells incubated in moderate oxidative stress conditions (400 μM of H_2O_2) monotonically decreases and after 24 hours of the incubation accounts to 80% of control values (Fig. 5). Under the laser treatment viability of MDCK cells incubated in moderate oxidative stress conditions statistically significantly increases and at the end of the observation (3rd day) accounts for 92% of control values (12% higher than without laser).

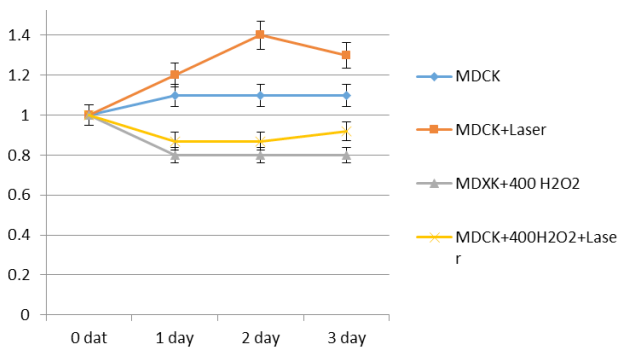


Fig. 5. Viability of MDCK cells incubated in moderate oxidative stress conditions (400 μM of H_2O_2) during 3-day observation with and without exposure to laser treatment

Viability of MDCK cells incubated in intensive oxidative stress conditions (800 μM of H_2O_2) is significantly reduced and on the 3rd day of the exposure accounts for 60% of

control values (Fig. 6). Under the laser treatment viability of Jurkat cells incubated in intensive oxidative stress conditions was statistically significantly increased and at the end of the observation (2nd day) accounts for 80% of control values (20% higher than without laser).

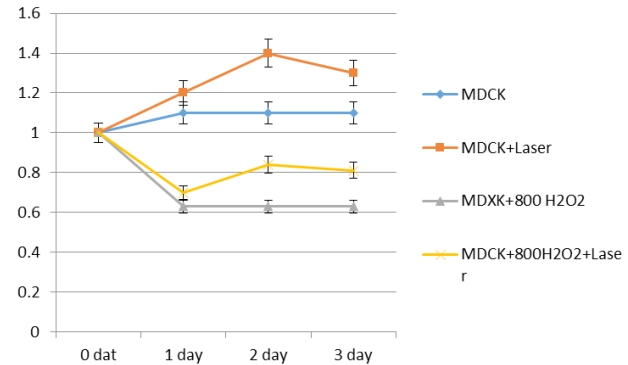


Fig. 6. Viability of MDCK cells incubated in intensive oxidative stress conditions (800 μM of H_2O_2) during 3-day observation with and without exposure to laser treatment

Laser therapy refers to the use of red-beam or near-infrared lasers with a wavelength of 600–1100 nm and an output power of 1–500 mW. This type of radiation is a continuous wave or pulsed light that consists of a constant beam of relatively low energy density (0.04–50 J/cm^2), and the laser is directed at the target tissue or monolayer of cells using powers measured in milliwatts (mW). Laser therapy in low doses (from 0.5 to 4 J/cm^2) can prevent cell apoptosis and improve cell proliferation, migration, and adhesion [3,10,14,17] while in high doses (16 J/cm^2) it is suppressive, pointing to the dose dependence of biological responses after light exposure [2].

A visible spectrum of red or near infrared beam with a wavelength of 600–1,100 nm for laser therapy is very helpful in enhancing the proliferation of various cell lines. Laser therapy is able to increase cell numbers, DNA, and RNA synthesis and collagen production, and in addition is able to initiate mitosis in cultured cells. Laser therapy stimulates the photoreceptors present on the mitochondrial and cell membranes to convert light energy into chemical energy in the form of ATP within the cell, which enhances cellular functions and cell proliferation rate [1].

Our research results show that effects of laser therapy on proliferation of cell cultures depend on the type of cells and incubation conditions. Laser irradiation revealed equal efficacy in both types of the intact cells and increased their viability in time-dependent manner. But Jurkat cells turned out to be more susceptible to oxidative stress. Laser therapy only slightly improved their viability at moderate intensity of oxidative stress and proved to be ineffective in strong oxidative stress conditions.

The MDCK cells appeared to be more sustainable to oxidative stress; significant change in these cells viability was

observed only when high doses hydrogen peroxide were added in their incubation medium. Thus, laser therapy was effective for these cells incubated in both regimens of oxidative stress.

Our research results prove the efficacy of laser therapy use during periodontitis with purpose to recover epithelium in the oral cavity and to modulate immune metabolism in the patient's body.

REFERENCES

1. Al Ghamdi KM, Kumar A, Moussa NA. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. *Lasers Med Sci.* 2012; 27(1):237-49.
2. Bolten P, Young S, Dyson M. The direct effect of 860 nm light on cell proliferation and on succinic dehydrogenase activity of human fibroblasts in vitro. *Laser Ther* 1995; 7:55–60.
3. Byrnes KR, Wu X, Waynant RW, Ilev IK, Anders JJ. Low-power laser irradiation alters gene expression of olfactory ensheathing cells in vitro. *Lasers Surg Med.* 2005; 37:161–171.
4. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, Enukidze M, Machavariani M, Kipiani N, Vinokur Y, Rodov V. Constituents of French Marigold (*Tagetes patula* L.) Flowers Protect Jurkat T-Cells against Oxidative Stress *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 4216285.
5. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, Mchedlishvili T, Enukidze M, Machavariani M, Vinokur Y, Rodov V. Rosmarinic acid-rich extracts of summer savory (*Satureja hortensis* L.) protect Jurkat T cells against oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;456253.
6. Das DK. Redox Regulation of Cardiomyocyte Survival and Death. *Antioxid Redox Sign.* 2001; 3:23-37.
7. Enukidze MG, Machavariani MG, Intskirveli NA, Bezhitashvili ND. Cell death in Jurkat cells induced by oxygen/nitrogen stress. *Georgian medical news* 2009; 109-113.
8. Gao Xuejuan and Da Xing Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *Journal of Biomedical Science* 2009; 12:164.
9. Gasparyan VC. Method of determination of aortic valve parameters for its reconstruction with autopericardium: an experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119:386–387.
10. Huang YY, Chen ACH, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low-level light therapy. *Dose Response* 2009; 7:358–383.
11. Karu T. Molecular mechanisms of the Therapeutic effects of low-intensity laser radiation. *Lasers in the Life Sciences* 1998; 2(1): 53-74.
12. Kokoska ER, Wolff AB, Smith GS, Miller TA: Epidermal growth factor-induced cytoprotection in human intestinal cells involves intracellular calcium signaling. *J Surg Res.* 2000; 88:97-103.
13. Krizaj D, Copenhagen DR. Calcium regulation in photoreceptors. *Front Biosci* 2002; 7:d2023-d2044.

14. Kushibiki T, Awazu K. Blue laser irradiation enhances extracellular calcification of primary mesenchymal stem cells. *Photomed Laser Surg.* 2009; 27:493–498.
15. Lavi R, Shainberg A, Friedmann H, Shneyvays V, Rickover O, Eichler M, Kaplan D, Lubart R: Low Energy Visible Light Induces Reactive Oxygen Species Generation and Stimulates an Increase of Intracellular Calcium Concentration in Cardiac Cells. *J Biol Chem.* 2003; 278:40917-40922.
16. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 1985; 5:31–39.
17. Ohshiro T, Calderhead RG. Low-level laser therapy: a practical introduction. Wiley, New York: 1988; 17, 28–30, 33, 34.
18. Rochkind S, Rousso M, Nissan M, Villarreal M, Barr-Nea L, Rees DG. Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds and burns. *Lasers Surg Med.* 1989; 9:174–182.
19. Stadler I, Evans R, Kolb B, Naim JO, Narayan V, Buehner N, Lanzafame RJ. In vitro effects of low-level laser irradiation at 660 nm on peripheral blood lymphocytes. *Lasers Surg. Med.* 2000; 27:255-261.
20. Tobias N. Meye, Catherine Schwesinger, Jiuming Ye, Bradley M. Denker Sanjay K. Nigam, Reassembly of the tight junction after oxidative stress depends on tyrosine kinase activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2010; 276: 22048-2205.
21. Wong-Riley MTT, Bai X, Buchmann E, Whelan HT: Light-emitting diode treatment reverses the effect of TTX on cytochrome oxidase in neurons. *Neuro Report.* 2001;12:3033-3037.

SUMMARY

IMPACT OF LASER THERAPY ON THE PROLIFERATION OF VARIOUS CULTURED CELLS

Gabunia T., Turabelidze S., Machavariani M., Enukidze M., Kipiani Nina V., Sharashenidze G., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology; Davit Aghmashenebeli University of Georgia Tbilisi, Georgia

The purpose of our study was to establish the laser effects on the epithelial tissue and immune metabolism.

The research was conducted on human leukemic mature T cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germany)) and MDCK cell line (Lugar Laboratory, Tbilisi, Georgia). Cells were radiated by Laser device „ОПТОДАН“- АЛСТ-01 (power 5 W) 3 -7 days (4 minutes per day). With the aim to model oxidative stress-induced apoptosis, 30% hydrogen peroxide (H₂O₂) (Sigma) is added to Jurkat cells, in doses 25 and 50 μM [4, 5]; and MDCK cells, in doses 400 and 800 μM [19] added to incubation suspension with subsequent incu-

bation for 24, 48 and 72 hrs. Control group is represented by intact Jurkat and MDCK cells. MTT test was used to assess the cells' proliferation activity (viability). Statistical analyses of the obtained results were performed by SPSS (version 10.0) program package.

Our research results show that effects of laser therapy on proliferation of cell cultures depend on the type of cells and incubation conditions. Laser irradiation revealed equal efficacy in both types of the intact cells and increased their viability in time-dependent manner. Jurkat cells turned out to be more susceptible to oxidative stress. Laser therapy only slightly improved their viability at moderate intensity of oxidative stress and proved to be ineffective in strong oxidative stress conditions. The MDCK cells appeared to be more sustainable to oxidative stress; significant changes in these cells viability were observed only when high doses of hydrogen peroxide were added to their incubation medium. Thus, laser therapy was effective for these cells incubated in both regimens of oxidative stress.

Our research results prove the efficacy of laser therapy use during periodontitis with the aim to recover epithelium in the oral cavity and to modulate immune metabolism in the patient's body.

Keywords: Jurkat cells, laser therapy, MDCK cell.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ РАЗЛИЧНЫХ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК

Габуния Т.Т., Турабелидзе С.Д., Мачавариани М.Г., Енукидзе М.Г., Кипиани Нина В., Шарашенидзе Г.З., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии, Университет Давида Строителя, Грузия

Целью исследования явилось изучение эффекта лазерной терапии на эпителиальные ткани и иммунный метаболизм.

Исследование проведено на зрелых лейкоцит-трансформированных Т-клетках человека (Jurkat клетки, DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Germany) и клетках линии MDCK (Лугарская лаборатория, Тбилиси, Грузия). Клетки облучали лазерным устройством «ОПТОДАН» - АЛСТ-01 (мощность 5 Вт) в течение 3-7 дней по 4 минуты в день. Для моделирования окислительного стресса использовали 30% перекись водорода (H_2O_2) (Sigma), которая добавлялась в Jurkat клетки в дозе 25 и 50 μM и в MDCK клетки в дозе 400 и 800 μM . Затем клетки

инкубировали в течение 24, 48 и 72 часов. Контрольная группа представлена интактными Jurkat и MDCK клетками. Для оценки теста интенсивности пролиферации клеток использовали МТТ тест. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета SPSS (версия 10.0).

Результаты проведенного исследования показали, что эффект лазерной терапии на пролиферацию клеточных культур зависит от типа клеток и условий инкубации. Лазерное облучение одинаково эффективно для обоих типов интактных клеток и во временной зависимости вызывает повышение их жизнеспособности. Jurkat клетки оказались более чувствительными к окислительному стрессу. Лазерная терапия лишь незначительно улучшила жизнеспособность этих клеток, инкубируемых в условиях умеренного окислительного стресса, и оказалась неэффективной в условиях сильного окислительного стресса. MDCK клетки оказались более устойчивыми к окислительному стрессу; значительные изменения жизнеспособности этих клеток наблюдаются только в случае добавления высоких доз перекиси водорода в среду их инкубации. Соответственно, лазерная терапия эффективна для этих клеток, инкубированных в обоих режимах окислительного стресса (умеренного и сильного).

რეზიუმე

ლაზერული თერაპიის ზემოქმედება სხვადასხვა ტიპის კულტივირებულ უჯრედებზე

თ. გაბუნია, ს. ტურაბელიძე, მ. მაჭავარიანი, მ. ენუქიძე, ნინო ყიფიანი, გ. შარაშენიძე, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა ლაზერული თერაპიის ზეგავლენის შეფასება ეპითელურ და იმუნურ უჯრედებზე.

კვლევა ჩატარდა ადამიანის ლეიკემიურ ტრანსფორმირებულ T-უჯრედებზე (Jurkat-უჯრედები, DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, გერმანია) და MDCK ხაზის უჯრედებზე (ლუგარის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო). უჯრედების დასხივება ლაზერით ხდებოდა "ОПТОДАН" - АЛСТ-01 აპარატის მეშვეობით (ძალა 5 W) 3-7 დღის განმავლობაში, დღეში 4 წუთი. ოქსიდაციური სტრესის მოდელირების მიზნით გამოყენებული იყო 30%-იანი წყალბადის ზეუანგი (H_2O_2) (Sigma), რომელიც ემატებოდა Jurkat-უჯრედებს დოზით 25 და 50 μM , MDCK უჯრედების

საინკუბაციო არეში კი დოზით 400 და 800 μM და შემდეგ ხორციელდებოდა ინკუბაცია 24,48 და 72 საათი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა Jurkat და MDCK ინტაქტურმა უჯრედებმა. უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა ფასდებოდა MTT ტესტის მეშვეობით. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა SPSS (ვერსია 10.0) პროგრამული პაკეტით.

დადგენილია, რომ ლაზერული თერაპიის ეფექტი დამოკიდებულია უჯრედების ტიპზე და ინკუბაციის პირობებზე. ლაზერულმა დასხივებამ გამოავლინა თანაბარი ეფექტი ორივე ტიპის უჯრედებზე და გამოიწვია მათი სიცოცხლისუნარიანობის დროდამოკიდებული ზრდა. Jurkat უჯრედები აღ-

მოხდა უფრო მგრძობიარე ოქსიდაციური სტრესის მიმართ. ლაზერულმა თერაპიამ უმნიშვნელოდ გააუმჯობესა მათი სიცოცხლისუნარიანობა ზომიერი ინტენსივობის ოქსიდაციური სტრესის დროს და სრულიად არაეფექტური აღმოჩნდა ძლიერი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში. MDCK უჯრედები აღმოჩნდა უფრო მდგრადი ოქსიდაციური სტრესის მიმართ; ამ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის მნიშვნელოვანი ცვლილება დაფიქსირდა წყალბადის ჰეჟანგის მაღალი დოზების მათ საინკუბაციო არეში დამატების შემთხვევაში. შესაბამისად, ლაზერული თერაპია ეფექტური აღმოჩნდა ამ უჯრედების ორივე რეჟიმის (ზომიერი და ძლიერი) ოქსიდაციური სტრესის პირობებში.

PAIN PERCEPTION IN ATHLETES: A BRIEF REVIEW

^{1,2}Kakiashvili L., ^{1,3}Tsagareli M., ¹Mjavanadze D., ¹Kvachadze I.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Physiology; ²State University of Physical Education and Sport of Georgia, Department of Physiology; ³Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia; Tbilisi, Georgia

Pain is part of the sporting experience, irrespective of whether the discipline is a contact or a non-contact sport. In western European countries, e.g., in Germany, about two million sport-related accidents are reported every year, while in the United States, the number of people who get injured each year participating in a range of sports, exercise and recreational activities is estimated up to 25 million [24].

Sport injuries are probably the most dreaded experience athletes might face during their sporting careers. Traditionally, sport medicine professionals have directed the major part of their research and rehabilitation attention towards the physical recovery of injured athletes. One consequence and response that sport researchers have focused on is the pain associated with injury. Pain is seen as a pervasive and debilitating obstacle for the injured athlete because it threatens and alters the athlete's ability to participate in sport. Pain also has an impact on the rehabilitation programs. Thus, an adequate understanding of injury pain requires knowledge of not only its biological substrates but also its psychological aspects. Talking to athletes about their injury is an important part of diagnosis and rehabilitation, as it is thought that this interaction can increase adherence to rehabilitation programs and reduce recovery time [11].

Components of pain

The contemporary definition of pain used by the International Association of the Study of Pain (IASP)

is based on the multidimensional definition by Melzack and Casey [20]. These dimensions include the sensory-discriminative (intensity, location, quality, and duration), the affective-motivational (unpleasantness and the subsequent flight response, emotions), and the cognitive-evaluative (appraisal, cultural values, context, and cognitive state) dimensions of pain. These three components are not independent but rather, interact with one another [21,23].

Types of pain

It is important that when athletes are injured they realize that there are different types of pain. Distinguishing between these types can give athletes a sense of control and assist sport medicine professionals in treating them. Acute pain is an intense pain that is most often short in duration and is the result of tissue damage and trauma to the body. The perception of traumatic injury tends to provoke fear and anxious concern for the athlete's well-being, and therefore, the fear and anticipation of acute pain becomes more severe experience itself. Chronic pain, on the other hand, is best conceptualized as the persistent pain. Therefore, it is longer lasting pain, largely uncontrollable, and continues long after the initial injury. Perception of chronic pain may impair an athlete's psychological and social well-being. The distinction between acute and chronic pain is indicative of the duration in which athlete experiences pain [11].

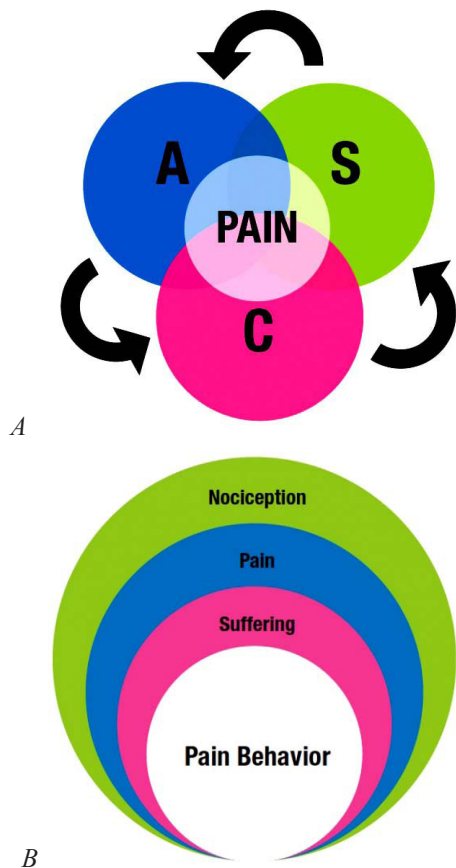


Fig. 1. (A) Sensory (S), affective (A), and cognitive (C) components of pain. All three components of pain interact to provide perceptual information that influences the motor response mechanisms characteristic of pain. (B) Loeser's model of pain illustrates all components of pain including pain behaviors. (Adapted from [18])

In Loeser - Ford's model [18], nociception is at the outer circle-which is physiological in nature and similar to the sensory component of the Melzack and Casey concept. This model is based on overlying circles that are actually linear in nature. It starts with a physiological stimulus (nociceptive) that leads to pain (sensory) and results in suffering (affective). Finally, pain behavior is represented in the center. The main difference between the two models is that Melzack and Casey model is circular in nature and all of the components are interdependent. The Loeser model, by contrast, is linear in nature [2,23].

Two other types of pain that need to be discussed here are benign or harmless pain and harmful pain. Benign and harmful pain helps an athlete to evaluate and distinguish the status of pain, whereas acute and chronic pain provides information about the duration of pain. Athlete's differentiation between benign or harmful pain provides useful information in the rehabilitation process as awareness and assessment of benign or harmful pain may enhance their perception of control over the pain. Therefore, an athlete may feel more in control if they are able to recognize, as-

sess, and understand the type of pain they are experiencing. Benign pain, through generally short in duration, is a dull and more generalized type of pain that is characterized by absence of swelling and lasting soreness. Benign pain can be a motivating factor that facilitates rehabilitation. Athletes can therefore, use benign pain to provide guidance and assurance that this type of pain sensation is a natural part of the healing process. Harmful pain, on the other hand, is associated with sharp pain, prolonged soreness, characterized by swelling and localized to the injured area. Harmful pain can occur anytime during the rehabilitation process. This means that an athlete can enter the rehabilitation process with harmful pain, or harmful pain can be exacerbated by exertion, and activities, or exercises, that form part of the rehabilitation process [11].

Sport injuries and injury rehabilitation involves not only a physical process but also psychological factors that impact on the injured athlete. For example, anxiety, fear, depression, loneliness, separation, loss of confidence, threat of loss of status and identity; and acute and chronic pain are argued to be important psychological consequences of, as well as emotional responses to injuries. Therefore, pain could be viewed as a dynamic and reciprocal interaction between biological, psychological and socio-cultural variables that tend to shape an athlete's response to pain. This approach argues that the biological substrate of pain affects both psychological factors such as mood, and the social context within which an athlete exists such as interpersonal relationships. According to the contemporary conceptual model pain begins as a biological event (*nociception*) that gives rise to psychological awareness (*perception*). From this follows a search for *meaning*, that subsequently serves as a guide for *action* [11].

The perception of pain is seen as a summation of inputs from multiple brain centers, including the centers that serve emotion and memory, such as the amygdala, insular and cingulate cortices. Perception sets off a psychologically driven chain of events, the goal of which is to give *meaning* to pain. Consequently, athletes search for meaning as a process of making sense of their injury pain, and how this can affect their life and sport participation. Pain acquires some of its meaning from prior experience, present state of mind, and future expectations. That is, pain takes on meaning as an athlete evaluates initial perception in the light of memories of other painful events from the past, current physical limits, and an assessment of how the injury will influence further activity; the meaning that an athlete attaches to pain, leads to different and multi-layered *action*. Action, therefore, has many forms and includes responses such as distinguishing between different types of pain, as well as interpreting or ignoring pain. Furthermore, action leads to decisions concerning whether or not to continue training or performing [11].

Diversity of pain in athletes

The sensation of pain can be categorized in relation to the site of origin as somatic, visceral, superficial or deep; in terms of its duration as acute and chronic, and even with respect to the site of perception as local or generalized (Fig. 2).

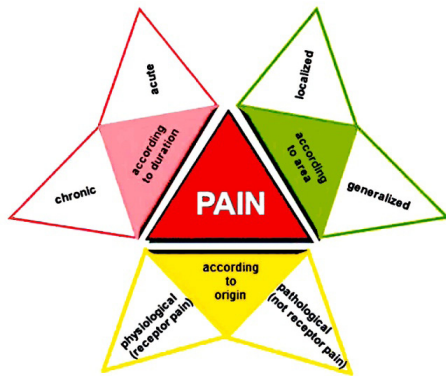


Fig. 2. Diversity of pain. Acute pain indicates impending actual tissue damage, and is thus a clear signal with a warning function, but chronic pain lasting some months does not fulfill this function. In terms of the area in which pain is perceived, it can be described localized or generalized. The origin of pain may be physiological, when the nociceptors are directly activated by a stimulus, or pathological, when pain is produced without involving nociceptors (e.g., neuropathic pain). (Adapted from [24])

In practice, perception and assessment of pain are more complicated than those of other sensory thresholds because of the subjective nature of pain. There are several factors that can influence pain threshold values, including age [5,26], gender [1,3,8,9,22], ethnicity [7,15,25], stress [19,30], and obviously, physical activity [10,16]. Also, a single bout of resistance exercise or regular physical activity is supposed to be associated with specific alterations in pain perception [14,28]. The same effect exercise-induced hypoalgesia occurred in women during and following exercise, with the hypoalgesic response being most pronounced following exhaustive exercise [6].

There are some papers indicating that athletes have higher pain tolerance than non-athletes [12,29]. It is interesting that slight physical effort may shift the threshold of perception of both sensory and nociceptive stimuli [24]. Recently has been shown that moderate- to vigorous-intensity aerobic exercise training increases ischemic pain tolerance in healthy adult subjects. As authors concluded the demonstration that aerobic exercise may influence pain sensitivity independently of disease provides new insight into how some clinical populations with low exercise tolerance and capacity may benefit from aerobic training. That is, increasing pain tolerance in these patients through regular aerobic training may facilitate more exercise as well as exercise at a higher intensity, which may provide greater clinical benefits [13]. In other work was demonstrated that a high degree of

physical fitness in non-athletic subjects is associated with increased pressure pain thresholds but does not affect cuff pressure pain sensitivity in healthy people [17].

Pain experience in sport has been the subject of increasing research in recent years. While sports professionals have generally been found to have higher pain thresholds than control subjects, the reasons for this are not entirely clear. The causes of the differences in somatosensory processing in athletes in comparison with controls may be linked to less responsive endogenous pain inhibitory system [24,27].

Some objective factors, such as age [5,26], gender [1,3,8,9] or even ethnic group or religious affiliation [7,15,25] are able not only to influence the sensory threshold but also to modulate the perception of pain [24]. Moreover, the same injury in two different people will be experienced in two completely different ways, depending upon the context, past experience, levels of anxiety, and other circumstances [24]. On the other hand, evidence of the influence of gender and menstrual phase on pain perception has been published. For example, it was found that among adolescents aged 15-19 attending a ski school, female students suffered more knee pain (88%) than males (57%) [4].

Another specific and relatively unexplored problem relating to the issue of pain in sport is the reduced perception of pain by athletes who are constantly and intensely affected by minor or major injuries. It is common knowledge that generally pain accompanies every injury. However, repetitive strain injuries in athletes, especially in those who train in contact sports or martial arts, are, over time, perceived as increasingly weaker and less burdensome. The mechanism of this phenomenon is still not clear. Several possibilities have been discussed. It is possible that during the healing process, connective tissue replacement occurs instead of regeneration [24].

In conclusion, study of pain problems in sport has been growing in recent years, however, further researches are needed to investigate many fascinating topics, such as the ability to tolerate pain during extreme physical stress, painkiller abuse, pathophysiology of ischemia, individual sensory perception of different stimuli (including noxious stimuli), the synergic effects of physical, pharmacological and psychological factors that modulate variability in pain perception; gender, ethnic and individual characteristics of pain assessment and evaluation in athletes.

REFERENCES

1. Alabas OA, Tashani OA, Tabasam G, Johnson MI. Gender role affects experimental pain responses: A systematic review with meta-analysis. *Eur. J. Pain* 2012; 16(9): 1211–1223.
2. Auvray M, Erik Myin E, Spence C. The sensory-

- discriminative and affective-motivational aspects of pain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34(2): 214–223.
3. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *Brit. J. Anaesthesia* 2013; 111(1): 52–58.
 4. Bergström KA, Brandseth K, Fretheim S, Tvilde K, Ekland A. Activity-related knee injuries and pain in athletic adolescents. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2001; 9(3): 146-150.
 5. Booker SQ, Herr KA. Assessment and measurement of pain in adults in later life. *Clin. Geriatr. Med.* 2016; 32(4): 677-692.
 6. Drury DG, Greenwood K, Stuenkel KJ, Koltyn KF. Changes in pain perception in women during and following an exhaustive incremental cycling exercise. *J. Sports Sci. Med.* 2005; 4(3): 215-222.
 7. Edwards RR, Fillingim RB. Ethnic differences in thermal pain responses. *Psychosom. Med.* 1999; 61(3): 346-354.
 8. Fillingim RB. Sex, gender and pain. Seattle, WA: IASP Press; 2001.
 9. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J. Pain* 2009; 10(5): 447–485.
 10. Gordon R, Bloxham S. A systematic review of the effects of exercise and physical activity on non-specific chronic low back pain. *Healthcare (Basel)* 2016; 4(2): art. 22.
 11. Human M, Aronstam M. The psychology of sports injuries. *The Medalist*. 2012; 1: 30-33 (www.up.ac.za/media/shared/Legacy/sitefiles/file/1795/medalist2012may/medalistmay2012.pdf)
 12. Janal MN, Glusman M, Kuhl JP, Clark WC. Are runners stoical? An examination of pain sensitivity in habitual runners and normally active controls. *Pain* 1994; 58(1): 109-116.
 13. Jones MD, Booth J, Taylor J, Barry BK. Aerobic training increases pain tolerance in healthy individuals. *Med. Sci. Sports Exercise* 2014; 46(8): 1640–1647.
 14. Koltyn K, Arbogast R. Perception of pain after resistance exercise. *Brit. J. Sports Med.* 1998; 32(1): 20-24.
 15. Kvachadze I, Tsagareli MG, Dumbadze Z. An overview of ethnic and gender differences in pain sensation. *Georgian Med. News* 2015; 22(1): 102-108.
 16. Laubenstein S, Beissner K. Exercise and movement-based therapies in geriatric pain management. *Clin. Geriatr. Med.* 2016; 32(4): 737-762.
 17. Lemming D, Börsbo B, Sjörs A. Single-point but not tonic cuff pressure pain sensitivity is associated with level of physical fitness – A study of non-athletic healthy subjects. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0125432.
 18. Loeser JD, Ford WE. Chronic Pain. In: *Behavioral Science in the Practice of Medicine*, Carr JE, Dengerink HA, (eds). New York: Elsevier Biomedical. 1983; 331-345.
 19. Martin PR. Stress and primary headache: Review of the research and clinical management. *Curr. Pain Headache Rep.* 2016; 20(7): 45-53.
 20. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: A new conceptual model. In: *The Skin Senses*, Kenshalo D, (ed). Springfield, IL: C.C. Thomas, 1968; 423–439.
 21. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J. Neurophysiol.* 2013, 109(1): 5–12.
 22. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Rev. Neurosci.* 2012; 13(12): 859-866.
 23. Olson KA. History of pain: A brief overview of the 19th and 20th centuries. *Pract. Pain Manage.* 2013, 13(7):19-28.
 24. Pawlak M. Aspects of pain in sport. *Trends Sport Sci.* 2013, 3(20): 123-134.
 25. Rahim-Williams FB, Riley JL, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: Do biology, psychology and culture matter? *Pain Med.* 2012; 13(4): 522-540.
 26. Savvas SM, Gibson SJ. Overview of pain management in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* 2016; 32(4): 635-650.
 27. Tesarz J, Gerhardt A, Schommer K, Treede RD, Eich W. Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. *Pain* 2013, 154(7): 1022-1029.
 28. Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W. Pain perception in athletes compared to normally active controls: A systematic review with meta-analysis. *Pain* 2012, 153(6): 1253-1262.
 29. Walker J. Pain distraction in athletes and non-athletes. *Percept Mot. Skills* 1971, 33(3): 1187-1189.
 30. Woda A, Picard P, Dutheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinol.* 2016; 71: 127-135.

SUMMARY

PAIN PERCEPTION IN ATHLETES: A BRIEF REVIEW

^{1,2}Kakiashvili L., ^{1,3}Tsagareli M., ¹Mjavanadze D., ¹Kvachadze I.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Physiology; ²State University of Physical Education and Sport of Georgia, Department of Physiology; ³I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia; Tbilisi, Georgia

Pain is almost synonymous with sport. For many athletes, pain is a normal everyday experience and success is often achieved in spite of pain. However, pain can restrict the ability to concentrate on performance and take away the opportunity to compete. It can even end sporting careers. Therefore, the relationship between pain and sport is filled with challenges for athletes. One consequence and response

that sport researchers have focused on is the pain associated with injury. Sport medicine professionals have directed the major part of their research and rehabilitation attention towards the physical recovery, but psychological factors are also very important for injured athletes. In this review, the general trends of pain problems in sport are discussed.

Keywords: athletes, pain perception.

РЕЗЮМЕ

ВОСПРИЯТИЕ БОЛИ У СПОРТСМЕНОВ: КРАТКИЙ ОБЗОР

^{1,2}Какиашвили Л.О., ^{1,3}Цагарели М.Г.,
¹Мжаванадзе Д.Ш., ¹Квачадзе И.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физиологии; ²Грузинский государственный университет физкультуры и спорта, департамент физиологии; ³Научный центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, лаборатория боли и анальгезии, Тбилиси, Грузия

Боль - достаточно распространенное явление среди спортсменов. Она сопровождает спортсмена почти постоянно изо дня в день, на тренировках и соревнованиях. Любой спортсмен знает, что постоянная тренировка чревата такой проблемой, как боль, которая может прервать или даже завершить его спортивную карьеру. Многие атлеты достигают высоких спортивных результатов, несмотря на наличие боли. Специалисты спортивной медицины направляют большую часть своих реабилитационных усилий на физическое восстановление травмированных спортсменов. Однако, психологические факторы также очень важны для них. В данном обзоре обсуждаются общие тенденции проблемы боли в спорте.

რეზიუმე

ტკივილის აღქმა სპორტსმენებში: მოკლე მიმოხილვა

^{1,2}ლ. კაკიაშვილი, ^{1,3}მ. ცაგარელი, ¹დ. მჟავანაძე,
¹ი. კვაჭაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი; ²საქართველოს სახელმწიფო ფიზიკულტურის და სპორტის უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი; ³ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ტკივილის სინდრომი მრავალი სპორტსმენისთვის ჩვეულებრივი, ყოველდღიური გამოცდილებაა, მეტიც – სპორტში წარმატება ხშირად მიიღწევა მიუხედავად ტკივილისა, რომელსაც შესაძლოა სპორტსმენი განიცდიდეს შეჯიბრების დროს. თუმცა, ტკივილმა შეიძლება შეზღუდოს ათლეტის კონცენტრირების უნარი ასპარეზობისას და მკვეთრად შეამციროს მისი კონკურენტუნარიანობა. ქრონიკულმა ტკივილმა შეიძლება სპორტსმენის კარიერის დასრულებაც კი განაპირობოს. ამდენად, ტკივილისა და სპორტის ურთიერთობა მრავალფაქტორული და აქტუალური პრობლემაა. ერთ-ერთი საკითხი, რომელსაც სპორტის სპეციალისტებმა თავიდანვე მიაქციეს ყურადღება, დაკავშირებულია სპორტული ტრამეებისა და დაზიანებების თანმდევ ტკივილებთან; შესაბამისად, სპორტის მედიცინის ძალისხმევა მიმართულია დაშავებულ სპორტსმენთა ფიზიკური რეაბილიტაციისკენ. ამასთან ერთად, არანაკლებ მნიშვნელოვანია სპორტსმენების ფსიქოლოგიურ-ემოციური განცდების მართვა. წარმოდგენილ სტატიაში მოკლედ მიმოხილულია ტკივილების მენეჯმენტის ზოგადი ტენდენციები სპორტში.
