

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (189) Декабрь 2010

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (189) 2010

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences, is available on-line at www.geomednews.ge

In 2009, GMN's SJR - 0.038; SNIP- 0.030

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН, доступен в режиме on-line на www.geomednews.ge

В 2009 году рейтинг журнала (SJR) - 0.038; импакт фактор (SNIP)- 0.030.

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

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში, ხელმისაწვდომია on-line რეჟიმში საიტზე

www.geomednews.org

2009 წელს ჟურნალის რეიტინგი (SJR) შეადგენს **0.038**; იმპაქტ ფაქტორი – **0.030**.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной Академии Наук, Индустрии,
Образования и Искусств США.
Издается с 1994 г. Распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл,
Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета
Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

www.geomednews.org
www.viniti.ru

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.: 93 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, V этаж, комната 5
тел.: 995(32) 54 24 91, 995(32) 22 54 18, 995(32) 53 70 58

Fax: +995(32) 53 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com; gmn@caucasus.net

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 8(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of the Editorial Board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 54-24-91
995 (32) 22-54-18
995 (32) 53-70-58
Fax: 995 (32) 53-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ за последние 5-8 лет, использованных автором. Следует указать порядковый номер, фамилию и инициалы автора, полное название статьи, журнала или книги, место и год издания, том и номер страницы; в тексте в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

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

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

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

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

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

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper.

In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

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

7. Each original article must have in its closing a list of source materials used by the author, which must include only the basic works on the given issue, numbered in succession, with indication of the last names and first and middle initials of the authors, names of periodicals, titles of the articles or books, place and year of edition, volume and page numbers.

List first the native authors, and then the foreign ones alphabetically. The index of foreign literature must be typed, computer-printed or legibly hand-written in Indian or black ink.

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Баблумян А.Ю. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	7
Chkhartishvili N., Dvali N., Khechiashvili G., Sharvadze L., Tsertsvadze T. HIGH SEROPREVALENCE OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS IN NEWLY DIAGNOSED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PATIENTS IN GEORGIA	12
Dvali N., Chkhartishvili N., Sharvadze L., Karchava M., Tsertsvadze T. HLA-B*5701 GENETIC SCREENING PRIOR TO ABACAVIR PRESCRIPTION IN GEORGIA	16
Nemsadze K., Silagava M. NEUROENDOCRINE FOUNDATION OF MATERNAL-CHILD ATTACHMENT	21
Kvitsinadze L., Tvildiani D., Pkhakadze G. HIV/AIDS PREVALENCE IN THE SOUTHERN CAUCASUS	26
Куготи И.Е., Вепхвадзе Н.Р., Хорбаладзе М.Г. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ МЦХЕТА-МТИАНЕТСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ	36
Гонгадзе Н.В., Габуния Л.Ю., Бакуридзе К.А., Абулашвили Д.С., Махарадзе Т.Г. РОЛЬ СЕЗОННЫХ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ	40
Саканделидзе Ц.Г., Чичуа З.Д., Лазвиашвили И.К., Чичуа Н.З. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГИПЕРСЕНСИТИВНЫХ РЕАКЦИЙ	52
Kasradze D., Tavartkiladze A., Kasradze M., Nozadze P. THE STUDY OF MELATONIN PROTECTIVE ACTIVITY ON PANCREATIC β -CELLS UNDER THE CONDITION OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES DURING AGING	56
Султанова Т.С. СТРУКТУРНАЯ РЕАКЦИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ НА ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ	63
Davitashvili D., Beridze M., Sanikidze T., Pavliashvili N., Mchedlishvili T. TREATMENT OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY VITAMIN IN ANIMAL MODEL	69

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Баблюмян А.Ю.

Республиканский медицинский центр “Армения”, клиника урологии, Ереван, Армения

Клиническая практика показывает, что у многих больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) симптомы инфравезикальной обструкции (ИВО) сочетаются с гиперактивностью мочевого пузыря. Более того, у ряда пациентов симптомы гиперактивности могут имитировать ИВО. У 18-30% больных, оперированных по поводу нарушения мочеиспускания, обусловленного ДГПЖ, при комплексном уродинамическом обследовании не обнаруживали ИВО. Кроме того, у большинства пациентов с ДГПЖ обнаруживалось состояние гиперактивности мочевого пузыря и эта симптоматика достаточно часто служила основной причиной ухудшения качества жизни этих больных, мимикрируя симптомы ИВО [8,10,15,16]. Именно у этой категории больных наиболее трудно выбрать оптимальный метод лечения – оперативный или консервативный, поскольку в каждом случае необходимо решать вопрос: поможет ли оперативная ликвидация ИВО уменьшить дизурическую симптоматику, ухудшающую качество жизни пациента.

Опубликованы результаты ряда специально проведенных исследований по изучению эффективности оперативного лечения больных ДГПЖ в зависимости от наличия или отсутствия у них выраженной дисфункции детрузора в предоперационном периоде. Porru D. et al. [16] ретроспективно оценили результаты комплексного уродинамического исследования (КУДИ), сопоставив их с данными оперативного лечения 45 больных ДГПЖ со снижением Qmax до ≤ 10 мл/сек и количеством баллов по опроснику IPSS более 16. Выраженная ИВО по данным КУДИ выявлена у 37 пациентов, а у 8 она была незначительна или ее вообще не установили [16]. У 19 больных выявлена гиперактивность детрузора, а у 5 – значитель-

ное снижение его сократимости. Оперативное лечение оказалось эффективным у 86% пациентов, проявляясь в снижении индекса IPSS до 4 баллов, однако улучшение состояния произошло только у больных с выраженной ИВО. У всех «необструктивных» пациентов после операции сохранялась дисфункция мочеиспускания при высоких значениях суммы ирритативных баллов по IPSS (более 10) и низких значениях Qmax. Авторы делают вывод, что оперативное лечение при незначительной ИВО почти не улучшает состояния больных.

Выявлению причин неудовлетворительных результатов оперативного лечения 43 больных ДГПЖ посвящена работа Аль-Шукри С.Х. и др. [1]. Уродинамическое обследование было проведено авторами до и 6 месяцев спустя после операции, результаты сравнивались с данными аналогичного обследования 17 больных с хорошим послеоперационным эффектом. Низкая эффективность операции проявлялась в виде сохранения выраженной ирритативной симптоматики ($9,7 \pm 0,8$ балла по IPSS) при более высоких значениях обструктивных симптомов ($5,6 \pm 0,9$ баллов по сравнению с $1,3 \pm 0,3$ у больных с хорошим эффектом), что существенно ухудшало качество жизни этих пациентов ($4,9 \pm 0,2$). При этом основные клинические параметры (Qmax, объем простаты, объем остаточной мочи, уровень ПСА) в обеих группах находились в пределах нормы. При сравнении основных уродинамических показателей оказалось, что у больных с неудовлетворительными результатами операции значения объема мочевого пузыря при появлении первого позыва на мочеиспускание, максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря были достоверно более низкими; чаще выявлялась гиперактивность детрузора (62,8% по сравнению с 5,9%) и снижение его

сократимости (9,3% по сравнению с 0%). Следовательно, неудовлетворительные результаты операции были связаны непосредственно с патологией детрузора, которая сохранялась после ликвидации ИВО. Авторы отмечают, что у части больных с неудовлетворительным результатом оперативное лечение не было показано, так как ИВО у них была незначительной, а дизурические явления были связаны преимущественно с ирритативной симптоматикой.

После уродинамического обследования 62 больных аденомой предстательной железы (АПЖ) до и после трансуретральной аденомэктомии Machino R. et all. [14] провели отдельный анализ результатов лечения в 3 группах этих пациентов: 1) с ИВО, 2) с гиперактивностью детрузора и 3) с комбинацией этих нарушений. Наименее благоприятные результаты выявлены у «необструктивных» пациентов с гиперактивностью детрузора. У них выраженная ирритативная симптоматика длительно сохранялась в 60% случаев, тогда как у больных ИВО – лишь в 27%. Авторы считают обязательным проведение предоперационного комплексного уродинамического исследования для подтверждения ИВО и исключения гиперактивности детрузора.

На худшие функциональные результаты оперативного лечения больных с нарушенным мочеиспусканием, но без признаков выраженной ИВО, указывается также в работах Ameda K. et all., Nordling J. et all., Akino H. et all. и др. [4,5,15].

Таким образом, проведение открытой или трансуретральной аденомэктомии у пациентов без выраженной ИВО не устраняет основного патогенетического фактора, приведшего к дисфункции мочеиспускания, и, соответственно, существенно не улучшает ситуацию. Чепуров А.К., Чепуров А.К., Andersen J.T., Abrams P.H., и др. [2,3,7] считают, что при гиперактивном мочевом пузыре и невыраженной ИВО оперативное лечение не показано, так как не приводит к улучшению качества жизни этих пациентов. В случаях, когда гиперактивность детрузора сочетается с выраженной ИВО, оперативное лечение показано, но прогнозировать исчезновение или сохранение выраженной ирритативной симптоматики после оперативного лечения АПЖ довольно сложно.

В связи с этим, становится значимым вопрос, является ли развитие гиперактивности детрузора следствием длительно существующей обструкции нижних мочевых путей или это независимый патологический процесс. Изучению взаимосвязи этих патологических ситуаций посвящен ряд экспериментальных и клинических исследований.

В экспериментальных исследованиях на крысах с парциальной обструкцией уретры Kwak T.I., Lee J.G. [13] установили, что частичная обструкция предпузырного отдела уретры стабильно воспроизводит состояние гиперактивности мочевого пузыря с увеличением емкости мочевого пузыря, порога мочеиспускания, остаточного объема мочи и значительной спонтанной активности детрузора вне фазы мочеиспускания. Патогенетическую связь ИВО с гиперактивностью мочевого пузыря подтвердили в эксперименте на крысах Chai T.C. et all. [9], установив, что после 3 недель существования парциальной ИВО частота мочеиспусканий бодрствующих крыс возрастала практически в 2 раза (с $2,01 \pm 0,32$ до $3,96 \pm 0,22$ за 4 часа). После ликвидации ИВО (снятие лигатуры с предпузырного отдела уретры) у 80% крыс частота мочеиспусканий нормализовалась, а у 20% оставалась стойко повышенной ($6,67 \pm 1,23$ за 4 часа). При этом у этих крыс достоверно выявляли повышенные значения максимального давления мочеиспускания. Сопротивление уретры, масса мочевого пузыря и выраженность ИВО до ее ликвидации у крыс с нормализовавшимся и ненормализовавшимся мочеиспусканием достоверно не различались.

Изучая данный вопрос на клиническом материале, Gucchi A. [10] обследовал 34 мужчин с ДГПЖ при уродинамически доказанной ИВО (повышенное давление открытия уретры) и стабильном мочевом пузыре. Больные получали только короткие курсы терапии растительными препаратами. При повторном обследовании 7-62 месяца спустя у 12 больных сохранилась стабильная уродинамическая картина, тогда как у 22 больных обнаружены признаки гиперактивности детрузора при повышении давления открытия уретры. Давление детрузора при максимальном потоке мочи также было значительно повышено. Эти данные могут свидетельствовать

о взаимосвязи между длительно существующей и прогрессирующей ИВО и развитием гиперактивности детрузора.

К такому же выводу пришли Knutson T. et all. [12] при сравнительном анализе результатов обследования 162 больных изолированной ИВО и ИВО в сочетании с гиперактивным мочевым пузырем. Пациенты последней группы были старше, у них был меньший объем мочеиспускания, ИВО была более выражена и значения простатического специфического антигена были более высокими. Отмечалась тесная корреляция между выраженностью ИВО и частотой выявления гиперактивности детрузора: она обнаруживалась достоверно чаще у пациентов со значительной степенью ИВО. Такие параметры, как объем простаты, Qmax, PVR и количество баллов по шкале IPSS не позволяли выделить больных ИВО в сочетании с гиперактивностью мочевого пузыря из общей группы обследованных пациентов.

На материале данных обследования 437 мужчин с аденомой простаты Ameda K. et all. [6] выявили признаки гиперактивности детрузора у 263 (60,2%). У этих больных, наряду с более выраженной ирритативной симптоматикой, обнаружена более тяжелая ИВО, что указывает на патогенетическую связь между этими патологическими состояниями.

Сопутствующая ДГПЖ с выраженной ИВО гиперактивность детрузора по данным Guschi A. et all. [11] может играть компенсаторно-приспособительную роль, как энергосберегающий механизм для миоцитов, работающих в условиях стойко повышенной нагрузки. Эти авторы установили, что больные ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем имели более выраженную степень ИВО, чем пациенты со стабильным мочевым пузырем. В то же время энергия, затрачиваемая детрузором на изгнание единицы объема мочи при его нестабильности, оказалась достоверно меньше, чем у больных со стабильным детрузором ($54,4 \pm 22,8$ по сравнению с $74,4 \pm 31,8$ мДж/мл). Мощность сокращения и его эффективность (% изгнанной мочи) при этом также были выше у больных с гиперактивным детрузором (мощность $17,9 \pm 4,9$ и $12,7 \pm 2,1$ микроВт/мм² соответственно, а эффективность изгнания - $93 \pm 11\%$ и $79 \pm 13\%$ со-

ответственно). Такие показатели сократимости детрузора, как фактор Ватта и PIP оказались достоверно выше у больных ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем с императивными позывами на мочеиспускание, чем у пациентов с АПЖ без гиперактивности детрузора [11].

Таким образом, анализ данных, представленных в данном обзоре литературы, убедительно демонстрирует связь ИВО, вызванной сдавлением уретры увеличенной предстательной железой, с развитием гиперактивности детрузора. По-видимому, ее формирование является компенсаторно-приспособительным механизмом, препятствующим перерастяжению мочевого пузыря, которое на фоне сниженных функциональных резервов может вызвать острую функциональную недостаточность, клинически проявляющуюся в острой задержке мочи. Клиническую значимость взаимосвязи ИВО и гиперактивности детрузора убедительно иллюстрирует различная эффективность хирургического лечения больных ДГПЖ при наличии гиперактивности мочевого пузыря и без нее. В первом случае высока вероятность сохранения ирритативной симптоматики, несмотря на ликвидацию ИВО. Вероятность сохранения дисфункции мочевого пузыря после аденомэктомии в значительной степени может определяться тем, насколько далеко зашел патологический процесс и является ли он обратимым.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о необходимости диагностики функционального состояния мочевого пузыря у больных ДГПЖ в предоперационном периоде, а также дальнейшего изучения патогенеза развития гиперактивности мочевого пузыря у больных ДГПЖ и также о важности предоперационной оценки выраженности функциональных расстройств со стороны мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Значение комбинированного уродинамического обследования больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения аденомы предстательной железы. Урология 2006; 4: 11-13.
2. Чепуров А.К., Школьников М.Е., Буланцев Д.Ю. Роль комбинированного уродинамического исследования в выборе тактики лечения у больных

доброкачественной гиперплазией простаты. Мат. III Всесоюзной конференции «Мужское здоровье». М.: 2006; 125-126.

3. Abrams P.H. Urodynamic results of surgery. In.: Benign prostate hypertrophy. Ed. Hinmann F.Jr. Berlin: «Springer-Verlag»; 1983: 948-956.

4. Akino H., Gobara M., Okada K. Bladder dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia: relevance of cystometry as a prognostic indicator of the outcome after prostatectomy. *Int. J. Urol.* 1996; 3(6): 441-447.

5. Ameda K., Nantani M., Taniguchi K. et al. Preoperative cystometric analysis of benign prostatic hyperplasia – special reference to the natural history and postoperative outcomes. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1993; 84 (2): 322-329.

6. Ameda K., Nantani M., Taniguchi K. et al. Preoperative cystometric analysis of benign prostatic hyperplasia – special reference to the natural history and postoperative outcomes. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1993; 84(2): 322-329.

7. Andersen J.T. Prostatism: III. Detrusor hyperreflexia and residual urine. Clinical and urodynamic aspects and the influence of surgery on the prostate. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1982; 16: 25-30.

8. Bross S., Braun P.M., Michel M.S. et al. Bladder wall tension with physiological bladder emptying in patients with detrusor hyperactivity and infravesical obstruction. *Aktuelle Urol.* 2003; 34 (1): 43-47.

9. Chai T.C., Gemalmaz H., Andersson K.E. et al. Persistently increased voiding frequency despite relief

of bladder outlet obstruction. *J. Urol.* 1999; 161 (5): 1689-1693.

10. Gucci A. The development of detrusor instability in prostatic obstruction in relation to sequential changes in voiding dynamics. *J. Urol.* 1994; 15 (5): 1342-1344.

11. Gucci A., Achilli M.P., Ravasi S., Arrigoni N. Detrusor instability as an energy-saving device in prostatic obstruction. *J. Urol.* 1997; 157 (3): 866-870.

12. Knutson T., Edlund C., Fall M., Dahlstrand C. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction – an everyday urological dilemma. *Neurourol. Urodyn.* 2001; 20(3): 237-247.

13. Kwak T.I., Lee J.G. Inhibitory effects of propiverin, atropine and oxybutinin on bladder instability in rats with infravesical outlet obstruction. *Brit. J. Urol.* 1998; 82 (2): 272-277.

14. Machino R., Kakizaki H., Ameda K. et al. Detrusor instability with equivocal obstruction: a predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol. Urodyn.* 2002; 21 (5): 444-449.

15. Nordling J., Nielsen K. BPH treatment: urodynamic preoperative assessment and evaluation. *Arch. Esp. Urol.* 1994; 47 (9): 838-846.

16. Porru D., Jallous H., Cavalli V. et al. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH. *Eur. Urol.* 2002; 41(3): 246-249.

SUMMARY

INTERRELATION OF HYPERACTIVITY OF BLADDER AND INFRAVESICAL OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Bablumyan A.

Clinic of Urology, Republic Medical Center "Armenia", Yerevan

The analysis of the data presented in the review convincingly shows the correlation between infravesical obstruction (IVO), caused by pressing of urethra by enlarged prostate, and the development of detrusor hyperactivity. The clinical importance of correlation between IVO and hyperactivity of the detrusor is convincingly illustrated by different results of effectiveness of surgical treatment of patients with benign prostate hyperplasia (BPH) with and without hyperactivity of bladder. In

patients with BPH and hyperactivity of bladder the probability of irritative symptoms is high. This data proves the necessity of the further study of the pathogenesis of development of bladder hyperactivity in patients with BPH, and the importance of a preoperative estimation of functional frustration of the bladder.

Key words: benign prostate hyperplasia, hyperactive bladder, infravesical obstruction.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРАКТИВНОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Баблუმян А.Ю.

Республиканский медицинский центр “Армения”, клиника урологии, Ереван, Армения

Анализ данных, представленных в обзоре литературы, убедительно демонстрирует связь инфравезикальной обструкции (ИВО), вызванной сдавлением уретры увеличенной предстательной железой, с развитием гиперактивности детрузора. Клиническую значимость указанной взаимосвязи иллюстрирует различная эффективность хирургического лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) при

наличии гиперактивности мочевого пузыря и без нее. В первом случае высока вероятность сохранения ирритативной симптоматики, несмотря на ликвидацию ИВО. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патогенеза развития гиперактивности мочевого пузыря у больных ДГПЖ, а также о значимости предоперационной оценки выраженности функциональных расстройств мочевого пузыря.

რეზიუმე

საშარდე ბუშტის ჰიპერაქტიურობისა და ინფრავეზიკულური ობსტრუქციის ურთიერთკავშირი წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მქონე ავადმყოფთა შორის

ა. ბაბლუმიანი

რესპუბლიკური სამედიცინო ცენტრი “არმენია”, უროლოგიის კლინიკა, ერევანი, სომხეთი

სტატიაში წარმოდგენილია ლიტერატურის მიმოხილვა, რომელიც დამაჯერებლად მეტყველებს გადიდებული წინამდებარე ჯირკვლის შარდსადენზე ზეწოლის შედეგად გამოწვეული ინფრავეზიკულური ობსტრუქციისა (ივო) და დეტრუზორის ჰიპერაქტიურობის განვითარების ურთიერთკავშირზე. ივო-სა და დეტრუზორის ურთი-ერთკავშირის კლინიკურ მნიშვნელობას ადასტურებს წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით (წჰკპ) დასნეულებული პაციენტთა ქირურგიული მკურნალობის განსხვავებული

ეფექტურობა – საშარდე ბუშტის ჰიპერაქტიურობის არსებობისას და მის გარეშე. პირველ შემთხვევაში, მიუხედავად ივო-ს ლიკვიდირებისა, ირიტაციული სიმპტომატიკის შენარჩუნების ალბათობა მაღალია. ეს მონაცემები კი ცხადყოფენ საშარდე ბუშტის ჰიპერაქტიურობის განვითარების პათოგენეზის შემდგომი შესწავლის აუცილებლობას წჰკპ-ით დასნეულებული პაციენტთა შორის და საშარდე ბუშტის ფუნქციური დარღვევების განსაზღვრის მნიშვნელობას ოპერაციისწინა პერიოდში.

HIGH SEROPREVALENCE OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS IN NEWLY DIAGNOSED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PATIENTS IN GEORGIA

Chkhartishvili¹ N., Dvali¹ N., Khechiashvili¹ G., Sharvadze^{1,2} L., Tsertsvadze^{1,2} T.

¹Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center;

²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Tbilisi, Georgia

Due to the shared routes of transmission, co-infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and other sexually transmitted infections (STIs) is common. Body of evidence indicates bidirectional interactions between HIV and other STIs by which each may alter the transmission or clinical course of the other. Pivotal work by Flemming and Wasserheit [7] showed substantially increased risk of HIV transmission and acquisition in the presence of ulcerative STIs (such as syphilis, genital herpes). Evidence continues to support the concept that non-ulcerative, inflammatory STIs, including Chlamydia, increase the susceptibility to HIV through disrupting genital epithelia, recruiting HIV target cells to the genital tract, or by generating a proinflammatory local immune milieu [9,11] Chlamydia, an STI caused by the bacterium *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), [10] is one of the most common STIs worldwide [3,6]. Known as a “silent” disease, because the majority of infected people have no symptoms, Chlamydia can progress to serious reproductive and other health problems if left untreated [10]. Risk of co-infection and complications of *C. trachomatis* in HIV patients is even greater compared to monoinfected patients.

As of November 2010, cumulative 2624 cases of HIV infection had been reported in Georgia. Men constitute majority (74%). Injection drug use (IDU) is the major mode of transmission accounting to nearly 58% of all reported cases. It should be noted that the proportion of HIV cases attributed to IDU has decreased from 71% in 2001 to 58% in 2010. At the same, the proportion heterosexually acquired HIV infections increased from 22% to 35%, largely due to the HIV positive IDUs transmitting the virus to their sexual partners. However, more thorough analysis, including phylogenetic analysis, [4] indicates that the HIV epidemic in Georgia remains concentrated around IDUs with high potential of spreading from this core group [5]. Given the high rates of *C. trachomatis* in the country [14] we hypothesized that the rate of co-infection with HIV is high. The objective of this study was to

explore the extent of the problem of co-infection with *C. trachomatis* in HIV patients in Georgia.

Materials and methods. The study was conducted at the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center (IDACIRC), which is country’s referral institution for HIV diagnosis, treatment and care. Study included 234 consecutive patients diagnosed with HIV from September 2008 through May 2009. Data on study subjects were extracted from case investigation records. Case investigation is an essential part of initial exam of all HIV positive persons, which collects information on patient’s socio-demographic characteristics, risk behaviour, and past medical encounters (including history of STIs, other diseases and history of invasive medical manipulations).

Data on Chlamydia testing was obtained from laboratory records at the IDACIRC. All patients with confirmed HIV diagnosis are routinely screened for STIs, including *C. trachomatis*, at the entry into clinical care. Serum IgG antibodies to *C. trachomatis* were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay technique using commercially available kit ImmunoLISA *Chlamydia trachomatis* IgG ELISA assay (Orgenics Ltd, Yavne, Israel). Test was performed according to manufacturer’s instructions. The reproducibility of the test and correlation of results between ImmunoLISA and other FDA approved kits are high as reported by manufacturer.

Statistical analyses were performed using SAS 9.1.3 software. Modified Poisson regression model with robust variance estimates was constructed to identify predictors of chlamydial infection. All statistical analyses were conducted at significance level of 0.05. The study was approved by the institutional review board of the IDACIRC.

Results and their discussion. Overall 234 patients were included in analysis. Of them, 162 (69.23%)

were male, majority were married 143 (61.11%), only quarter had university degree and majority were unemployed. Up to 70% (163) of patients resided in urban areas and 27 (11.54%) were internally displaced from occupied territories of Georgia. With regard to risk behaviour, up to 44% (102) of patients had more than one lifetime sexual partner, including

40% of men reporting unprotected sex with multiple partners. One fifth of patients reported history of STI. The most commonly reported STI was gonorrhoea (57.45%), only one patient reported chlamydial infection. Nearly 55% of study sample had a history of IDU. Study population characteristics are summarized in table 1.

Table 1. Study population characteristics

Characteristic	n=234
Age, mean (SD)	37.14 (7.91)
Male gender, n (%)	162 (69.23%)
Married, n (%)	143 (61.11%)
Lower educational level, n (%)	175 (74.79%)
Unemployment, n (%)	48 (79.49%)
Urban residence, n (%)	163 (69.66%)
Internally displaced, n (%)	27 (11.54%)
Multiple lifetime sexual partners	102 (43.59%)
History of sexually transmitted infection, n (%)	47 (20.09%)
History of injection drug use, n (%)	128 (54.70%)
Positive <i>C. trachomatis</i> test, n (%)	56 (23.93%)

SD = standard deviation

The seroprevalence of *C. trachomatis* in our study was 56 (23.93%) (95% Confidence Interval [CI]: 18.61%-29.92%). Risk factors for positive *C. trachomatis* test result were examined first in univariate analysis, followed by multivariate regression modeling. In univariate analysis self-reported history of STI (Prevalence ratio [PR] 1.84, 95% CI: 1.16-2.91) and female gender (PR 1.69, 95% CI: 1.08-2.65) were strongly associated with chlamydial infection. Younger age (PR 1.57, 95% CI: 1.00-2.48) and not being in legal marriage (PR 1.57, 95% CI: 1.00-2.47) showed mar-

56 (23.93%) (95% Confidence Interval [CI]: 18.61%-29.92%). Risk factors for positive *C. trachomatis* test result were examined first in univariate analysis, followed by multivariate regression modeling. In univariate analysis only history of STI and female gender remained strongly associated with the *C. trachomatis* infection, with patients reporting prior STI being almost twice as likely to have chlamydial infection (PR 1.94, 95% CI: 1.22-3.07). There was increased risk associated with younger age and not being in legal marriage with borderline significance (table 2).

Table 2. Risk factors for positive *C. trachomatis* test

Characteristic	Prevalence Ratio (95% Confidence interval)	
	Univariate	Multivariate
Age <35	1.57 (1.00-2.48)	1.50 (0.95-2.36)
Female gender	1.69 (1.08-2.65)	1.79 (1.11-2.87)
Not married	1.57 (1.00-2.47)	1.53 (0.97-2.39)
Lower educational level	0.77 (0.48-1.26)	NS
Unemployment	0.79 (0.48-1.29)	NS
Urban residence	0.92 (0.57-1.49)	NS
Internally displaced	0.43 (0.15-1.29)	NS
Multiple lifetime sexual partners	1.27 (0.81-2.01)	NS
History of sexually transmitted infection	1.84 (1.16-2.91)	1.94 (1.22-3.07)
Injection drug use	0.83 (0.52-1.31)	NS

NS = Not significant

In our study we found high prevalence of *C. trachomatis*. The infection is highly common in HIV-infected individuals in other parts of the world as well

[1,12,13]. The high prevalence of the infection found in our study justifies standard of HIV/AIDS treatment and care in Georgia, which in addition to monitoring

of immune and virologic statuses also implies routine screening for STIs. This approach is in line with recent international recommendations, which urge HIV care providers to include regular STI-related risk assessment and screening in the ongoing care of HIV patients [2]. Timely identification of STIs in general and Chlamydia in particular, has important clinical implications in order to avoid serious complications, especially in women. Recent evidence indicates that *C. trachomatis* increases risk of cervical malignancy [15]. Notably, the prevalence of the infection in our study was higher in women compared to men (33.33% vs. 19.75%, $p=0.02$). Also, women were more likely to be younger compared to men (33 year vs. 38 years, $p<0.0001$), which is well known risk factor for *C. trachomatis* [3,6].

Findings of our study have also important public health implications. Chlamydial infection along with other STIs might be contributing factor for increasing trend of heterosexually acquired infections. The high prevalence *C. trachomatis* infection in our study underlines the importance of implementing routine HIV testing and counseling among STI clinic attendees. Early identification of either HIV or other STIs is an essential to prevent the spread of these infections. In addition to expanding screening programs, education of general population and especially of young women on STI and HIV prevention should be practiced to avoid spread of the HIV from IDUs to wider groups of populations.

Study limitations should also be mentioned. The prevalence of *C. trachomatis* seen in our study cannot be generalized to the entire population of people living with HIV in Georgia as we only included consecutive patients diagnosed with HIV over the short period of time. However, we enrolled 85% of HIV patients diagnosed within the same timeframe.

In conclusion, co-infection with HIV and other STIs is important public health problem in Georgia. While much attention has been paid to synergy between HIV and genital ulcerative diseases, especially herpes simplex virus type 2, [8] the future research is warranted to better describe the role inflammatory STIs, such as *C. trachomatis* infection, in the spread of HIV.

REFERENCES

1. Annan N.T., Sullivan A.K., Nori A. et al. Rectal chlamydia - reservoir of undiagnosed infection in

men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2009; 85:176-179.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for incorporating human immunodeficiency virus (HIV) prevention into the medical care of persons living with HIV. *Clin Infect Dis* 2004; 38:104-21.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2009. U.S. Department of Health and Human Services: 2010.

4. Chkhartishvili N., Dvali N., Abutidze A. et al. Molecular epidemiology of HIV-1 transmission in heterosexual pairs. 12th European AIDS Conference/EACS, Cologne, Germany 2009; Abstract PE17.2/1.

5. Chkhartishvili N., McNutt L.A., Smith P.F. et al. Characteristics of HIV-infected women in Georgia and factors associated with HCV co-infection, 1989-2006. *AIDS* 2008. XVII International AIDS Conference, Mexico City, Mexico: 2006: Abstract CDC0114.

6. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. European Centre for Disease Prevention and Control: 2010.

7. Fleming D.T., Wasserheit J.N. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999; 75:3-17.

8. Freeman E.E., Weiss H.A., Glynn J.R. et al. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006; 20:73-83.

9. Haaland R.E., Hawkins P.A., Salazar-Gonzalez J. et al. Inflammatory genital infections mitigate a severe genetic bottleneck in heterosexual transmission of subtype A and C HIV-1. *PLoS Pathog* 2009; 5:e1000274.

10. Holmes K.K. Sexually transmitted diseases, 4th ed. McGraw-Hill Medical. New York: 2008.

11. Kaul R., Pettengell C., Sheth P.M. et al. The genital tract immune milieu: an important determinant of HIV susceptibility and secondary transmission. *J Reprod Immunol* 2008; 77:32-40.

12. Lee H.-C., Ko N.-Y., Lee N.-Y. et al. Trends in sexually transmitted diseases and risky behaviors among HIV-infected patients at an outpatient clinic in Southern Taiwan. *Sex Transm Dis* 2010; 37:86-93.

13. Mhlongo S., Magooa P., Müller E.E. et al. Etiology and STI/HIV coinfections among patients with urethral and vaginal discharge syndromes in South Africa. *Sex Transm Dis* 2010; 37:566-570.

14. National Center for Diseases Control and Public

Health. Health protection, Georgia 2009. Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia: 2010. 15. Safaeian M., Quint K., Schiffman M. et al. Chlamydia trachomatis and risk of prevalent and incident cervical premalignancy in a population-based cohort. J Natl Cancer Inst. (In press).

SUMMARY

HIGH SEROPREVALENCE OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS IN NEWLY DIAGNOSED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PATIENTS IN GEORGIA

Chkhartishvili¹ N., Dvali¹ N., Khechiashvili¹ G., Sharvadze^{1,2} L., Tsertsvadze^{1,2} T.

¹Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Tbilisi, Georgia

Due to the shared routes of transmission, co-infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and other sexually transmitted infections (STIs) is common. There is strong evidence of bidirectional interactions between HIV and ulcerative STIs. Recent studies have also shown importance of non-ulcerative inflammatory STIs in the acquisition of HIV. The incidence of HIV and Chlamydia in Georgia has risen every year. We explored the extent of the problem of co-infection with *C. trachomatis* in HIV patients in the country. Study included 234 consecutive patients diagnosed with HIV from September 2008 through May 2009. Of them, approximately two-thirds were male 162 (69.23%), up to 44% (102) of patients had more than one lifetime sexual partner and one fifth of patients reported prior history of STIs. The seroprevalence of *C. trachomatis* in our study was 23.93% (95% CI: 18.61%-29.92%). In multivariate analysis the strongest predictors of *C. trachomatis* infection were history of STI (PR 1.94, 95% CI: 1.22-3.07) and female gender (PR 1.79, 95% CI: 1.11-2.87), while younger age and not being in marriage showed borderline significance. Findings of our study have important public health and clinical implications. Data suggest that STIs may play important role in increasing heterosexual transmission of HIV in Georgia. Efforts should be made to expand HIV screening programs. Further research is needed to better understand the role of inflammatory STIs in spreading HIV.

Key words: HIV, Chlamydia trachomatis, sexually transmitted infections.

РЕЗЮМЕ

ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СХЛАМЫДИЯ ТРАХОМАТИС СРЕДИ ВНОВЬ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА В ГРУЗИИ

Чхартишвили¹ Н.И., Двали¹ Н.О., Хечиашвили¹ Г.Дж., Шарвадзе^{1,2} Л.Г., Церцвадзе^{1,2} Т.Н.

¹Центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии; ²Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, факультет медицины, Тбилиси, Грузия

Общие пути передачи ко-инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и других, передаваемых половым путем инфекций (ИППП), определяют их частоту. Неопровержимые факты указывают на взаимодействие ВИЧ и язвенных ИППП. Исследования показали также значимость неязвенных воспалительных ИППП в передаче ВИЧ. В Грузии частота новых случаев ВИЧ и хламидийной инфекции ежегодно нарастает. Авторы статьи анализируют случаи ко-инфекции *C. trachomatis* среди ВИЧ инфицированных Грузии: обследовано 234 больных ВИЧ, выявленных с сентября 2008 г. по май 2009 г. - мужчин 162 (69.23%); 102 больных в течение жизни имели более одного сексуального партнера, одна пятая в анамнезе - ИППП. Серопревалентность *C. trachomatis* в исследованиях составила 23.93% (95% CI: 18.61%-29.92%). В многофакторном анализе наиболее сильными предикторами *C. trachomatis* инфекции явились перенесенная в прошлом ИППП (PR 1.94, 95% CI: 1.22-3.07) и женский пол (PR 1.79, 95% CI: 1.11-2.87); факторы - молодой возраст и внебрачность оказались на уровне пограничной достоверности. Авторы указывают на возможную роль ИППП в росте показателей гетеросексуальной передачи ВИЧ в Грузии и отмечают необходимость расширения программ по тестированию на ВИЧ. Полученные результаты важны как с клинической, так и с точки зрения общественного здравоохранения, что требует дальнейших исследований для более отчетливого выявления роли ИППП в распространении ВИЧ.

რეზიუმე

Chlamydia trachomatis-ის მაღალი პრევალენტობა ახლად დიაგნოსტირებულ აივ პაციენტებში საქართველოში

ნ. ჩხარტიშვილი¹, ნ. დვალი¹, გ. ხენიაშვილი¹, ლ. შარვაძე^{1,2}, თ. ცერცვაძე^{1,2}

¹ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; ²ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო

გადაცემის საერთო გზების არსებობის გამო ადამიანის იმუნდეფიციტის ვირუსით (აივ) და სხვა სქესობრივი გზით გადადები ინფექციების (სგვი) კო-ინფექცია საკმაოდ გავრცელებულია. აივ-სა და წყლულოვან სგვი-ს შორის ორმხრივი ურთიერთქმედების შესახებ მყარი მტკიცებულებები არსებობს. უახლესმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ არაწყლულოვანი ანთებითი სგვი ასევე მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ აივ-ის გადაცემაში. აივ და ქლამიდიის ინციდენტობა საქართველოში ყოველწლიურად იზრდება. ავტორთა მიერ შესწავლილია *C. trachomatis* სისშირე აივ

კო-ინფექციის ახლად გამოვლენილ პაციენტთა შორის. გამოკვლეულია 234 პაციენტი, რომელთაც აივ დიაგნოზი დაესვათ 2008 წ. სექტემბრიდან 2009 წ. მაისის ჩათვლით: მამაკაცი - 162 (69.23%), 102 (44%) პაციენტს ცხოვრების მანძილზე ჰყოლია ერთზე მეტი სქესობრივი პარტნიორი. პაციენტთა დაახლოებით ერთმა მეხუთედმა აღნიშნა წარსულში გადატანილი სგვი. *C. trachomatis* სეროპრევალენტობამ შეადგინა 23.93% (95% CI: 18.61%-29.92%). მულტივარია-ციულ ანალიზში *C. trachomatis* ინფექციის ყველაზე ძლიერი პრედიქტორები აღმოჩნდნენ - წარსულში გადატანილი სგვი (PR 1.94, 95% CI: 1.22-3.07) და მდედრობითი სქესი (PR 1.79, 95% CI: 1.11-2.87); ისეთი ფაქტორები, როგორცაა ახალგაზრდა ასაკი და ქორწინებაში არყოფნა სარწმუნოების ზღვრზე აღმოჩნდნენ. კვლევის შედეგები მნიშვნელოვანია როგორც კლინიკური, ისე საზოგადოებრივი ჯანდაცვის თვალსაზრისით. ავტორთა აზრით, სგვი შესაძლოა მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ საქართველოში აივ ჰეტეროსექსუალური გზით გადაცემის მანქნებლის ზრდაში, რის გამოც ძალისხმევა მიმართული უნდა იყოს აივ სკრინინგული პროგრამების გაფართოების მიმართულებით აივ გავრცელებაში ანთებითი სგვი-ს როლის დაზუსტების მიზნით.

HLA-B*5701 GENETIC SCREENING PRIOR TO ABACAVIR PRESCRIPTION IN GEORGIA

Dvali¹ N., Chkhartishvili¹ N., Sharvadze^{1,2} L., Karchava¹ M., Tsertsvadze^{1,2} T.

¹Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center;

²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Tbilisi, Georgia

The Advent of highly active antiretroviral therapy in the mid 1990s fundamentally altered the natural history of HIV infection in industrialized countries, resulting in dramatic reduction in AIDS-related morbidity and mortality [13]. However, for many years access to HAART in low and middle income countries was limited, primarily due to the price of

antiretroviral drugs that made them beyond the reach of most patients.

The HIV epidemic in Georgia started in 1989 and currently shows stable trend of growth. As of December 1, 2010 a cumulative 2,646 HIV cases had been reported. Among them 1,411 persons

developed AIDS and 564 died. The estimated HIV prevalence in Georgia is less than 0.1%. Antiretroviral drugs have been available in the country since 1990s, but the access was limited only to those able to afford them. Since 2004, through support from the Global Fund, Georgia remains the only country among the newly independent states (NIS) of Eastern Europe to achieve and maintain universal access to antiretroviral therapy (ART). This major achievement has been acknowledged in the joint WHI/UNAIDS/UNICEF report on universal access [16]. At present 784 patients are on ART, including 32 children under 15.

The National ART Program is coordinated by the Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center (IDACIRC). Provision of ART is governed by the National HIV/AIDS Treatment and Care Guidelines. The recommended initial ART regimen in Georgia consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). A ritonavir (r) boosted protease inhibitor (PI) is recommended in cases when an NNRTI cannot be prescribed. Currently tenofovir (TDF) + emtricitabine (FTC), zidvudine (AZT) or abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) are used for the NRTI component of initial regimen.

Abacavir is a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor available for once daily use in combination with other antiretroviral agents, which has shown efficacy, few drug interactions, and a favorable long-term toxicity profile. The most important adverse effect of abacavir is a hypersensitivity reaction affecting approximately 2 to 8% of patients during the first 6 weeks of treatment [8,17]. Symptoms of a hypersensitivity reaction to abacavir include combinations of fever, rash, constitutional symptoms, gastrointestinal tract symptoms, and respiratory symptoms that become more severe with continued dosing. Immediate and permanent discontinuation of abacavir is needed. Discontinuation results in a rapid reversal of symptoms. Subsequent treatment with abacavir is contraindicated, since it can result in a more severe, rapid, and potentially life-threatening reaction [3]. Symptoms of the hypersensitivity reaction to abacavir are not specific and can be difficult to differentiate from concomitant infection, reaction to other drugs, or inflammatory disease. In 2002, an association between a diag-

nosis of hypersensitivity reaction to abacavir and carriage of the major histocompatibility complex class I allele HLA-B*5701 was reported by two research groups [2,7] and was confirmed by several independent studies [4,9,11].

Currently around 230 patients are receiving Abacavir containing regimens. The carriage rate of HLA-B*5701 has not been studied in Georgia before 2009. Objective of current study was to determine HLA-B*5701 prevalence in HIV-infected patients in Georgia.

Material and methods. One hundred and sixty HIV-1 positive patients attending IDACIRC in 2009 within the national treatment and care program were recruited for the study after signing informed consent form. None of the patients had previously been treated with abacavir. Prior to abacavir prescription 5 mL of blood samples were collected from each patient in EDTA vacutainers. Genomic DNA was extracted from EDTA blood samples using QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) according to manufacturer's instructions. Testing for HLA-B*5701 was performed using *AllSet*⁺™ Gold SSP HLA-B17 High Resolution kit (Invitrogen, Life Technologies). As almost all DNA-based tissue typing technologies this kit utilizes the PCR technique to amplify the HLA locus to be investigated. The SSP method is a PCR based technique, which uses Sequence Specific Primers (SSP), for DNA based tissue typing. The assignment of alleles merely consists of determining whether amplification has occurred or not, i.e. visualization and detection of the amplification by agarose gel electrophoresis. PCR reaction and detection of PCR product was performed according to *AllSet*⁺™ Gold SSP HLA-B17 High Resolution kit package insert.

Statistical analyses were performed using SAS 9.1.

Results and their discussion. Of 160 patients recruited 108 were male (67.5%) and 52 (32.5%) - female. Median age of subjects was 32 years (IQR 27-36). All patients were of Caucasoid race. Nine patients tested HLA B*5701 positive – 5.6% (95% CI: 2.6-10.4%). Out of these nine patients 7 were males (male prevalence: 6.5%, [95% CI: 2.6-12.9%]) and 2 females (female prevalence: 3.8% [95% CI: 0.5-13.2%]). Table summarizes study population characteristics.

Table. Basic Characteristics of Study Population

Gender, n (%)	
Male	108 (67.5)
Female	52 (32.5)
Age, median years (IQR)	32 (27-36)
Transmission mode, n (%)	
Injection drug use	82 (51.2)
Heterosexual contact	68 (42.5)
Male-to-male sex	3 (1.9)
Not identified	7 (4.4)
CD4 count, median cells/mm ³ , (IQR)	180 (100-256)
Viral load, median log ₁₀ copies/mL (IQR)	5.5 (4.7-5.8)
HLA-B*5701 positive, n (%)	9 (5.6)

The first prospective study of HLA-B*5701 prevalence in Georgia show similar results to those of other studies. Previous studies have shown that the frequency of the HLA-B*5701 allele varies across racial groups [17] and is most prevalent in white populations [14]. Study from UK showed the prevalence of HLA-B*5701 7.93% (CI 5.80% to 10.06%) among white subjects [10]. The study from Spain also showed that HLA-B*5701 was most prevalent in Caucasian population (6.5%) [1].

Implementation of HLA-B*5701 genetic screening in routine clinical practice in Georgia is an important achievement considering that the abacavir is the second most commonly prescribed NRTI used in combination with lamivudine. The effectiveness of the pharmacogenetic screening for abacavir hypersensitivity has been very well documented. Studies in industrialized countries demonstrated that prospective screening for HLA-B*5701 can significantly reduce the rate of hypersensitivity reactions (HSR). Reports showed more than twofold decrease in the incidence of HSR [8,12,17].

Besides the clinical effectiveness economic evaluation also showed efficiency and cost savings associated with routine use of HLA-B*5701, leading to implementation of the test in developed nations [5,6,15].

As far as cost of abacavir-based therapy is lower than tenofovir-based therapy, abacavir still remains one of the key drugs of antiretroviral regimens in Georgia and other resource limited countries. Therefore, prospective HLA-B*5701 screening should be implemented in all settings where abacavir is widely used to guide selection of ART regimens and to reduce

the risk of potentially life threatening hypersensitivity reaction.

REFERENCES

1. Arrizabalaga J., Rodriguez-Alcantara F., Castaner J.L. et al. Prevalence of HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Spain (results of the EPI Study). *HIV Clin Trials* 2009; 10:48-51.
2. Hetherington S., Hughes A.R., Mosteller M. et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359:1121-2.
3. Hetherington S., McGuirk S., Powell G. et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23:1603-14.
4. Hughes A.R., Mosteller M., Bansal A.T. et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004; 5:203-11.
5. Kauf T.L., Farkouh R.A., Earnshaw S.R. et al. Economic efficiency of genetic screening to inform the use of abacavir sulfate in the treatment of HIV. *Pharmacoeconomics* 2010; 28:1025-39.
6. Lalonde R.G., Thomas R., Rachlis A. et al. Successful implementation of a national HLA-B*5701 genetic testing service in Canada. *Tissue Antigens* 2010; 75:12-8.
7. Mallal S., Nolan D., Witt C. et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359:727-32.
8. Mallal S., Phillips E., Carosi G. et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-79.
9. Martin A.M., Nolan D., Gaudieri S. et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 01:4180-5.
10. Orkin C., Sadiq S.T., Rice L. et al. Prospective epidemiological study of the prevalence of human leukocyte antigen (HLA)-B*5701 in HIV-1-infected UK subjects. *HIV Med* 2010; 11:187-92.
11. Phillips E.J., Wong G.A., Kaul R. et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005; 19:979-81.
12. Rauch A., Nolan D., Martin A. et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian

HIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:99-102.

13. Sterne J.A., Hernan M.A., Ledergerber B. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:378-84.

14. Watson M.E., Patel L.G., Ha B. et al. A study of HIV provider attitudes toward HLA-B*5701 testing in the United States. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23:957-63.

15. Wolf E., Blankenburg M., Bogner J.R. et al. Cost impact of prospective HLA-B*5701-screening prior to abacavir/lamivudine fixed dose combination use in Germany. *Eur J Med Res* 2010; 15:145-51.

16. World Health Organization. Towards Universal Access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: Progress Report 2010. World Health Organization.

17. Young B., Squires K., Patel P. et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008; 22:1673-5.

SUMMARY

HLA-B*5701 GENETIC SCREENING PRIOR TO ABACAVIR PRESCRIPTION IN GEORGIA

Dvali¹ N., Chkhartishvili¹ N., Sharvadze^{1,2} L., Karchava¹ M., Tsertsvadze^{1,2} T.

¹*Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center*; ²*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Tbilisi, Georgia*

A hypersensitivity reaction to abacavir develops in approximately 2-8% of HIV patients receiving this drug and is strongly associated with presence of the human leukocyte antigen (HLA)-B*5701. Screening for HLA-B*5701 reduces the risk of developing an abacavir hypersensitivity reaction. The carriage rate of HLA-B*5701 has not been studied in Georgia before 2009. Objective of the study was to determine HLA-B*5701 prevalence in HIV-infected patients in Georgia. One hundred and sixty HIV positive patients attending Georgian Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center in 2009 were recruited for the study. None of the patients had previously been treated with abacavir. Blood samples were collected and screened for HLA-B*5701 prior to abacavir prescription. Of 160 patients recruited 9

tested HLA B*5701 positive – 5.6% (95% CI: 2.6-10.4%). Of these nine patients 7 were males (male prevalence: 6.5%, 95% CI: 2.6-12.9 %) and 2 females (female prevalence: 4.8%, 95% CI: 0.6-16.2%). The first prospective study of HLA-B*5701 prevalence in Georgia show similar results to the results of other studies. Abacavir still remains one of the key drugs of antiretroviral regimens in Georgia and other countries. Therefore, prospective HLA-B*5701 screening should be implemented in all settings where abacavir is widely used to guide selection of ART regimens and to reduce the risk of potentially life threatening hypersensitivity reaction.

Key words: HLA-B*5701, abacavir, antiretroviral therapy.

РЕЗЮМЕ

HLA-B*5701 ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ДО НАЗНАЧЕНИЯ АБАКАВИРА В ГРУЗИИ

Двали¹ Н.О., Чхартишвили¹ Н.И., Шарвадзе^{1,2} Л.Г., Карчава¹ М.К., Церцвадзе^{1,2} Т.Н.

¹*Центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии*; ²*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, факультет медицины, Тбилиси, Грузия*

Реакция повышенной чувствительности к абакавиру развивается приблизительно у 2-8% ВИЧ инфицированных, принимающих это лекарство, что обусловлено наличием лейкоцитарных антигенов человека (HLA)-B*5701. Скрининг на HLA-B*5701 снижает риск развития реакции повышенной чувствительности к абакавиру. Носительство HLA-B*5701 в Грузии до 2009 г. не изучалось. Целью исследования явилось определение распространенности HLA-B*5701 среди ВИЧ инфицированных в Грузии. Обследовано 160 ВИЧ позитивных лиц, посещавших Центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии в 2009 г. Ни один из них ранее не лечился абакавиром. Образцы крови исследованы на HLA-B*5701 до назначения абакавира. Из 160 обследованных у 9 тест на HLA-B*5701 оказался положительным – 5.6% (95% CI: 2.6-10.4%); из них мужчин - 7 (превалентность среди мужчин: 6.5%, 95% CI: 2.6-12.9 %), женщин - 2 (превалентность среди

женщин: 4.8%, 95% CI: 0.6-16.2%). Первое проспективное исследование распространенности HLA-B*5701 в Грузии выявило сходные с другими исследованиями результаты. Абакавир, по-прежнему, является одним из ключевых препаратов антиретровирусной терапии - как в Грузии, так и других странах. Поэтому, внедре-

ние проспективного скрининга на HLA-B*5701 при широком применении абакавира следует считать целесообразным с целью совершенствования выбора режима антиретровирусной терапии и снижения риска развития реакции повышенной чувствительности, потенциально опасной для жизни.

რეზიუმე

HLA-B*5701 გენეტიკური სკრინინგი აბაკავირის დანიშვნამდე საქართველოში

ბ. დავლი¹, ნ. ჩხარტიშვილი¹, ლ. შარვაძე^{1,2}, მ. ქარჩავა¹, თ. ცერცვაძე^{1,2}

¹ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; ²ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო

აბაკავირის მიმართ მომატებული მგრძობელობის რეაქცია უვითარდება ამ პრეპარატის მომხმარებელ ადამიანის იმუნდეფიციტის ვირუსით (აივ) ინფიცირებული პაციენტების 2-8%, რაც განპირობებულია ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (HLA)-B*5701 არსებობით. HLA-B*5701 სკრინინგი ამცირებს აბაკავირისადმი მომატებული მგრძობელობის განვითარების რისკს. HLA-B*5701 მატარებლობის მაჩვენებელი საქართველოში 2009 წლამდე არ შესწავლილა. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში აივ ინფიცირებულ პირებში HLA-B*5701 პრევალენტობის განსაზღვრა. კვლევაში ჩართული იყო 160 აივ პოზიტიური პაციენტი, რომლებმაც 2009 წლის განმავლობაში მიმართეს ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრს. არცერთ მათგანს წარსულში აბაკავირით არ უმკურნალია. შეგროვილი სისხლის ნიმუშები გამოკვლეულ

იქნა HLA-B*5701-ზე აბაკავირის დანიშვნამდე. კვლევაში ჩართული 160 პაციენტიდან 9-ს აღმოაჩნდა HLA-B*5701 დადებითი ტესტი - 5.6% (95% CI: 2.6-10.4%). მათგან 7 პაციენტი მამაკაცი იყო (პრევალენტობა მამაკაცებში: 6.5%, 95% CI: 2.6-12.9%), ქალი - 2 (პრევალენტობა ქალებში: 4.8%, 95% CI: 0.6-16.2%). საქართველოში HLA-B*5701 პრევალენტობის პირველი პროსპექტული კვლევის შედეგები სხვა ავტორთა მიერ მიღებული მონაცემების მსგავსი აღმოჩნდა. საქართველოში და სხვა ქვეყნებში აბაკავირი ანტირეტროვირუსული სამკურნალო რეჟიმების ერთ-ერთ საკვანძო შემადგენელი კომპონენტია. ავტორთა დასკვნით, პროსპექტული სკრინინგი HLA-B*5701-ზე უნდა დაინერგოს ყველგან, სადაც აბაკავირი ფართოდ გამოიყენება, ვინაიდან ეს ხელს შეუწყობს ანტირეტროვირუსული რეჟიმების შერჩევასა და სიცოცხლისათვის საშიში მომატებული მგრძობელობის განვითარების რისკის შემცირებას.

NEUROENDOCRINE FOUNDATION OF MATERNAL-CHILD ATTACHEMENT

Nemsadze K., Silagava M.

M. Guramishvili Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia

Attachment (bonding) between mother and child is the unique and complex type of relationship that ensures safety and nurturing of a child in the beginning and effective functioning and ability to establish relationships later on [24].

Over the centuries the attachment between a mother and her newborn infant has been considered a natural process. For the newborn, attachment to mother is a genetically determined life-saving instinct. As for the maternal behavior, it is known to be influenced by multiple factors that include mother's own upbringing, socioeconomic conditions, her cultural beliefs and background, her relationship with her father, as well as her experiences with present and past pregnancies [24]. Although deviations from normal maternal behaviour can not always be explained by the psycho-social factors stated above which emphasizes the importance and necessity of investigating involved biological mechanisms [14].

In animal models, the onset of maternal behavior towards offspring is not a spontaneous event but rather requires hormonal induction [14]. Studies conducted in this regard were first initiated by Joe Rosenblatt and Herold Siegel (University of Rutgers). Series of their studies demonstrated that decline in progesterone level with increasing estradiol concentration in the background is crucial for the onset of maternal behavior in rats. Artificial decrease of progesterone through hysterectomy reduces the latency for the onset of maternal behavior. On the other hand ovariectomy that results in decreased production of estradiol increases the latency. Thus the above mentioned studies demonstrated that changes in estradiol and progesterone levels contribute to brain sensitization and prepare appropriate regions for the action of the factor that is responsible for the rapid onset of maternal behavior. However they fail to explain the mechanism of rapid onset of maternal behavior [21,22].

The first reports of oxytocin-induction of maternal behavior were from Cort Pedersen (University of

North Carolina). These initial reports were subsequently replicated and extended by Susan Farbach (Rockefeller University). In the experiments intracerebroventricular injection of oxytocin substantially reduced the time for maternal behavior onset. The effect of oxytocin was also seen in estradiol-primed virgin rats [19,20,4].

A unique effect of oxytocin was put under dept by another group of researchers. Their study demonstrated that oxytocin effect on maternal behavior depends on olfaction and is expressed only in cases when olfaction is artificially blocked [26]. Some authors explain the difference of the results by diversity of experimental conditions [15]. The impact of experimental conditions on the research results in oxytocin studies was also demonstrated by Susan Fahrbah when she discovered that putting rats outside their cages causes stress response that intereferes with the oxytocin action on maternal behavior [5].

Oxytocin role was further supported by the experiments where antibodies or antagonists to oxytocin receptors were used to block the action of this hormone in CNS. Consequent reduction of maternal behavior in postpartum rats was demonstrated [6]. Further studies have also revealed the importance of oxytocin in vertical transmtion of maternal behavior from mother to daughter rat. The female offspring of the rats with blocked oxytocin receptors were found to be less maternal and more aggressive towards their pups [2].

However studies performed in mice showed no evidence for the crucial importance of oxytocin in maternity induction. The only change that was found in oxytocin knock out mice was lack of milk ejection. Maternal behavior was found to be intact [9]. Later McCarthy states that laboratory mice that were used in the aforementioned study are genetically maternal. House mice that were used in her study demonstrated reduced infanticide after oxytocin injection [16].

Prolactin was also demonstrated to be important in

induction of maternal behavior though it was initially dismissed as significant [21]. Prolactin was profoundly investigated by Robert Bridges. His studies revealed the positive effect of its intracerebral injection on the onset of maternal behavior in steroid treated female rats [3]. It was also demonstrated that prolactin carries out its action through endogenous ligands - placental lactogens produced by the developing fetus. There are two rat placental lactogens, I and II that are both equally effective at significantly reducing the latency for expression of various components of maternal behavior, including both retrieval and crouching. An important difference between the actions of oxytocin and prolactin (or placental lactogen's acting at the prolactin receptor) is that the latter requires at least 5 days of continuous exposure, where a single infusion of oxytocin is effective [12].

In order for the hormones to provide behavior modification, action should be performed on specific regions in the CNS. Immediate early genes and fos- family proteins produced during neuron activation were used as a marker to detect the responsible regions. Preoptic area of hypothalamus was found to be activated in rats expressing complete maternal behavior [18]. It was also suggested that specific expression of immediate early genes in the neural circuitry regulating maternal behavior is not only a good marker, but is causally involved in the expression of this behavior as well. This opens up new avenues of research into the molecular basis of maternal behavior and will no doubt spur novel and exciting research into understanding this complex response [14].

Several groups of researchers have also studied the importance of epinephrine and neopinephrine as well as serotonin in the induction of maternity in experimental animals. These studies suggest possible contribution of these substances although controversy in the results interferes with making definitive conclusions [1,25].

Another important topic is the mechanism of maintenance of maternal behavior. When researchers started their work in this direction they encountered with the phenomenon of „sensitization“: nulliparous rats developed maternal behavior when they were let contact non-related pups every day [21]. The hormonal and neural basis of the induction of the behavior via “sensitization” has long been

a topic of investigation. According to Numan the same neural circuitry appears to be activated in females induced to be maternal by sensitization as those induced hormonally [18].

Preliminary studies suggest that hormones are also involved in induction of maternal behavior in primate and human beings. These studies demonstrated that level of oxytocin appears to be highest during first hours after parturition [17] and is stimulated by a newborn suckling activities and newborn touching the breast [13]. Oxytocin release in response to breastfeeding was seen to be reduced in women subjected to intrapartum oxytocin administration and epidural analgesia, thus exogenous oxytocin interferes with endogenous oxytocin release [10]. Although when mood changes were assessed lower rates of anxiety and aggression and higher rates of social behavior was demonstrated in mothers in oxytocin infusion group compared to the group with epidural anesthesia alone [11].

Controversial results have been published concerning the importance of cortisol. A study conducted in primates demonstrated that increased levels of cortisol had a negative impact on maternal behavior. These mothers were less caring and more aggressive towards their offspring [23]. Studies conducted in humans demonstrated the same results [7] although controversial data were also reported by another group of researcher stating that mothers having higher level of cortisol are more alert towards smell and sounds produced by a child thus tend to be more caring and maternal [8].

As it is seen in the literature review being an important topic of all times and especially of nowadays maternal-child attachment has recently become a subject to extensive investigations. The number of conducted studies is large though limited to animal models, controversial and insufficient to describe the biological foundation of maternal behavior in human. Thus great deal of investigations should be done to study the biological foundation of maternal behavior induction and maintenance, mechanisms of hormonal action and correlation between the biological and non-biological, namely psychosocial factors. New discoveries in this field will greatly contribute to child global development as it provides clues to the improvement of maternal-child attachment.

REFERENCES

1. Alenina N, Kikic D, Bader M. Lack of "Happiness Hormone" Serotonin in the Brain Causes Impaired Maternal Behavior in Mice. *PNAS*, 2009; 106 (25): 10332-10337.
2. Amico J. Conditional oxytocin receptor knockout mice: targeting the forebrain to understand behavior. *Endocrinology* 2008; 149(7): 3254-3255.
3. Bridges R. et al. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated nulliparous female rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990; 87: 8003-8007.
4. Fahrbah S.E. et al. Oxytocin-induction of short-latency maternal behavior in nulliparous, estrogen primed female rats. *Hormones and Behavior* 1984; 18: 267-286.
5. Fahrbach S.E, Morrell J.I, Pfaff D.W. Effect of varying the duration of pre-test cage habituation on oxytocin induction of short-latency maternal behavior. *Physiology & Behavior*. 1986; 37(1): 135-139.
6. Fahrbach S.E., Morrell J.I., Pfaff D.W. Possible role for endogenous oxytocin in estrogen-facilitated maternal behavior in rats. *Neuroendocrinology* 1985; 40:526-532.
7. Feldman R., Weller A., Zagoory-Sharon O., Levin A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation. *Psychol Sci.* 2007; 18(11): 965-70.
8. Fleming A.S., Steiner M., Corter C. Cortisol, hedonics and maternal responsiveness in human mothers. *Hormones and Behavior* 1997; 32(2): 85-98.
9. Insel T.R., Gingrich B.S., Young L.J. Oxytocin: who needs it? *Progress in Brain Research*. 2001; 133: 59-66.
10. Jonas W., Johansson L.M., Nissen E., Ejdeback M, Ransjo-Arvidson A.B., Uvnas-Moberg K. Effects of intrapartum oxytocin administration and epidural analgesia on the concentration of plasma oxytocin and prolactin in response to suckling during the second day postpartum. *Breastfeeding Medicine*. 2009; 4 (2); 71-82.
11. Jonas W., Nissen E., Ransjo-Arvidson, Matthiesen A.S., Uvnas-Moberg K. Influence of oxytocin or epidural analgesia on personality profile in breastfeeding women: a comparative study. *Archives of Women's Menstrual Health* 2008; 11(5-6): 335-45.
12. Mann P.E., Bridges R.S. Lactogenic hormone regulation of maternal behavior. *Prog Brain Res*. 2001;133:251-62.
13. Matthiesen A., Ransjo-Arvidson A., Nissen E., Uvnas Moberg K. Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and suckling. *Birth Issues in Perinatal Care*. 2001; 28 (1): 13-19.
14. McCarthy M.M. Hormonal Control of maternal behavior. Presented at the Breast Development Physiology and Cancer Conference held at the National Institutes of Health. 1997; 6; 26-28.
15. McCarthy M.M., Kow L.M., Pfaff D.W. Speculations Concerning the Physiological Significance of Central Oxytocin in Maternal Behavior. 1992.
16. McCarthy M.M. Oxytocin inhibits infanticide in female house mice (*Mus domesticus*). *Horm Behav*. 1990; 24(3):365-75.
17. Nissen E., Lilja G., Widstrom A., Uvnas Moberg K. Elevation of oxytocin levels early post partum in women. *Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavica* 1995; 74(7): 530-533.
18. Numan M., Numan M.J., Marzella S.R., Palumbo A. Expression of c-fos, fos B, and egr-1 in the medial preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis during maternal behavior in rats. *Brain Research*. 1998; 792(2): 348-352.
19. Pedersen C.A., Prange A.J. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76(12): 6661-6665.
20. Pedersen C.A. et al, Oxytocin induces maternal behaviour in virgin female rats. *Science* 1982; 216: 648- 650.
21. Rosenblatt J.S. et al. Progress in the study of maternal behaviour in the rat: Hormonal, nonhormonal, sensory and developmental aspects. *Advances in the Study of Behavior* 1979; 10.
22. Rosenblatt J.S., Olufowobi, A., Siegel, H.I. Effects of pregnancy hormones on maternal responsiveness, responsiveness to estrogen stimulation of maternal behavior, and the lordosis response to estrogen stimulation. *Hormones and behavior* 1998.
23. Saltzman W, Abbott DH. Effects of elevated circulating cortisol concentrations on maternal behavior in common marmoset monkeys *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(8):1222-34.
24. Sosa R. Maternal Bonding: An overview: In historical review and recent advances in neonatal and perinatal medicine. Published by Mead Johnson Nutritional Division 1980.
25. Steven A.T., Palmiter T.D. Impaired Maternal Behaviour In Mice Lacking Norepinephrine and Epinephrine. *Cell*. Vol 1997; 91: 583-592.
26. Wambolt M.Z., Insel T.R. The ability of oxytocin to induce short latency maternal behavior is dependent on peripheral anosmia. *Behavioral Neuroscience* 1987; 101; 439-441.

SUMMARY

NEUROENDOCRINE FOUNDATION OF MATERNAL-CHILD ATTACHEMENT

Nemsadze K., Silagava M.

M. Guramishvili Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia

Attachment between mother and child is the unique and complex type of relationship that ensures safety and nurturing of a child in the beginning and effective functioning and ability to establish relationships later on. Maternal behavior is generally known to be influenced by multiple psychosocial factors. However they often fail to explain the deviations in maternal behavior that emphasizes the importance and necessity of investigating involved physiological mechanisms.

Series of the studies performed in animal models demonstrated that decline in progesterone level on the background of increasing estradiol concentration prepares brain for the action of progesterone and prolactin that are responsible for the rapid onset of maternal behavior postpartum. However the results of another group of researchers failed to prove the unique importance of oxytocin. Other substances such as epinephrine, norepinephrine, serotonin were also suggested though diversity in the study results interferes with making definitive conclusions. Preliminary studies suggest that hormones are also involved in induction of maternal behavior in primate and human beings. Level of oxytocin appeared to be highest during first hours after parturition and is stimulated by a newborn suckling activities and newborn touching the breast. Lower rates of anxiety and aggression and higher rates of social behavior was demonstrated in mothers having received intrapartum oxytocin infu-

sion. However other components of maternal behavior have not been studied in these women.

Controversial results have been published concerning the importance of cortisol. A group of researchers demonstrated that mothers with higher cortisol levels were less caring and more aggressive towards their offspring though according to another group of researchers higher level of cortisol is associated with increased alertness of mother towards smell and sounds produced by a child.

The literature review revealed that the number of conducted studies is large though limited to animal models, controversial and insufficient to describe the biological foundation of maternal behavior in human. Thus great deal of investigations should be done to study the biological foundation of maternal behavior induction and maintenance, mechanisms of hormonal action and correlation between the biological and non-biological, namely psychosocial factors. New discoveries in this field will greatly contribute to child global development as it provides clues to the improvement of maternal-child attachment.

Key words: maternal-child attachment, bonding, maternal behavior, hormones, oxytocin, prolactin, epinephrine, norepinephrine, serotonin, review.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСНОВЫ БОНДИНГА МАТЕРИ И РЕБЁНКА

Немсадзе К.П., Силагава М.Д.

Педиатрическая клиника им. М. Гурамишвили, Тбилиси, Грузия

Бондинг (привязанность) – это уникальная и комплексная психо-эмоциональная связь между матерью и ребенком, благодаря которой они и после рождения малыша продолжают оставаться единым целым. Благодаря бондингу мать защищает и кормит ребенка, а также даёт ему возможность эффективно

развиваться и общаться с окружающим миром. Привязанность матери к ребенку определяется рядом психо-социальных факторов, но они не всегда объясняют причину неадекватного поведения матери, что указывает на необходимость изучения физиологических основ этого феномена.

Исследования, проведенные в эксперименте на животных, показали, что в механизмах формирования материнского инстинкта также принимают участие некоторые гормоны. В частности, к концу беременности уровень прогестерона снижается на фоне роста концентрации эстрогенов, что подготавливает мозг для действия окситоцина и пролактина, которые ответственны за проявление материнского поведения после родов. Вместе с тем, получены и противоположные результаты, которые ставят под сомнение значимость роли окситоцина. Кроме того, результаты изучения некоторыми исследователями динамики эпинефрина, норэпинефрина, серотонина указывают на возможную роль этих веществ в пробуждении материнского инстинкта, однако, противоречивый характер полученных данных не позволяет признать их достоверными.

Существуют исследования, на основании которых высказано предположение о том, что многие гормоны могут быть признаны ответственными за проявление материнского поведения у людей и приматов. Так, исследования показали, что у женщин уровень окситоцина повышается в первые часы после родов и значительно стимулируется при прикладывании ребенка к груди и во время кормления грудью. Среди женщин,

которым во время родов была проведена инфузия окситоцина, проявления агрессивности и тревожности после родов были ниже, а общительность - повышалась. Другие компоненты материнского поведения в этих исследованиях не изучены. По поводу роли кортизола в литературе существуют также противоречивые данные. А именно, по данным одних исследований, повышенный уровень кортизола ассоциируется с невнимательностью и повышенной агрессивностью матери к собственному ребенку, в то время как другие авторы считают, что матери с повышенным уровнем кортизола особенно чувствительны к запаху и звукам новорожденного и проявляют больше внимания к уходу за ним.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о противоречивости результатов исследований бондинга между матерью и ребенком, что диктует необходимость дальнейшего изучения гормонов, ответственных за индуцирование и поддержание материнского поведения у женщин, механизмов их действия и их корреляции с психо-социальными факторами. Поскольку бондинг является одним из важнейших факторов, способствующих нормальному развитию детей, уточнение механизмов его формирования позволит содействовать улучшению этого процесса.

რეზიუმე

დედა-ბავშვის მიჯაჭვულობის (ბონდინგის) ნეიროენდოკრინული საფუძვლები

ქ. ნემსაძე, მ. სილაგავა

მ. გურამიშვილის სახ. პედიატრიული კლინიკა, თბილისი, საქართველო

დედა-ბავშვის მიჯაჭვულობა (ბონდინგი) ის უნიკალური და კომპლექსური ურთიერთობაა, რომელიც საწყის ეტაპზე ახალშობილის დაცვასა და გამოკვებას, მოგვიანებით კი - გარემოში ეფექტური ფუნქციონირებისა და სხვა პირებთან ნაყოფიერი ურთიერთობის უნარის ჩამოყალიბებას ემსახურება. დედის ბავშვისადმი მიჯაჭვულობა შესაძლოა მრავალი ფსიქო-სოციალური ფაქტორით იყოს განპირობებული, თუმცა ხშირ შემთხვევაში ის ვერ ხსნის დედის ქცევის არაადეკვატურობას, რაც ფიზიოლოგიური საფუძვლების შესწავლის აუცილებლობაზე მიუთითებს.

ექსპერიმენტში ცხოველებზე დადგინდა, რომ

დედის ინსტინქტის ჩამოყალიბების მექანიზმში რამდენიმე ჰორმონი მონაწილეობს, კერძოდ, პროექტერონის დონის კლება ესტრადიოლის მზარდი კონცენტრაციის ფონზე ორსულობის ბოლო პერიოდისათვის ცენტრალური ნერვული სისტემის შესაბამისი რეგიონის სენსიტიზაციას ახდენს და ამზადებს მას ოქსიტოცინისა და პროლაქტინის მოქმედებისათვის, რომლებიც მშობიარობის შემდეგ დედობრივი ინსტინქტის სწრაფ ინიცირებაზე არის პასუხისმგებელი. თუმცა მეკვლევართა მეორე ჯგუფის მიერ მიღებულმა შედეგებმა ოქსიტოცინის როლი ეჭვის ქვეშ დააყენა. სხვადასხვა მეკვლევართა მიერ ასევე შესწავლილ იქნა ნორეპინეფრინის, ეპინეფრინის,

სეროტონინის როლი, და გამოითქვა ვარაუდი აღნიშნული ნივთიერებების შესაძლო მნიშვნელობის შესახებ, თუმცა შედეგების არაერთგვაროვნება საბოლოო დასკვნების საშუალებას არ იძლევა.

არსებობს კვლევები, რომელთა საფუძველზეც გამოთქმულია ვარაუდი, რომ ჰორმონები ადამიანებსა და პრიმატებში პასუხისმგებელია დედობრივი ინსტინქტის განვითარებაზე. კერძოდ, ქალებში ოქსიტოცინის დონე განსაკუთრებით მატულობს მშობიარობიდან პირველი საათის განმავლობაში, ხოლო მის გამოთავისუფლებას მნიშვნელოვნად ასტიმულირებს ბავშვის მიერ ძუძუს წოვა და დედის მკერდთან ხელით კონტაქტი. ქალებს, რომელთაც ინტრანატალურ პერიოდში ოქსიტოცინის ინფუზია ჩაუტარდათ აღენიშნებოდათ ნაკლები შფოთვა და აგრესიულობა და უფრო სოციალიზაციისკენ იყვნენ მიდრეკილნი. თუმცა აღნიშნულ კვლევებში დედობრივი ქცევის სხვა კომპონენტები არ არის შესწავლილი. კორტიზოლის როლთან დაკავშირებით ლიტერატურაში ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები არსებობს. მკვლევართა ერთი ჯგუფის მონაცემებით,

კორტიზოლის მომატებული დონე დედების მხრიდან შვილებისადმი ნაკლებ მზრუნველობასა და მომატებულ აგრესიასთან ასოცირდება, მკვლევართა მეორე ჯგუფის მიერ კი ნაჩვენებია, რომ ბავშვის სუნისა და მის მიერ გამოცემული ხმების მიმართ განსაკუთრებით მგრძობიარენი არიან დედები, რომელთაც მშობიარობის შემდეგ კორტიზოლის მომატებული დონე გააჩნიათ.

ამრიგად, ლიტერატურის მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ დედა-ბავშვის მიჯაჭვულობის სფეროში ჩატარებული კვლევის შედეგები ურთიერთგამომრიცხავია. საჭიროა კვლევების გაღრმავება, რათა გამოვლენილ იქნას ადამიანებში დედობრივი ქცევის ინდუცირებასა და შენარჩუნებაზე პასუხისმგებელი ჰორმონები, მათი მოქმედების მექანიზმი და მათი კორელაცია ფსიქო-სოციალურ ფაქტორებთან. ვინაიდან მიჯაჭვულობა ბავშვის ადეკვატური განვითარების ხელშემწყობ ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს, მისი ჩამოყალიბების მექანიზმების შესწავლა მნიშვნელოვან წვლილს შეიტანს ბავშვის გლობალური განვითარების ხელშემწყობის სფეროში.

HIV/AIDS PREVALENCE IN THE SOUTHERN CAUCASUS

Kvitsinadze L., Tvildiani D., Pkhakadze G.

“AIETI” Highest Medical School, Tbilisi, Georgia

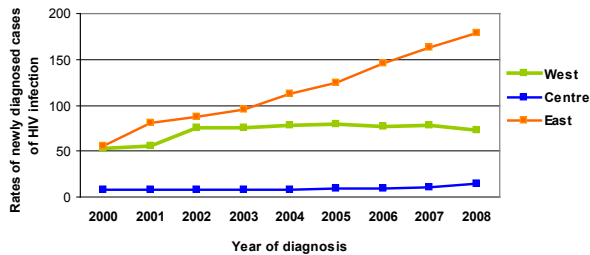
AIDS-related illnesses remain one of the leading causes of death globally and are projected to continue as a significant global cause of premature mortality in the coming decades (WHO, 2008). At the end of 2008 33.4 million people were living with HIV, 2.7 million new HIV infections occurred and AIDS was responsible for 2 million deaths. The total number of people living with the virus in 2008 was over 20% higher than the number in 2000. HIV and AIDS remain heavily concentrated among the countries of

sub-Saharan Africa, accounting for 71% of all new HIV infections in 2008 [1].

In the third decade of the crisis, the epidemic appears to have stabilized in most regions (e.g., in Western Europe, Fig. 1), although there is growing evidence of geographic expansion. Often referred to as the ‘second wave’ countries of HIV pandemic, India, China, and the countries of the former Soviet Union, including countries of Southern Caucasus, are experiencing

significant increases in the reported number of people living with HIV (PLWH) every year.

The first occurrences of HIV in Southern Caucasus were registered at the end of the Soviet period (1987 in Azerbaijan, 1988 in Armenia, and 1989 in Georgia). Early cases were linked with migration, and many of the first individuals diagnosed with HIV attributed contact with the virus to heterosexual transmission or the use of injecting drugs [13]. Trends in HIV/



Source: HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year reports [4-11].

Fig. 1. Rates of newly diagnosed cases of HIV infection per million population in the three geographical areas by year of diagnosis, WHO European Region, 2000-2008

Fig. 1. Includes countries that have consistently reported HIV data since 2000: **West (15 of 24):** Belgium, Finland, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Luxembourg, Netherlands, Norway, Portugal, San Marino, Sweden, Switzerland, United Kingdom; **Centre (14 of 15):** Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, the former Yugoslav Republic of Macedonia, Hungary, Montenegro, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia; **East (14 of 15):** Armenia, Azerbaijan, Belarus, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Moldova, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan.

Armenia, Azerbaijan, Georgia

The region of Southern Caucasus plays an increasingly important role in global energy markets, international labor flows and efforts to combat global narcotic trafficking. Located between the Black Sea and the Caspian Sea, the region bridges the Middle East and Eurasia, bounded by Iran and Turkey to the south, and Russian Federation to the north [13].

As seen in Table 1, demographic, economic, and social indicators for the region highlight similarity, but also point to a few areas of important difference. All three

AIDS spread in these countries are similar to trends in Eastern Europe: the number of HIV and AIDS cases continues to increase (Fig. 1, 2, 4, 5). In the history of the HIV epidemic in Armenia, Azerbaijan and Georgia, the largest numbers of HIV cases were registered in 2009: 149, 455, and 385, respectively.

This report summarizes and compares the latest data on the epidemiology of HIV/AIDS in three Caucasian countries: Armenia, Azerbaijan and Georgia.

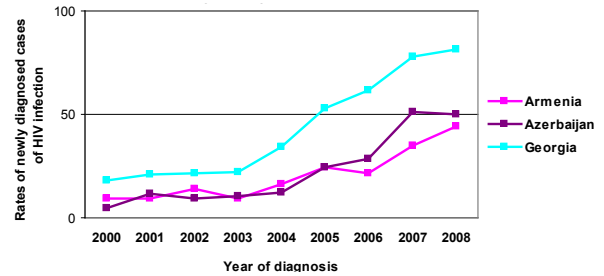


Fig. 2. Rates of newly diagnosed cases of HIV infection per million population by country, Southern Caucasus, 2000-2008

countries fall into the group of 'medium' developed countries according to their Human Development Index for 2009, a composite score based on measures of longevity, educational attainment, and gross domestic production per capita. As a group, the region ranks well above the threshold for low developed countries, which is 0.5 [13].

In relation to its GDP, Armenia spends the most on health care (based on public and private spending), followed by Georgia, and Azerbaijan. National funds spent by governments on HIV and AIDS from domestic sources is higher in Azerbaijan, but spending was increased in Georgia threefold in 2009 compared with 2006, and slightly increased in Armenia in the period 2007-2009 (Table 1).

Materials and methods. The work is mainly based on the review of UNAIDS 2010 country progress reports and end-year reports of HIV/AIDS Surveillance in Europe. To summarize the obtained information and to improve the analysis we created tables and graphs.

Results and their discussion. HIV Prevalence and Testing

Table 1. Selected demographic, economic, and social indicators.
Armenia, Azerbaijan, Georgia, latest year available

Indicator	Armenia	Azerbaijan	Georgia
Population			
Population 2008 (mil.)*	3.077	8.731	4.307
Population female (% of total)**	53.4%	51.2%	52.9%
Living in urban areas (%)*	64	52	53
Economic Indicators			
GNI per capita (PPP Int.\$)^	5.420	9.030	4.700
GDP per capita (PPP US \$)^	5.693	7.851	4.662
Per capita total expenditure on health (PPP Int. \$)*	246	284	384
General government expenditure on health as % of total government expenditure*	10.4	3.8	4.2
Poverty headcount ratio at national poverty line (% of population)***	50.9%	49.6%	54.5%
Development indexes			
Adult literacy (% ages 15 and above)***	99.5	99.5	99.7
HDI rank^^	84	86	89
HDI score (%)^^	0.798	0.787	0.778
Health			
Life Expectancy (years)^	73.6	70	71.6
Probability of not surviving to age 40 (%)^	5.0	8.6	6.7
National funds spent by governments on HIV and AIDS from domestic sources (million USD)	0.4(2007)† 0.6(2009)††	1.5(2007)† 4.1(2009)††	0.6(2006)† 2.2(2009)††
Migration			
Emigration rate (%)^	20.3	14.3	18.3

Sources: *World Health Statistics. WHO: 2010. http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf;
The World Bank (Source: United Nations Population Division. 2009) <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL.FE.ZS>; *The World Bank. <http://data.worldbank.org/country>;
^ Gross national income per capita 2009, PPP, World Development Indicators database, World Bank, 1 July 2010 <http://siteresources.worldbank.org/DATASTATISTICS/Resources/GNIPC.pdf>;
^^ Human Development Report, 2009, UNDP. Data refer to 2007 <http://hdr.undp.org/en/statistics/>;
† UNAIDS 2008 Report on the Global AIDS epidemic. Annex 2: Country Progress Indicators http://data.unaids.org/pub/globalreport/2008/jc1510_2008_global_report_pp235_324_en.pdf;
†† National Reports 2010 from Armenia, Azerbaijan, and Georgia

Table 2. Estimated Composition of Cumulative Registered Individuals Living with HIV.
Southern Caucasus, latest year available

	Armenia Jan. 2010	Azerbaijan Jan. 2010	Georgia Jan. 2010
Total number of cases	823	2264	2236
male	73%	83.8%	75%
female	27%	16.2%	25%
New cases in 2009	149	455	385
male	64.4%	82.9%	N/A
female	35.6%	17.1%	N/A
Majority of PLWH			
Age group	25-39	30-49	30-49*
Per cent	59.4%	65.2%	74%*

Mode of transmission			
Blood transfusion	0.2%	0.05%	<1.0%
MCTC	1.8%	1.0%	2.2%
IDU	41.0%	64.2%	58.8%
MSM	1.9%	0.7%	2.5%
Heterosexual	50.2%	23.4%	34.9%
Other/undetermined	4.9%	10.7%	0.5%
HIV prevalence among pregnant women	N/A	0.01%	0.03%
Location			
Capital City	43.1%	29.3%	33.2%*
HIV point prevalence[^]	N/A	0.02	0.01

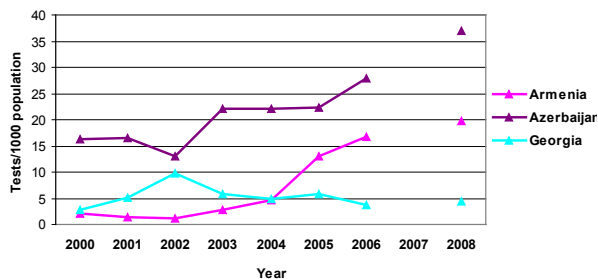
Sources: National Reports 2010 from Armenia, Azerbaijan, and Georgia;

*Infectious Diseases, AIDS & Clinical Immunology Research Center. Tbilisi, Georgia. (By September 5, 2010);

** For Azerbaijan citizens only (2174);

[^] By World Health Statistics 2010 (WHO, 2010) the HIV prevalence in 2009 in Armenia was 0.1, in Azerbaijan - 0.2, in Georgia - 0.1

Total numbers of HIV tests performed annually for diagnostic purposes (i.e. unlinked anonymous and blood donations excluded) have been collected and presented together with the HIV/AIDS surveillance data to help interpret HIV case reporting data.



Source: HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year reports [4-11].

Fig. 3. Number of HIV tests* performed per 1000 population, by country and year, Southern Caucasus, 2000-2008**

(* - excluding unlinked anonymous testing and testing of blood donations; ** - data for 2007 not available)

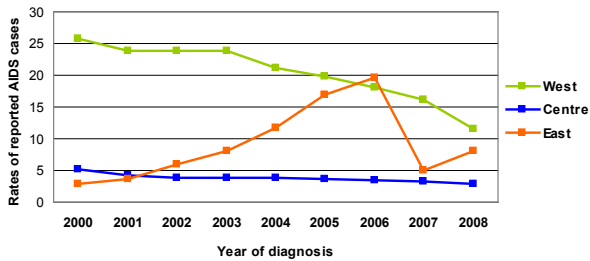
By the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) data, Azerbaijan has conducted much more tests per 1,000 people than Armenia and Georgia both have (Fig. 3). Rates of HIV diagnosis have increased in Armenia since 2005. During 2000-2008 in Georgia HIV testing rate has been below 10 tests per 1000 population.

HIV testing is confidential, by law, in each of the countries. However, the strong social stigmatiza-

tion of HIV and AIDS in the region may well act to deter individuals at risk from being tested [13].

Fig. 4. Countries included that have consistently reported AIDS cases since 2000: **West (19 of 24):** Austria, Belgium, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Portugal, Spain, San Marino, Switzerland, United Kingdom; **Centre (14 of 15):** Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, the former Yugoslav Republic of Macedonia, Hungary, Montenegro, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia; **East (13 of 15):** Armenia, Azerbaijan, Belarus, Estonia, Georgia, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Moldova, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine*, Uzbekistan; * the trend in 2007–08 in the East is affected by a change in the reporting system in Ukraine.

As in Eastern Europe (Fig. 4), the number of registered AIDS patients is growing in the southern Caucasus (Fig. 5). Data from ECDC indicate that Georgia has the highest rate of AIDS (53/1000000) in Europe (2008), significantly exceeding average rates in the region. At the end of 2008, the reported AIDS cases per 1000 000 were 25.7 in Armenia, 6.9 in Azerbaijan, and 52.9 in Georgia, yet the total number of AIDS cases was 1628, of this 984 from Georgia. By the end of 2009, a total of 960 deaths had been attributed to AIDS in the region (472 in Georgia, 283 in Azerbaijan, and 205 in Armenia) [2,3,12,14].



Source: HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year reports [4-11].

Fig. 4. Rates of reported AIDS cases per population in the three geographical areas by year of diagnosis, WHO European Region*, 2000-2008

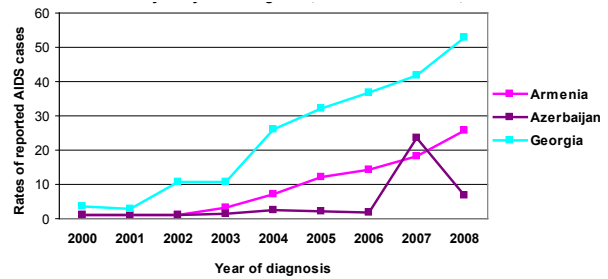
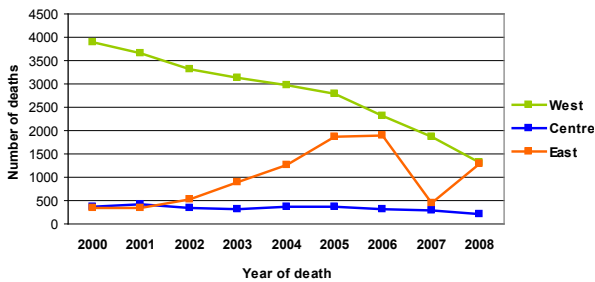


Fig. 5. Rates of reported AIDS cases per million population by country and year of diagnosis, Southern Caucasus, 2000-2008



Source: HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year reports [4-11]

Fig. 6. Deaths among AIDS cases in the three geographical areas by year of death, WHO European Region*, 2000-2008. (* - the trend in 2007-08 in the East is affected by a change in the reporting system in Ukraine)

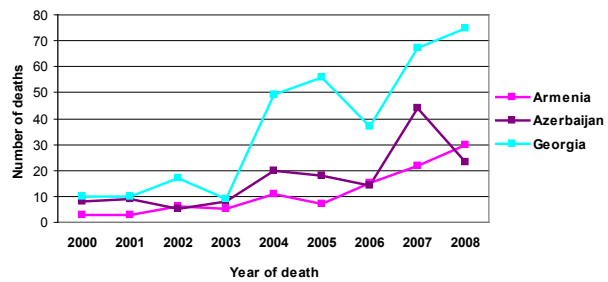


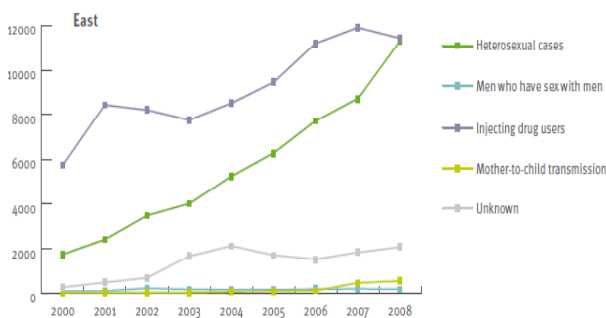
Fig. 7. Deaths among AIDS cases by country and year of death, Southern Caucasus, 2000-2008

Similarly to Eastern Europe (Fig. 6), the number of AIDS related deaths in Southern Caucasus has increased (Fig. 7), especially since 2004.

Modes of Transmission and Key Populations.

The official information confirms that the epidemic in Southern Caucasus remains located among males and most-at-risk populations [2,3,12,14]. In Georgia and Azerbaijan, as in Eastern Europe (Fig. 8), the predominant mode of transmission is through injecting drug use, while in Armenia over the last several years

the transmission has shifted from injecting drug use to heterosexual spread (Fig. 8a). The second reported mode of transmission in Georgia and Azerbaijan (Fig. 8b, 8c) is unprotected heterosexual sexual activity, typically with a partner who is an IDU, a labor migrant, a female sex worker, or has sexual contact with other partners at risk. Medical transmission, mother to child transmission (MTCT), and transmission among men who have sex with men are rare, typically comprising less than 3% of total registered transmission in each country of the region [2,3,12,13].



Source: HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year reports [4-11]

Fig. 8. HIV infections by transmission group in Eastern Europe* as reported for 2000-2008. * - data not included from Russia

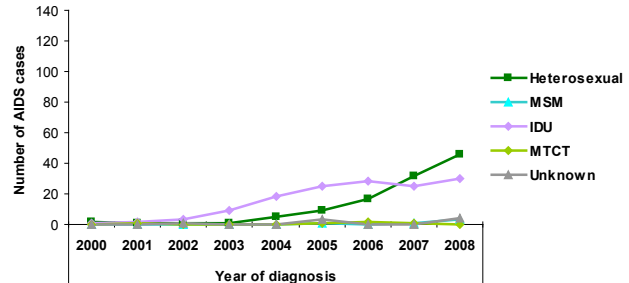
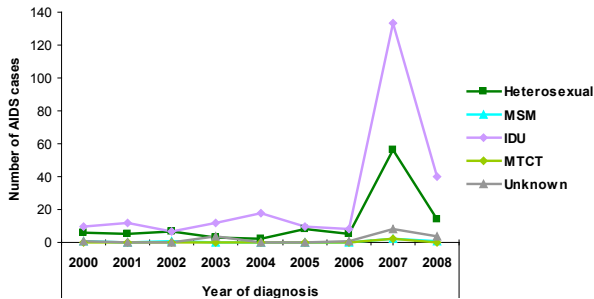


Fig. 8a. HIV infections by transmission group in Armenia as reported for 2000-2008



Source: HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year reports [4-11]

Fig. 8b. HIV infections by transmission group in Azerbaijan as reported for 2000-2008

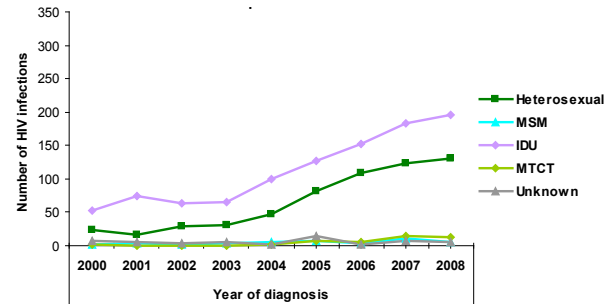


Fig. 8c. HIV infections by transmission group in Georgia as reported for 2000-2008

In the three geographical/epidemiological areas, the predominant transmission mode varies by area (Fig.8). In the East, injecting drug use is still the main mode of transmission (45%), followed by heterosexual contact (44%), while in the Centre and the West the predomi-

nant mode of HIV transmission is sex between men (27% and 43%, respectively) followed by heterosexual contact (19% and 30%, respectively). The data from the West when cases originating from countries with generalized epidemics are excluded [8].

Table 3. Prevalence of HIV among MARPs. Southern Caucasus, latest year available

MARP	Armenia	Azerbaijan	Georgia
	Nov. 2007	Jan. 2010	2007-2009
IDU	6.8%	10.3%	2.1% ¹
FSW	0.4%	1.7%	1.9%(Tbilisi) ²
MSM	2.0%	1.0%(Baku)	3.7% ³
Prisoners	N/A	2.9%	N/A
Migrants	N/A	N/A	N/A

¹BSS report, CIF/TGF, 2008 – Tbilisi, Batumi, Zugdidi, Kutaisi, Gori, Telavi;

²BSS report, CIF/TGF, 2008-2009;

³BSS report, SHIP project/USAID, 2007

The data from table 3 demonstrate that the HIV epidemic in three countries is in a concentrated state, with the high prevalence in IDUs in Armenia and Azerbaijan, and in MSM in Georgia [2,3,12]. At the same time, the HIV prevalence data reported in surveys conducted in these countries do not correlate with the cumulative number of HIV/AIDS cases reported in their national case reporting systems (Table 2).

UDUs

A 2008-2009 study in Georgia found that less than half of UDUs (48.1%) reported using sterile injecting equipment they last injected. In Armenia, surveillance studies in 2007 found that about half of UDUs surveyed reported the use of a condom with their most recent client, while in Azerbaijan, only 15.3% of IDUs did (2007-2008 studies).

The per cent of IDUs who have received an HIV test

in the last 12 months and know the results is still very low in all three countries, from 4.9% in Azerbaijan to 22.5% in Armenia [2, 3, and 12]. As the experience in Ukraine illustrates, transmission among IDUs is a potential bridge to wider-scale transmission among the heterosexual population [13].

FSWs

By latest data available, in all three countries FSWs report much higher use of condom in comparison with 2005 (almost 100% in Georgia, 2008) [2,3,12]. At the same time, in Georgia percentage of FSWs who both correctly identify ways of preventing the sexual transmission of HIV and who reject major misconceptions about HIV transmission is dramatically low, 8.13% (2008 studies) [12]. Percentage of FSWs who have received an HIV test in the last 12 months and know the results vary from 5.7% in Azerbaijan to 27.5% in Georgia (2008) [3,12].

Migration

Armenia, Azerbaijan and Georgia experienced sharp declines in economic and public spending between the reestablishment of their independence by the end of 1991. Economic growth rates have recently improved, but many people remain in poverty, that in turn promotes large-scale labor migration out of the region, often to Ukraine and Russia [13], the countries with high prevalence rate of HIV/AIDS (1.6% and 1.1%, respectively). Poverty is also concentrated among the internally displaced and refugee populations in the region, adding to the stress of forced migration and contributing to factors motivating decisions to engage in risk-related behaviors. Migration directly and indirectly elevates HIV risk. The majority of women contracting HIV through heterosexual relations claim exposure through their migrant spouse, especially when the latter is unlikely to suggest the use of condoms [13]. In Armenia, during the past 3 years, over 60% of newly diagnosed cases were infected during migration outside the country. It has been estimated that 70% of migrants were male.

Men who have sex with men

Only a small number of individuals registered with HIV identify as MSM, with most cases reported within the prison population. This may reflect low prevalence within this population subgroup or, more likely, is the result of the pervasive social stigma associated with alternative sexual orientation in Southern Caucasus. The Soviet-era Article 113, which criminalized homosexual relations, has only recently been abolished in the region (Armenia in 2003, Azerbaijan in 2000, Georgia in 1999) [13]. Over half of MSM in Azerbaijan (2007-2008) reported the use of a condom they last had anal sex with a male partner. In Georgia (2007) and Armenia (2007) the rate of condom using was higher, 61.7% and 83.5%, respectively. Percentage of MSM who have received an HIV test in the last 12 months and know the results vary from 5% in Armenia to 23.5% in Georgia [2,3,12].

Medically-acquired and mother-to-child transmission

Among three countries the highest rate of MTCT (2.2%) is shown in Georgia (Table 2). Even though all pregnant women visiting antenatal clinics in Georgia undergo HIV testing, single cases of HIV infection have been still detected during labor. HIV testing at labor wards is not a mandate and occurs only at the discretion of management of individual maternity houses. As of 2009, there were nine HIV cases detected among children <3 years with verti-

cal mode of transmission. This indicates that not all pregnant women are tested or few HIV positive cases are missed by prenatal screening program [12]. In 2008-2009 in Azerbaijan HIV infection was detected after labor among 37.9% and 50%, respectively, what means that preventive ART was delayed [3].

In Georgia analyzing HIV testing data has revealed that HIV prevalence among paid donors is lower than that among general population [12].

Low levels of knowledge concerning HIV transmission, identification, and treatment

The percentage of MARPs (IDUs, MSM and FSWs) who both correctly identify ways of preventing the sexual transmission of HIV and who reject major misconceptions about HIV transmission is still very low, especially among FSWs in Georgia (2008) [12]. But also the overall HIV knowledge still remains low in general population. While the majority of all men and women have heard of HIV and AIDS, substantial numbers of individuals do not understand how it is transmitted. By the latest data available, among aged 15-24 (group most vulnerable to HIV) the highest level of knowledge in the region was registered in Armenia in 2007, 36.4% [2]. The prevalence of misconceptions concerning transmission can only serve to further stigmatize and discriminate people living with HIV [13].

HIV infection remains of major public health importance in Europe with a continued increase in the number of HIV cases diagnosed and reported. The rate of diagnosed cases of HIV infection per million population doubled between 2000 and 2008, from 44/million (21 123 cases) to 89/million in 2008 (43 961 cases) among the 43 countries that have consistently reported HIV surveillance data since 2000. In contrast, the number of AIDS cases diagnosed has continued to decline, except in the East, where the number of AIDS cases has increased.

The East has the highest rate of HIV cases in the European Region, 179 per million (Fig. 1). The increase of the epidemic is mainly driven by an increase in cases acquired through IDU (45%) but the proportion of HIV cases acquired by heterosexual contact is increasing rapidly (44%). However, the amount of independent or IDU-related heterosexual transmission is unknown as information on the probable source of infection is missing for the majority of the heterosexual cases [8].

Trends in HIV/AIDS spread in countries of Southern Caucasus are similar to trends in Eastern Europe: the number of HIV and AIDS cases continues to increase (Fig. 1, 2, 4 and 5). Overall HIV prevalence remains low in the region, especially in comparison to other countries of the former Soviet Union. Rates per 1000 000 in 2008 for Armenia, Azerbaijan, and Georgia were 44.2, 49.9, and 81.3 respectively, far lower than reported rates for Ukraine (340.7), Kazakhstan (150.4), or Uzbekistan (112.6) [8]. Yet the dramatic almost nine fold increases in registered HIV cases in the region between 2000 and 2008 (from 574 to 5323) remain a cause for serious concern [2,3,8,9,12,14].

UNAIDS contends that the registered numbers of HIV/AIDS cases in the region are substantially underestimated. It is acknowledged that in the absence of population-based surveys that include testing for HIV antibodies, sentinel surveillance of women attending antenatal clinics generally provides the best available estimates of HIV prevalence in the population [12]. The overall proportion of HIV infections

depends also on HIV testing patterns among high-risk populations, access to voluntary counseling and testing and access to treatment and care, all of which may vary from country to country. As with many countries in the world, testing coverage is extremely difficult to evaluate, leading to differing estimates of overall prevalence and persistent questions concerning the actual composition of the population living with HIV [8].

A substantial discrepancy exists between the cumulative number of HIV/AIDS cases reported in the national case reporting systems and the HIV prevalence reported in surveys. In the context of such underreporting, population-based and community-based HIV surveys have far better public health utility in estimating burden of HIV/AIDS than the case reporting system.

Acknowledgements. We would like to thank AIETI Medical School Professors: Levan Tvildiani, Nino Bregvadze and Sergo Tabagari for their wonderful advice and support in this manuscript writing.

Abbreviations

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ART	Antiretroviral Therapy
BSS	Behavioral Surveillance Surveys with biomarker component
CIF	Curatio International Foundation
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
FSWs	Female Sex Workers
GF	Global Fund
GNI	Gross national income
GDP	Gross domestic product
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HDI	Human development index
IDU	Injecting drug user/injecting drug use
MARP	Most-at-risk population
MTCT	Mother-to-child-transmission
MSM	Men who have sex with men
PLWH	People living with HIV
PPP	Purchasing power parity
SHIP	STI/HIV Prevention Project
UNAIDS	United Nations Joint Programme on HIV/AIDS
UNDP	United Nations Development Programme
UNESCO	<i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i>
USAID	U.S. Agency for International Development
WHO	World Health Organization

REFERENCES

1. AIDS epidemic update 2009. UNAIDS&WHO, 2009.
2. Armenia. 2010 Country Progress Report. UN-AIDS, 2010.
3. Azerbaijan. 2010 Country Progress Report. UN-AIDS, 2010.
4. EuroHIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-

year report 2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2004. No. 70.

5. EuroHIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2005. No. 71.

6. EuroHIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2006. No. 73.

7. EuroHIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2006. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2007. No. 75.

8. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009.

9. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe.

End-year report 2000. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2001. No. 64.

10. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2001. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2002. No. 66.

11. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2002. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2003. No. 68.

12. Georgia. 2010 Country Progress Report. UNAIDS, 2010.

13. HIV and AIDS in the Caucasus Region: A Socio-Cultural Approach. UNESCO/Flanders, 2005.

14. Infectious Diseases, AIDS & Clinical Immunology Research Center. Tbilisi, Georgia. <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2009/default.asp>

SUMMARY

HIV/AIDS PREVALENCE IN THE SOUTHERN CAUCASUS

Kvitsinadze L., Tvildiani D., Pkhakadze G.

“AIETI” Highest Medical School, Tbilisi, Georgia

According to statistics, Armenia, Azerbaijan and Georgia, are the countries with low prevalence of HIV (<0.3%). Yet the dramatic almost nine fold increases in registered HIV cases in the region between 2000 and 2008 (from 574 to 5323) remain a cause for serious concern. This report summarizes and compares the latest data on the epidemiology of HIV/AIDS in Southern Caucasus: Armenia, Azerbaijan and Georgia. It also provides a comparison with HIV/AIDS situation in Eastern Europe. The work is mainly based on the review of UNAIDS 2010 country progress reports and end-year reports of HIV/AIDS Surveillance in Europe. Tables and graphs have been created to summarize the obtained information and to improve the analysis. Trends in HIV/AIDS spread in Southern Caucasus are similar to trends in Eastern Europe: the number of HIV and AIDS cases continues to increase. The vast majority of people living with HIV/AIDS were aged 25-49-years at the time of diagnosis. The official information confirms that the epidemic in Southern Caucasus remains located among males (with 83.8% in Azerbaijan, 75% in Georgia, and 73% in Armenia) and most-at-risk populations. In Georgia and Azerbaijan, as in Eastern Europe, the predominant mode of transmission is

through injecting drug use (58.8% and 64.2%, respectively), while in Armenia over the last several years the transmission has shifted from injecting drug use to heterosexual spread (50.2%). The second reported mode of transmission in Georgia and Azerbaijan is unprotected heterosexual activity (34.9% and 23.4%, respectively). Medical transmission, mother to child transmission, and transmission among men who have sex with men are rare, typically comprising less than 3% of total registered transmission in each country of the region. As UNAIDS contends the prevalence values are underestimated, and the registered numbers of HIV/AIDS cases in the region do not reflect the actual spread of the infection. There is also a substantial discrepancy between the cumulative number of HIV/AIDS cases reported in the national case reporting systems and the HIV prevalence reported in surveys (high prevalence observed in IDUs in Armenia and Azerbaijan, and in MSM in Georgia). In the context of such underreporting, population-based and community-based HIV surveys have far better public health utility in estimating burden of HIV/AIDS than the case reporting system.

Key words: HIV, AIDS, Southern Caucasus, Eastern Europe, prevalence.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ВИЧ/СПИДА НА ЮЖНОМ КАВКАЗЕ

Квицинадзе Л.Т., Твильдანი Д.Л., Пхакадзе Г.Г.

Высшая Медицинская Школа "АИЭТИ", Тбилиси, Грузия

Согласно статистике, страны Южного Кавказа - Армения, Азербайджан и Грузия до 2000 года являлись странами с низкой ВИЧ/СПИД распространённостью (<0.3%). С 2000 по 2008 г.г. в регионе произошло резкое увеличение - с 574 до 5323 зарегистрированных случаев ВИЧ/СПИДа. В статье суммируются новейшие данные по эпидемиологии ВИЧ/СПИДа в странах Южного Кавказа. Представлена характеристика эпидемиологической обстановки в странах Южного Кавказа в сравнении со странами Восточной Европы. На основе анализа обзора национальных отчётов стран UNAIDS за 2010 год и годовых отчётов по ВИЧ/СПИД надзору в Европе выявлена тенденция роста распространённости ВИЧ/СПИДа на Южном Кавказе и в Восточной Европе. Установлено, что в момент постановки диагноза большинство ВИЧ/СПИД инфицированных лиц были в возрасте от 25 до 49 лет. Согласно официальным данным, эпидемия на Южном Кавказе остаётся локализованной среди мужского населения (83.8% в Азербайджане, 75% в Грузии и 73% в Армении) и в популяциях повышенного риска. В Грузии и Азербайджане, как и в Восточной Европе, доминирующим путём передачи инфекций являются потребление инъекцион-

ных наркотиков (58.8% и 64.2%, соответственно). В Армении в последние годы преобладающим стал гетеросексуальный путь (50,2%). В Грузии и Азербайджане вторым, наиболее частым путём является передача инфекции в результате незащищённых гетеросексуальных половых сношений (34,9% и 23,4%, соответственно). Медицинский путь передачи, передача от матери ребёнку, и через мужчигомосексуалистов составляют менее 3% от общего числа зарегистрированных случаев трансмиссии в каждой стране региона.

По данным UNAIDS, число зарегистрированных случаев ВИЧ/СПИДа в регионе не отражает действительного числа инфицированных. Значительное несоответствие выявлено между кумулятивным количеством случаев ВИЧ/СПИДа, сообщаемым в Национальную систему оповещения, и числом случаев, сообщаемых в целевых исследованиях среди популяций с повышенным риском. Анализ показал, что при оценке распространённости ВИЧ/СПИДа данные, полученные в ходе надзорных исследований популяций и обществ, более надёжны для оценки состояния здравоохранения, чем система оповещения случаев.

რეზიუმე

აივი/შიდს-ის გავრცელება სამხრეთ კავკასიაში

ლ. კვიციანიძე, დ. ტვილდანი, გ. ფხაკაძე

უმაღლესი სამედიცინო სკოლა "აიეტი", თბილისი, საქართველო

სტატისტიკის მიხედვით, სომხეთი, აზერბაიჯანი და საქართველო წარმოადგენენ აივ-ს დაბალი გავრცელების (<0.3%) ქვეყნებს. თუმცა, აივ-ით დაინფიცირების დარეგისტრირებულ შემთხვევათა მკვეთრი მომატება (თითქმის ცხრაჯერ რეგიონში 2000 წლიდან 2008 წლამდე - 574-დან 5323-დ) რჩება მღელვარების მიზეზად. სტატიაში ავტორებმა შეაჯამეს და გაანალიზეს ბოლო მონაცემები აივ/შიდს-ის ეპიდემიოლოგიის შესახებ სამხრეთ კავკასიის სამ ქვეყანაში:

სომხეთში, აზერბაიჯანსა და საქართველოში. წარმოდგენილია აღნიშნული ქვეყნების ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობის ანალიზი აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებთან შედარებით. გამოყენებულია ძირითადად სამხრეთ კავკასიის ქვეყნების 2010 წლის UNAIDS-ის ეროვნული და ევროპაში აივ/შიდს-ის ზედამხედველობის ყოველწლიური ანგარიშები.

აივ/შიდს-ის გავრცელების ტენდენცია სამხრეთ კავკასიაში და აღმოსავლეთ ევ-

როპაში მსგავსია - აივ/შიდს-ის შემთხვევების რაოდენობა იზრდება. დიაგნოზის დასმის მომენტისთვის აივ/შიდს-ით დაინფიცირებულთა უმრავლესობას იყო 25-49 წლის. ოფიციალური მონაცემების მიხედვით, აივ/შიდსი სამხრეთ კავკასიაში გავრცელებულია უპირატესად მამაკაცებში (83.8% - აზერბაიჯანში, 75% - საქართველოში და 73% - სომხეთში) და მაღალი რისკის პოპულაციებში. საქართველოსა და აზერბაიჯანში, როგორც აღმოსავლეთ ევროპაში, გადაცემის დომინირებულ გზად რჩება საინექციო ნარკოტიკების მოხმარება (58.8% და 64.2%, შესაბამისად), მაშინ როცა სომხეთში, ბოლო რამდენიმე წლის მანძილზე, გადაცემის ჰეტეროსექსუალური გზით გავრცელებამ ჩაანაცვლა საინექციო ნარკოტიკების მოხმარების გზით გადაცემა და გახდა პრევალენტური (50.2%). მეორე, საქართველოსა და აზერბაიჯანში გავრცელების ყველაზე ხშირი გზა, არის დაუცველი ჰეტეროსექსუალური ურთიერთობა (34.9% და 23.4%, შესაბამისად). გაცილებით უფრო იშვიათია გადაცემის სამედიცინო წყარო, დედიდან ბავშვზე, ასევე ჰომოსექსუალ მამაკაცებში. აღნიშნული გზები, რეგიონის თითოეულ

ქვეყანაში, როგორც წესი, 3%-ზე ნაკლებია დარეგისტრირებული ტრანსმისიის საერთო რაოდენობიდან.

UNAIDS ამტკიცებს, რომ გავრცელების მონაცემები არ არის ბოლომდე შეფასებული და რეგიონში აივ/შიდს-ის დარეგისტრირებული შემთხვევების რაოდენობა არ გამოხატავს ინფექციის გავრცელების ჭკმდარიტ სურათს. მნიშვნელოვანი შეუსაბამობაა შეტყობინებათა ეროვნული სისტემის მონაცემთა საფუძველზე აივ/შიდს-ის შემთხვევათა საერთო რაოდენობასა და მიზნობრივ კვლევებში მოყვანილ აივ-ის გავრცელების მონაცემთა შორის (მაღალი გავრცელება ინექციური გზით ნარკოტიკების მოხმარებლებს შორის სომხეთში და აზერბაიჯანში, და ჰომოსექსუალ მამაკაცებში - საქართველოში). შემთხვევათა ასეთი ნაკლოვანი აღრიცხვიანობის დროს პოპულაციასა და საზოგადოებაში ჩატარებული კვლევების მონაცემები აივ-ის გავრცელების შესახებ ბევრად უფრო საიმედოა საზოგადოებრივი ჯანდაცვისთვის აივ/შიდს-ის გავრცელების შეფასებისას, ვიდრე შემთხვევების შეტყობინების სისტემის მონაცემები.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ МЦХЕТА-МТИАНЕТСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ

Куготи И.Е., Вепхvadze Н.Р., Хорбаладзе М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент превентивной медицины и здоровья окружающей среды, Тбилиси, Грузия*

Природный радиационный фон обусловлен источниками облучения, находящимися как вне, так и внутри человека [3].

Источниками внешнего облучения человека являются радиоактивные вещества, содержащиеся в почве, горных породах, воздухе, воде, строительных материалах, а также космические лучи. Внешнее облучение является следствием воздействия двух факторов, зависящих от места, а также от условий проживания и вида деятельности человека.

Внутреннее облучение не зависит от вида деятельности человека, постоянно во времени и в пространстве, и вызвано радиоактивными веществами, которые с воздухом, водой или пищей поступают в организм человека, усваиваются им, входят в его состав и облучают его изнутри. Основную часть эффективной эквивалентной дозы внутреннего облучения создают источники земного происхождения и лишь небольшую часть – космогенные радионуклиды.

Среди радионуклидов, обуславливающих наи-

большой вклад в мощность дозы внутреннего облучения, первое место занимают короткоживущие продукты распада радона-222 (~ 60%); далее в убывающей последовательности - калий-40 (13%), радон-220 (13%), и свинец-210 (8 %) [5,9].

Калий поступает в организм человека посредством пищевых продуктов. Этот элемент - один из наиболее распространенных в земной коре (2,1%) и представлен в природе тремя изотопами: ^{39}K , ^{40}K и ^{41}K (таблица 1).

Таблица 1. Содержание изотопов калия в природе

Нуклид	^{39}K	^{40}K	^{41}K
Содержание в природном калии, %	93,2581	0,0117	6,7302
Относительная атомная масса	38,9637	39,9640	40,9618

^{39}K и ^{41}K стабильные изотопы, а ^{40}K - нестабильный изотоп и радиоактивен, хотя его активность невелика, поскольку весьма велик период полураспада ($t_{1/2} = 1,28 \cdot 10^9$ лет). Исходя из приведенных данных, можно рассчитать, какую радиацию мы получаем за счет распада калия в собственном теле.

Содержание ^{40}K в пищевых продуктах варьирует в широких пределах - от 20 до 600 Бк/кг. В человеческом организме, в зависимости от пола и возраста, концентрация ^{40}K может колебаться в диапазоне от 1,0 до 2,5 г/кг. ^{40}K концентрируется в мышцах - максимально у молодых мужчин и пожилых женщин. Его активность в организме, по данным литературы, составляет, в среднем, 30-60 Бк/кг [6,8].

Установлено, что вклад внутреннего облучения (1,34 мЗв/год) в мощность эффективной эквивалентной дозы примерно в 2 раза превышает вклад внешнего облучения (0,65 мЗв/год). Исходя из этого, изучение радионуклидного состава объектов окружающей среды, определение доз внутреннего облучения населения и их гигиеническая оценка имеет важное значение для оценки их влияния на состояние здоровья.

Таблица 2. Содержание ^{40}K в пищевых продуктах Мцхета-Мтианетского региона

№	Продукт	Удельная радиоактивность (Бк/кг, по калию-40)
1	Грибы	317
2	Фасоль	1136
3	Говядина	35
4	Свинина	307
5	Сыр	129
6	Молоко	287
7	Масло сливочное	502
8	Яблоки	287
9	Картофель	597

Причиной высокого содержания ^{40}K в продуктах питания является его высокое содержание в воде и

Целью исследования явилось изучение радионуклидного состава пищевых продуктов и воды во Мцхета-Мтианетском регионе Грузии (Мцхетском, Душетском, Тианетском и Стефанцминдском районах), определение внутренних и суммарных доз облучения населения, их гигиеническая оценка с разработкой эффективных превентивных мероприятий с целью их уменьшения.

Материал и методы. Качественная и количественная радионуклидная идентификация проб, взятых из исследуемых объектов, проводилась в Лаборатории радиоэкологии и моделирования НИИ аграрной радиологии и экологии АН сельского хозяйства Грузии, с использованием многоканального альфа-, гамма-спектрометрического анализатора фирмы Canberra (США).

Проведение радионуклидной идентификации воды и местных продуктов питания показало, что во всех исследуемых пробах отмечается присутствие исключительно радиоактивного калия - 35-1136 Бк/кг (таблица 2).

почве, что может быть обусловлено как природными свойствами этих объектов окружающей среды,

так и техногенными причинами, в частности, является следствием агрохимической обработки почвы с использованием удобрений, содержащих ^{40}K .

При определении дозы внутреннего облучения населения, обусловленной продуктами питания, были использованы данные о фактическом питании. Установлено, что указанная доза для населения Мцхета-Мтианетского региона составляет 0,77 мЗв/г.

Следует отметить, что при определении дозы внутреннего облучения нами не учитывался происходящий в организме обмен веществ, в связи с чем полученная доза, предположительно, выше в сравнении с реально действующей, хотя заслуживает также внимания, что нами исследовались продукты питания только местного производства (население же употребляет как продукты местного производства, так и импортированные продукты, которые также содержат определенное количество радионуклидов). Исходя из этого, следует предположить, что реальная доза внутреннего облучения населения - фактически несколько выше.

Данные о содержании и активности радионуклидов в питьевой воде опубликованы нами ранее [1]. В исследованных водах Мцхета-Мтианетского региона в основном отмечается наличие природных радионуклидов, особенно радиоактивного калия (97-191 Бк/л), содержание которого примерно в 4-8 раз превышает удельные активности, предложенные Нормами Радиационной Безопасности - НРБ [2]. Остальные природные и, в единичных случаях, искусственные радионуклиды встречаются весьма редко, в связи с чем доза внутреннего облучения населения за счет питьевой воды определялась по удельной активности ^{40}K .

Учитывая, что норма физиологического потребления воды для взрослого человека составляет в среднем 2,5 л в сутки, доза внутреннего облучения населения за счет ^{40}K составляет 0,81 мЗв/г, что существенно выше, чем доза, рекомендуемая НРБ - 0,1 мЗв/г (п. 8.3.6). Заслуживает внимания, что определенная нами доза максимальна, так как не учитывает процесс обмена веществ. Однако, если учесть, что доза облучения определена не за счет всех радионуклидов, а только за счет радиоактивного калия, реальная доза, предположительно, высока. Это позволяет заключить, что необходимо

запретить использование высокоактивных питьевых вод и обеспечить население новыми, менее активными питьевыми источниками.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что суммарная доза внутреннего облучения населения Мцхета-Мтианетского региона составляет $0,77+0,81=1,58$ мЗв/г.

В предыдущих исследованиях нами была изучена радиоэкологическая ситуация Мцхета-Мтианетского региона и определена доза внешнего облучения населения, которая составила 0,99 мЗв/г [4]. Исходя из полученных данных, суммарная доза облучения населения этого региона Грузии составляет $1,58+0,99=2,57$ мЗв/г, что несколько превышает среднюю аналогичную дозу облучения населения (2,4 мЗв/г) большинства стран мира [7]. В связи с этим, необходимо проведение мероприятий по уменьшению дозы облучения, включающие запрещение высокоактивных вод для использования населением, обеспечение населения менее активными питьевыми источниками, контроль доз облучения от искусственных и техногенных источников, в первую очередь - за счет упорядочения медицинских лучевых процедур и рационального использования удобрений, содержащих радиоактивный калий.

ЛИТЕРАТУРА

1. კუგოტი ი., ვეფხვაძე ნ., გელაშვილი კ., ზურაშვილი ბ., გელოვანი თ., გიორგობიანი მ., კილაძე ნ. საქართველოს ზოგიერთი მაღალმთიანი რაიონის სასმელი წყლით გამოწვეული რადიაციული დატვირთვის მიმოხილვა. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2010; 4(59): 163-166.
2. რუნ-2000. ჰიგიენური ნორმატივები, მხ 2.6.1.001-00, ოფიციალური გამოცემა. თბ.: 2000; 221.
3. Василенко О.И. Радиационная экология. М.: Медицина; 2004: 216.
4. Куготи И.Е., Вепхვაдзе Н.Р., Киладзе Н.А. Радиационный фон некоторых высокогорных районов Грузии и гигиеническая оценка доз внешнего облучения населения. Georgian Medical News 2010; 11(188): 61-65.
5. Левин М.Н., Негроров О.П., Гитлин В.Р., Селиванова О.В., Иванова О.А. Природный радиационный фон. Учебное пособие для вузов. 2008

(http://window.edu.ru/window_catalog/pdf2txt?p_id=36777&p_page=1)
6. Леенсон И.А. Радиоактивность внутри нас.// Химия и жизнь. - №7. - 2009 (http://elementy.ru/lib/431032?page_design=print)
7. Natural radioactive background as a factor

for external and internal exposure of the population. http://www.bnsa.bas.bg/en/useful/radiation-background?set_language=en
8. http://www.bnsa.bas.bg/en/useful/radiation-background?set_language=en
9. <http://www.mrkvant.com.ua/radiation/4/>

SUMMARY

HYGIENIC ASSESSMENT OF IRRADIATION DOSES OF MTSKHETA-MTIANETI REGION' POPULATION

Kugoti I., Vepkhvadze N., Khorbaladze M.

Tbilisi State Medical University, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Tbilisi, Georgia

Radionuclide content in the food and water in Mtskheta-Mtianeti region of Georgia has been studied, internal and total irradiation doses for the population have been defined and preventive measures for its reduction were detected.

Internal irradiation dose for the population due to ^{40}K was identified as 1,58 mSv/y, total irradiation dose (external and internal irradiation) – 2,57 mSv/y, that is to some extent high than acceptable levels.

To reduce the total irradiation dose of a population it is necessary to prohibit the use of high activity water for drinking; provision of the population with new sources of low activity water; minimize and control of irradiation doses from artificial sources including means of regulation of medical radiological procedures and rational use of fertilizers with ^{40}K content.

Key words: irradiation - external, internal; ^{40}K ; radionuclide identification.

РЕЗЮМЕ

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ МЦХЕТА-МТИАНЕТСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ

Куготи И.Е., Вепхвадзе Н.Р., Хорбаладзе М.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент превентивной медицины и здоровья окружающей среды, Тбилиси, Грузия

Изучен радионуклидный состав питьевой воды и пищевых продуктов во Мцхета-Мтианетском регионе Грузии, определены и гигиенически оценены внутренняя и суммарная дозы облучения населения и намечены превентивные меры с целью их уменьшения.

Внутренняя доза облучения населения за счет ^{40}K составляет 1,58 мЗв/г, суммарная доза облучения (внутреннее и внешнее) оказалась равной 2,57 мЗв/г, что несколько превышает

допустимые уровни. В связи с этим необходимо проведение мероприятий по уменьшению дозы облучения: запретить высокоактивные воды для использования населением, обеспечить население менее активными питьевыми источниками, обеспечить контроль доз облучения от искусственных и техногенных источников, в первую очередь - за счет урегулирования медицинских лучевых процедур и рационального употребления удобрений, содержащих радиоактивный калий.

რეზიუმე

მცხეთა-მთიანეთის რეგიონის მოსახლეობის დასხივების დოზების ჰიგიენური შეფასება

ი. კუგოტი, ნ. ვეფხვაძე, მ. ხორბალაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პრევენციული მედიცინისა და გარემოს ჯანმრთელობის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

მცხეთა-მთიანეთის რეგიონში შესწავლილია რადიონუკლიდების შემცველობა საკვებ პროდუქტებსა და წყალში, განსაზღვრულია მოსახლეობის დასხივების შინაგანი და სრული დოზები და დასახულია პრევენციული ღონისძიებები მათი შემცირების მიზნით.

მოსახლეობის შინაგანი დასხივების დოზა ^{40}K -ის ხარჯზე შეადგენს 1,58 მზვ/წ, ხოლო დასხივების სრული დოზა (გარეგანი და შინაგანი დასხივება) 2,57 მზვ/წ ტოლია, რაც რამდენადმე მეტია დასაშვებ დონეებთან

შედარებით. ამასთან დაკავშირებით, აუცილებელია ღონისძიებების გატარება დასხივების დოზის შესამცირებლად: მაღალაქტიური წყლების სასმელად გამოყენების აკრძალვა, ნაკლებაქტიური სასმელი წყაროებით მოსახლეობის უზრუნველყოფა, დასხივების ხელოვნური და ტექნოგენური წყაროებით განპირობებული დოზების კონტროლი და მათი მინიმუმამდე დაყვანა, პირველ რიგში - სამედიცინო სხივური პროცედურების მოწესრიგებისა და ნიადაგში ^{40}K -ის შემცველი სასუქების რაციონალური გამოყენების გზით.

РОЛЬ СЕЗОННЫХ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ

Гонгадзе Н.В., Габуния Л.Ю., Бакуридзе К.А., Абулашвили Д.С., Махарадзе Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент медицинской фармакологии, департамент синдромной диагностики
внутренних болезней; I клиническая больница, Тбилиси, Грузия*

В биосистемах организма основные физиологические и биохимические процессы закономерно меняются во времени, обуславливая суточные и сезонные биоритмы, играющие значимую роль в координационных взаимоотношениях между адаптивными и системами обеспечения организма [1,2,4,11,12,17,24,69]. В сезонной периодичности находит отражение адаптивная, приспособительная роль биоритмов. Периоды максимумов активности во времени хорошо синхронизированы с наиболее благоприятными внешними условиями, тогда как в неблагоприятные моменты срабатывают различные механизмы защиты [3,6,7,10,34]. В случае критических состояний, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях, сезонные

флюктуации дают о себе знать с особой отчетливостью [4,7,8,10,21,26,44,71]. Рассогласование циркадных ритмов гомеостатических функций приводит к возникновению внутреннего десинхроноза, который выражается в нарушении последовательности физиологических процессов и способствует развитию различных форм хронопатологии [2,5,6,11,13-15,39,40,42,56].

В мультиосцилляторной циркадной системе главная роль центрального ритмоводителя отводится супрахиазматическим ядрам гипоталамуса, которые являются основным звеном регуляции биологических «часов» организма [12,14,17,27,46,47]. Было установлено, что локальное электролитичес-

кое разрушение обоих ядер нарушает динамику суточных ритмов локомоторной активности, циклов сон-бодрствование и ведет к дезорганизации поведенческих показателей, а также нарушению суточного периодизма параметров гемодинамики, выработки кортикостероидов и выделения с мочой электролитов [2,5,17].

Суточные и сезонные ритмы оказывают большое влияние на функционирование кардиоваскулярной системы. Анализ экспериментальных и клинических данных различных авторов показал, что суточные флюктуации присущи всем показателям работы сердечно-сосудистой системы [5,9,18,20,30,32,33-35,41,43,55,59]. При этом, акрофазы отдельных процессов могут заметно варьировать, хотя большинство авторов полагает, что максимумы отдельных частот сердечных сокращений с повышением сократимости миокарда и систолического давления у здоровых субъектов приходится на вторую половину дня, в то время как наименьшие значения этих показателей были зарегистрированы в 2-4 часа ночи. Вместе с тем, в дневные часы возрастает чувствительность к действию сосудосуживающих и сосудорасширяющих веществ [19, 20,36,37,51]. Об аналогичных сдвигах гемодинамики и физической работоспособности сердца у этих лиц в течение суток сообщают и другие авторы [5,25,30,50,67,68], которые указывают, что в это же время увеличиваются ударный и минутный объемы сердца, а также скорость кровотока в скелетных мышцах. На протяжении суток существенно изменяются и показатели внутрисердечной гемодинамики: фаза асинхронного сокращения увеличивается в ночные часы, также как и длительность периода изгнания и механической систолы, потребление же кислорода и физическая работоспособность сердца достигают максимальных значений в послеполуночное время [16,29,30,32]. У ночных животных основные показатели активности кардиореспираторной системы повышаются, наоборот, в темную фазу суток [9,15]. Исследования, проведенные на большой группе здоровых людей показали, что акрофазы параметров функционального состояния сердечно-сосудистой системы располагаются на протяжении суток последовательно, с определенным временным сдвигом и с возрастом существенных изменений в структуре их алгоритма не наблюдается. При этом амплитуда колебательного процесса отличается динамичностью: она прогрессивно

увеличивается в первую треть жизни индивида и постепенно снижается в последующие годы. Авторы считают, что эта зависимость амплитуды биоритма от возраста имеет математическое выражение, а в графическом изображении напоминает контуры веретена или волчка [17]. Эти результаты согласуются с данными других авторов, которые указывают о возможности возрастных изменений амплитуды колебания показателей гемодинамики [3,8,14,15,18,19,23,25].

В настоящее время большое количество экспериментальных и клинических работ указывает на непосредственное участие барорефлекса в центральной регуляции кровообращения, однако только в отдельных работах изучена роль суточных и сезонных биоритмов в изменении его чувствительности [51,61].

В экспериментах на нормотензивных крысах, для обнаружения спонтанных изменений абсолютных величин артериального давления и барорефлекса эти показатели измерялись через каждые 2 часа в течение 28-30 ч. Во время опытов животные находились в условиях естественного освещения при обычном ритме чередования сна и бодрствования, с обеспечением свободного доступа к воде и пище. Анализ полученных авторами [9,64] данных позволил выявить цикл изменений чувствительности к фенилэфрину, имевший примерно 8-часовой период. Была отмечена разница в амплитуде прироста артериального давления на введение фенилэфрина в зависимости от времени года: у крыс, опыты на которых проводились в мае, подъем артериального давления в ответ на одну и ту же дозу фенилэфрина достигал максимальной величины в 10, 18 и 24 ч, а в октябре – в 6, 14 и 22 ч. При этом наибольшие и наименьшие величины прироста артериального давления отличались в 2-4 раза. Максимальная величина регрессионного коэффициента барорефлекса в мае месяце, была зарегистрирована с 16 до 22 ч, а у животных, тестируемых в октябре - с 22 до 6 ч. В то же время, наибольшие и наименьшие значения регрессионного коэффициента барорефлекса в течение суток отличались в 2-2,5 раза. Авторы заключают, что вместе с артериальным давлением и чувствительность барорецепторного рефлекса подвержена циркадным и сезонным изменениям [5,51].

Известно, что артериальное давление подвергается значительным колебаниям в течение суток как у здоровых лиц, так и у больных артериальной гипертензией. Обращает на себя внимание широкий диапазон значений, полученных разными авторами и касающихся суточной вариабельности этого показателя, среднесуточного уровня и особенно времени наибольшего повышения. Значительная неоднородность данных литературы, по-видимому, обусловлена использованием различных методик регистрации артериального давления. Тем не менее, все исследователи отмечают повышенный размах суточных колебаний артериального давления у больных артериальными гипертензиями по сравнению со здоровыми людьми [9,10,64,65,70,72,73]. Сведения о зависимости вариабельности артериального давления от тяжести гипертензии неоднозначны: по мере прогрессирования болезни обнаружено как уменьшение суточного размаха артериального давления, так и его увеличение; однако в ряде исследований не выявлено различий между размахом суточных колебаний у больных транзиторной и стабильной артериальными гипертензиями. Если у здоровых лиц наиболее высокие значения артериального давления регистрируются днем, а наиболее низкие – ночью, то у больных артериальными гипертензиями максимум артериального давления часто смещается с дневных часов на более позднее время, а в некоторых случаях – на ранние утренние часы [2,5,17]. Артериальное давление в норме повышается во второй половине дня, в то время как при артериальной гипертензии наибольшее его увеличение довольно часто наблюдается в послеобеденные и вечерние часы. Имеются данные о влиянии времени года на течение артериальной гипертензии. В частности, ухудшение наблюдается в зимние месяцы [17,19,22,36,47,60,66,68,72].

Другая группа исследователей, сопоставляя суточный ритм гемодинамики у больных гипертензивной болезнью первой и второй стадии, зарегистрировала повышение артериального давления в утренние, дневные или вечерние часы и его снижение в ночное время. При этом, исходные параметры данных суточного мониторирования этого показателя и особенностей морфофункционального состояния миокарда в двух группах больных в основном не различались ни по значениям показателей, ни по характеру суточного ритма артериального давления. Авторы приходят

к заключению, что формирование суточного ритма артериального давления при разных стадиях гипертензивной болезни зависит от исходных гемодинамических величин [5,9,51].

В клинических условиях исследовали параметры центральной и периферической гемодинамики у здоровых лиц и у больных с гипертензивной болезнью в течение суток, в привычных и при неблагоприятных для них условиях внешней среды. Было установлено, что в процессе адаптации к неблагоприятным условиям внешней среды происходило изменение в циркадной организации суточного ритма показателей сердечно-сосудистой системы у обеих групп испытуемых, которое было наиболее выражено у лиц, страдающих гипертензивной болезнью. Одновременно с этим, изменялась суточная экскреция катехоламинов. Авторы постулируют, что усиление процесса десинхронизации привычного биологического ритма кардиоваскулярной системы коррелируют с углублением патологического процесса, при его переходе от функциональных до органических расстройств [2,5,17]. У пациентов с гипертензивной болезнью изучали суточное колебание артериального давления и изменение параметров центральной гемодинамики. Контрольную группу составляли здоровые добровольцы. У всех исследованных лиц определяли плазменный уровень атриального натрийуретического пептида, кортизола, альдостерона, депрессорного простагландина и активность ренина плазмы. Было обнаружено, что имеется тесная корреляция в 8 часов между гемодинамическими параметрами и функциональной активностью ренин-альдостероновой системы и плазменным уровнем кортизола у лиц, страдающих гипертензивной болезнью, в то время как в 16 и 24 часа не было выявлено какой-либо связи между этими показателями. Вместе с тем, была зарегистрирована отчетливая взаимосвязь между показателями гемодинамики и уровнем депрессорного простагландина во все часы измерения. Авторы полагают, что в разное время суток при гипертензивных состояниях изменяется циркадная регуляция кардиоваскулярной системы [5,28,54,57,72]. У больных гипертензивной болезнью ИБ-ПА стадии в сравнении со здоровыми людьми было установлено нарушение суточной ритмичности основных параметров кровообращения в смещении акрофаз артериального давления и других показателей центральной гемодинамики

с дневных на вечерние и ночные часы, с возрастанием суточной амплитуды колебаний всех рассматриваемых показателей при высоком их среднесуточном значении. У больных ПБ стадии гипертонической болезни было обнаружено более глубокое нарушение суточной структуры кровообращения, выражающееся в смещении акрофазы артериального давления на ночные часы, со снижением среднесуточных показателей ударного и минутного объемов сердца в сравнении со здоровыми лицами и больными ИБ-ПА стадии гипертонической болезнью. Качественно иной тип временной организации кровообращения был зарегистрирован авторами при одностороннем поражении почечных артерий. При вазоренальной форме артериальной гипертензии статистически значимый ритм исследуемых показателей не удалось обнаружить. При этом амплитуда колебаний была резко снижена. Авторы [2,5,36] приходят к заключению, что установленные ими особенности суточной ритмичности показателей кровообращения, по-видимому, отражают многофакторность регуляции кровяного давления и патогенеза артериальной гипертензии, что заставляет воспринимать их гемодинамические механизмы не изолировано, а совместно с основными нейрогуморальными факторами поддержания высокого артериального давления, в частности, такими как ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатико-адреналовая системы, роль которых в формировании суточного стереотипа кровообращения неодинакова при разных формах артериальной гипертензии.

В клинических условиях изучали особенности барорефлекторного контроля и суточную вариабельность артериального давления у больных с «мягкой» артериальной гипертензией и гемодинамически незначимым атеросклеротическим поражением сонных артерий, а также у больных, у которых подобные изменения отсутствовали. Фоновые показатели гемодинамики в обеих группах больных значимо не различались. При исследовании гемодинамических реакций в ответ на стимуляцию барорецепторов сонных артерий было показано, что направленность этих реакций в обеих группах была одинаковой, однако достоверное отличие было выявлено по величине изменения частоты сердечных сокращений в ходе баропробы (кардиохронотропному компоненту синокаротидного барорефлекса). Этот показа-

тель почти вдвое был снижен у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Сопоставление циркадных изменений величин артериального давления выявило, что разность между артериальным давлением в период бодрствования и во время сна была значимо большей у больных без атеросклеротического поражения сонных артерий. Вместе с тем, у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий возрастали коэффициенты, характеризующие вариабельность артериального давления в дневное и ночное время. Авторы [5,17,51] приходят к заключению, что ухудшение барорефлекторного контроля с ослаблением его «демпфирующих» функций может являться причиной увеличения вариабельности артериального давления, что в значительной мере определяет динамику поражения органов-мишеней - сердца и кровеносных сосудов. Такого же мнения придерживаются и другие авторы [15,20,61,62].

Поскольку барорефлекторные механизмы относятся к системе преимущественно быстрого контроля артериального давления, то в условиях их нарушений можно ожидать изменения динамики величин артериального давления при суточном мониторинговании. Однако результаты исследований, выполненных в данном направлении, оказались достаточно противоречивыми. По некоторым данным, хотя при гипертонической болезни и отмечаются большие колебания систолического, но не диастолического артериального давления по сравнению с нормой, эти различия не являются статистически достоверными. В специальных исследованиях [64] показано, что суточная вариабельность артериального давления у лиц с гипертонической болезнью возрастает по мере прогрессирования артериальной гипертензии и степень колебаний артериального давления находится в обратной корреляционной зависимости от чувствительности кардиохронотропного компонента барорефлекса. Авторы полагают, что суточные колебания артериального давления в условиях повседневной деятельности человека обусловлены рефлекторными влияниями преимущественно на общее периферическое сопротивление, а не на систолический индекс.

При исследовании больных гипертонической болезнью и гипертензивных животных было выявлено наличие обратной корреляционной зависи-

мости между колебаниями абсолютных величин артериального давления в течение суток и более коротких сроков наблюдения и чувствительности барорефлекса [5,51]. Аналогичная закономерность была отмечена и при стимуляции синокаротидных барорецепторов, при которой не было выявлено зависимости между динамикой частоты сердечных сокращений и суточными колебаниями артериального давления.

Таким образом, суточные колебания артериального давления у лиц с гипертонической болезнью в значительной мере определяются чувствительностью барорецепторных механизмов регуляции кровообращения и по мнению некоторых авторов [30,51,61,64], решающее значение в этом принадлежит центральной модуляции барорефлекса.

Минимальное количество исследований посвящено оценке суточных колебаний артериального давления при пограничной артериальной гипертензии. Так, при исследовании этих лиц не было выявлено существенных различий в суточных колебаниях систолического и диастолического артериального давления по сравнению с соответствующим возрастным контролем, хотя при пограничной артериальной гипертензии абсолютные величины артериального давления во все сроки наблюдения были выше, чем у здоровых лиц. Колебания систолического артериального давления составили у лиц с пограничной артериальной гипертензией $28,1 \pm 10,2\%$, у здоровых лиц молодого возраста (средний возраст 24 года) – $21,0 \pm 6,2\%$ и пожилого возраста (средний возраст 73 года) – $21,3 \pm 10,5\%$. Колебания диастолического артериального давления в этих группах были равны $30,1 \pm 6,6$; $25,7 \pm 9,0$ и $25,3 \pm 8,5\%$ соответственно [2,5,51,64].

При артериальной гипертензии отмечаются существенные изменения как нейрогенной, так и гуморальной регуляции кровообращения. Более того, при гипертонической болезни возникают существенные органические изменения сердечно-сосудистой системы, что может существенно сказываться на результатах исследования и вторично вызывать нарушения активности механизмов, регулирующих кровообращение. Поэтому наиболее объективные результаты по оценке роли и места барорефлекторных, как и иных механизмов регуляции кровообращения, могут быть получены

на этапе пограничной артериальной гипертензии. В этих условиях патологический процесс лишь начинает формироваться и при наличии благоприятных условий возможно полное обратное развитие уже имеющихся нарушений [5,17,33,51].

По мнению ряда авторов [64], основное значение в снижении чувствительности барорефлекса при артериальной гипертензии, также как и у больных с гипертонической болезнью, имеют нарушения на уровне центрального звена барорефлекса. Косвенно, правильность подобного предположения подтверждается выявленной у лиц с пограничной артериальной гипертензией отрицательной корреляционной связью величин кардиохронотропного компонента барорефлекса и прироста артериального давления при статической нагрузке, поскольку ответ сердечно-сосудистой системы на изометрическую нагрузку в значительной мере обусловлен супрабульбарными влияниями. Что же касается сущности этих изменений, то большинство исследователей связывают их с изменениями либо суточного метаболизма эндогенных пептидов в центральной нервной системе, либо числа и активности специфических рецепторов в стволе мозга на уровне первичных барорецепторных синапсов в ядрах солитарного тракта. Регулирующее влияние нейропептидов на уровень артериального давления может осуществляться не только через специфические рецепторы, но и посредством их взаимодействия с другими нейротрансмиттерами [2,5,58].

В ряде исследований установлено, что одним из существенных факторов в цепи этих событий может являться повышение концентрации ангиотензина-П, микроинъекции которого в ядра солитарного тракта закономерно сопровождаются повышением артериального давления и изменениями чувствительности периферических рецепторов. Влияние на кровообращение может оказывать ангиотензин, образующийся как непосредственно в центральной нервной системе, так и в циркулирующей крови. Поскольку циркулирующий в крови ангиотензин-П плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, то наиболее вероятными точками приложения его действия следует считать гипоталамус и *area postrema* [5,48,50]. О специфичности центрального действия ангиотензина свидетельствует как наличие специфических рецепторов к ангиотензину-П в структурах мозга, имеющих отношение к регуляции артериального

давления, так и четкий гипотензивный эффект, наблюдаемый у крыс со спонтанной артериальной гипертензией, при внутримозговом введении специфических блокаторов конвертирующего энзима. Как считают некоторые авторы, влияние ангиотензина-II на уровень артериального давления связано не только с изменением активности регулирующих уровень артериального давления нервных клеток, проявляющимся в повышении тонуса симпатической нервной системы, но и с целым рядом других эффектов: повышение секреции вазопрессина и АКТГ, увеличение концентрации катехоламинов в плазме, в зависимости от времени суток и года [2,5,17].

Непосредственное отношение к регуляции артериального давления и его изменениям имеют и опиоидные пептиды. Полученные к настоящему времени экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о способности этой группы соединений существенно изменять уровень артериального давления. Характер действия опиоидных пептидов определяется их структурой, дозой и точкой приложения их действия.

О вовлечении опиоидов в процесс регуляции кровообращения свидетельствует: 1) наличие этих веществ в вазомоторных центрах, особенно в продолговатом мозге; 2) их влияние на артериальное давление при экзогенном введении; 3) изменение артериального давления опиоидными антагонистами [16]. Посредством иммуногистохимического и радиоиммунного методов доказано скопление энкефалиниммунопозитивных нейронов в перивентрикулярном, вентромедиальном, дорсомедиальном, аркуатном и других ядрах гипоталамуса. Высокое содержание энкефалиноподобных веществ обнаружено также в нервных терминалах, окружающих ядра солитарного тракта, дорзальные вагальные ядра, в области дна 4-го желудочка, в двояком ядре мозговых структур, являющихся центральными звеньями барорецепторного рефлекса, т.е. почти во всех областях центральной нервной системы, включая мозговой ствол, принимающих непосредственное участие в регуляции гемодинамики. Большинство исследователей при внутривенном введении опиоидов и, в частности, энкефалинов, зарегистрировали преимущественное гипотензивное действие и урежение ритма сердечной деятельности [9,16]. Причиной снижения артериального давления служит

угнетение фоновой симпатической активности.

Сопоставление данных, полученных на нормо- и гипертензивных животных, свидетельствует о неоднородной чувствительности сердечно-сосудистой системы к опиоидам. У бодрствующих нормотензивных и спонтанно-гипертензивных крыс исследовали действие тетрапептидного аналога лейцин энкефалина. При однократном введении соединения исследовали изменение артериального давления у крыс обеих групп в течение 24 часов. У гипертензивных животных эффект был более выраженным и стойким и сопровождался ингибированием функциональной активности мозгового и коркового слоя надпочечников. В связи с этим некоторые авторы предполагают, что в физиологических условиях эндогенные опиоиды не играют важной роли в регуляции гемодинамики, хотя в условиях патологического повышения артериального давления и при остром стрессе имеют компенсаторное значение [5,9,16]. Гиперчувствительность сердечно-сосудистой системы к энкефалинам у спонтанногипертензивных крыс по сравнению с нормотензивными хорошо согласуются с литературными данными о большой плотности опиоидных рецепторов и повышении энкефалиноподобной иммунореактивности в головном мозге у этих животных. Особенно высокая энкефалиноподобная иммунореактивность отмечается в дорзальном вагальном и миндалевидном ядрах, в лимбических нейронах, в ретикулярных медиальных ядрах, медленно протекающая стимуляция которых ведет к гипотензии и брадикардии. Косвенным доказательством повышения активности эндогенной опиоидной системы служит повышение болевого порога у спонтанно-гипертензивных крыс и у больных, страдающих гипертонической болезнью [5,16,72,73].

О вовлечении эндогенной системы и, в частности, энкефалинов в процесс регуляции гемодинамики свидетельствует также благотворное влияние налоксона при различных шоковых состояниях на показатели гемодинамики. Авторы считают, что налоксон подавляет захват катехоламинов экстранейрональными структурами и может усилить действие эндогенных катехоламинов на артерии брюшной полости, способствуя тем самым повышению артериального давления. Некоторые исследователи считают, что энкефалины уменьшают высвобождение норадреналина и, следовательно,

вторично снижают артериальное давление [5]. Эти данные хорошо коррелируют с экспериментальными результатами других авторов, показавших антиадренергическое и антистрессорное влияние энкефалинов [16,53].

Литературные данные в отношении взаимодействия энкефалинов с ренин-ангиотензин-вазопрессорной системой также противоречивы. Часть исследователей сообщает о повышении активности ренина в плазме крови при прессорном воздействии энкефалинов, в то время как другие авторы указывают на повышение активности ренина под влиянием налоксона. Ряд авторов считают, что эндогенные опиоиды оказывают модулирующее влияние на симпатoadреналовую и ренин-альдостероновую системы в условиях умеренного стресса [31].

В ряде работ показано, что при внутривенном введении налоксона у людей повышается чувствительность барорефлекса [31]. Большинство исследователей полагают, что эндогенные опиоиды вовлекаются в контроль гемодинамики лишь при существенном отклонении его параметров от нормы. Не исключено, что повышение артериального давления у лиц с пограничной артериальной гипертензией связано и с изменениями метаболизма других пептидов в центральной нервной системе [5]. Однако вопрос о значении нарушений метаболизма пептидов мозга как одной из возможных причин изменения циркадной барорефлекторной чувствительности у лиц с пограничной артериальной гипертензией ждет своего разрешения.

Циркадный ритм активности ядер мозга, в свою очередь, зависит от состояния управляющих ими нейромедиаторных процессов. Содержание норадреналина в переднем мозге крыс гораздо выше ночью, чем в светлую фазу суток. Ритмически меняется и чувствительность или число постсинаптических рецепторов. При пограничных или начальных формах артериальных гипертензий наиболее частой находкой является увеличение амплитуды суточных колебаний артериального давления. У таких больных наблюдается существенное усиление флюктуации в экскреции с мочой адреналина и норадреналина. При этом максимум выведения адреналина приходится также, как и у здоровых людей, на 12-16 часов. При первичном и вторичном гипоталамическом синдроме

у ряда больных также выявляется значительное увеличение амплитуды колебаний артериального давления и пульса [5,31,45,53,58].

Литературные источники последних лет свидетельствуют о возможной роли эндотелина – пептида эндотелиального происхождения в контроле функции сердечно-сосудистой системы [29]. Последний является пептидом, выделяющимся из эндотелия сосудов, который повышает тонус гладких мышц кровеносных сосудов и обладает центральным прессорным действием. Имеются указания об антагонистической активности эндотелина в отношении гипотензии, вызываемой гипотензивными средствами центрального действия [37]. Некоторые авторы полагают, что эндотелин может вызвать гипертензию не только за счет сужения сосудов, но и в результате уменьшения активности барорецепторов [63].

Другая группа исследователей сообщает о вазоконстрикции почечных сосудов под влиянием эндотелина. Авторы [29,49] полагают, что эндогенный эндотелин может иметь отношение к патогенезу артериальной гипертензии и почечных патологий.

Помимо контрактильных, эндотелий сосудов вырабатывает и релаксирующие факторы. Повреждение эндотелия при атеросклерозе и артериальной гипертензии может повышать сосудосуживающий эффект норадреналина и других симпатомиметических аминов. Авторы заключают, что нарушение образования эндотелин релаксирующего фактора способствует развитию артериальной гипертензии [51].

Анализ литературных данных последних лет свидетельствует о наличии определенной связи между эндотелиальным релаксирующим фактором и атриальным натрийуретическим пептидом. Некоторые исследователи считают, что клетка эндокарда или эндотелиальные клетки кровеносных сосудов предсердий постоянно выделяют фактор, имеющий те же свойства, что и эндотелиальный релаксирующий фактор, оказывающий «тоническое» тормозное модулирующее воздействие на секрецию атриального натрийуретического пептида [28,52].

Литературные источники указывают на влияние предсердного натрийуретического пептида на цен-

тральные и периферические механизмы регуляции кровообращения [38].

В настоящее время известно, что система натрийуретического пептида состоит из трех эндогенных лигандов: атриального пептида, пептида головного мозга и пептида типа «С». Для первых двух пептидов соответствующими рецепторами являются – гуанилат циклаза-А и гуанилат циклаза-В, в то время как для пептида типа «С» – одноименный – «клиренс» рецептор (clearance receptor) – «С»-рецептор [28,38]. Было установлено, что атриальный пептид и пептид головного мозга действуют, в основном, в качестве сердечных гормонов. В отличие от них, пептид «С» обладает нейропептидной активностью в центральной нервной системе. Секреция атриального пептида и пептида головного мозга может циркадно изменяться при различных гипертензивных состояниях, оказывая влияние на суточное колебание гемодинамических параметров. Более того, была показана возможность локальной продукции почками пептида типа «С». Авторы считают, что система натрийуретического пептида участвует в модулирующем механизме действия в процессе формирования артериальной гипертензии [54].

Таким образом, циркадные ритмы играют важную роль в регуляции гемодинамики. Изменение течения биоритмов сопряжено с мобилизацией адаптационных процессов и, соответственно, возникновением десинхроноза, не только как постоянного проявления патологии, но и наиболее раннего предвестника клинического проявления продромальной стадии заболевания. Несмотря на очевидный прогресс в изучении физиологических механизмов различных аспектов саморегуляции сердечно-сосудистой системы, возникает необходимость дальнейших фундаментальных исследований в этой области, с целью рациональной фармакотерапии различных сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Стрелков Д.Г., Чибисов С.М., Халберг Ф., Корнелиссен Ж. Сравнительная оценка показателей суточного артериального давления у преподавателей и студентов во время каникул и сессии. Материалы Международной научно-практической конференции Южно-федерального

округа “Экстремальная медицина. Проблемы экстремальных состояний», 25-27 октября 2006 г. Владикавказ: 2006; 5-7.

2. Арушанян Э.Б., Батурин В.А. В книге: Основы хронофармакологии. Ставрополь: 1989.

3. Благоднаров М.Л., Чибисов С.М., Фролов В.А. Применение инновационных технологий в хронокардиологии. Тез. докл. I Межд. симп. «Адаптационная физиология и качество жизни: «Проблемы традиционной и инновационной медицины», 14-16 мая 2008 г. РУДН. М.: 2008; 56-58.

4. Благоднаров М.Л., Фролов В.А., Чибисов С.М. О некоторых патогенетических и адаптационных механизмах острой коронарной патологии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М.: 2008; 145 (5): 516-521.

5. Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А. В книге: Барорецепторные рефлексy. Л.: 1988.

6. Гамбурцев А.Г., Аптикаева О.И., Чибисов С.М., Стрелков Д.Г., Степанова С.И. Исследование особенностей динамики медицинских показателей как реакций на внешние воздействия. Тез. докл. конф. РАН «Фундаментальные науки в медицине», 3-4 декабря 2007 г. РАН М.: 2007; 41-42.

7. Гамбурцев А.Г., Чибисов С.М., Стрелков Д.Г. Вариации артериального давления и частоты сердечных сокращений по данным многосуточного мониторинга и их вероятная связь с внешними воздействиями. Ж. Геофизические процессы и биосфера 2008; 7 (2): 53-67.

8. Гуров Ю.В., Загускин С.Л. Хронодиагностика функционального состояния человека и заболевания сердца с помощью пространственных образов. Материалы I Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. Владикавказ: 2008; 130-131.

9. Гонгадзе Н.В. Изменение сердечно-сосудистых показателей и функции барорефлекса при негативном эмоциональном воздействии у нормо- и гипертензивных крыс и у крыс с деафферентированными синокаротидно-аортальными зонами в разное время суток. Изв. Акад. наук Грузии. Биол. серия, 2008; 34 (3-4): 131-138.

10. Евдокимова Е.В., Маркова Л.И., Радзевич А.Э. Оценка суточного профиля артериального давления и церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией при лечении пилменидином. Тез. докладов XI Российского национального конгресса “Человек и Лекарство”. М.: 2004; 21.

11. Загускина С.С., Загускин С.Л., Гуров Ю.В., Честнов М.М. Анализ нелинейных колебаний периодов

сердечных сокращений и дыхания при послестрессовых состояниях у больных, перенесших инфаркт миокарда. Экстремальная медицина. Проблемы экстремальных состояний. Материалы научно-практ. конф. ЮФО. Владикавказ: 2006; 54-56.

12. Загускина С.С., Загускин С.Л., Гуров Ю.В. Необходимость учета окологосударственных ритмов при оценке вариабельности ритма сердца. Бюлл. экпер. биол. и мед. 2008; 137 (8): 161-165.

13. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Чибисов С.М. Роль Проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН в развитии внутренней медицины (к 25-летию создания). Клиническая медицина 2007; 9: 14-17.

14. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Чибисов С.М. Хронобиология и хрономедицина - их актуальное направление в науке (к 25-летию Проблемной комиссии по хронобиологии и хрономедицине РАМН). Владикавказский медико-биологический вестник 2007; 7 (13): 54-57.

15. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Чибисов С.М. Хронобиология и хрономедицина – стратегическое направление в медицине. Мат. I Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. 15-17 октября 2008. Владикавказ: 2008; 5-6.

16. Медведев О.С. Оплаты и регуляция гемодинамики. В кн.: Фармакология кардиотропных средств. Сб. научных трудов НИИ фармакологии. М.: 1984; 130-144.

17. Оранский И.Е., Царфис П.Г. В книге: Биоритмология и хронотерапия. М.: «Высшая школа»; 1989: 1-30.

18. Подладчикова Т.В., Рагульская М.В., Чибисов С.М., Стрелков Д.Г. Долгосрочное мониторирование и математическое моделирование хронобиологических изменений среднего артериального давления у различных возрастных групп. Успехи современного естествознания. М.: 2008; 2: 20-31.

19. Сотерн Р., Корнелиссен Ж., Халберг Ф., Чибисов С.М., Благоданова М.Л. Закономерности оценки индивидуальной минуты. Вестник РУДН, сер. Медицина. М.: 2007; 6: 50-55.

20. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Изучение роли имидазолиновых рецепторов центральной нервной системы в регуляции кровообращения при артериальной гипертензии. Сб. тезисов Российского национального конгресса кардиологов. Санкт-Петербург: 2002; 442.

21. Чибисов С.М., Катинас Г.С., Халберг Ф. Хроноструктура биоритмов сердца до и после

электрической кардиоверсии. Мат. I Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. 15-17 октября 2008. Владикавказ: 2008; 55-58.

22. Чибисов С.М., Обридко В.Н., Рагульская М.В., Стрелков Д.Г., Подладчикова Т.Н. Оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы человека при воздействии различных внешних факторов. Технологии живых систем 2008; 3: 3-12.

23. Чибисов С.М., Подладчикова Т.В., Рагульская М.В., Стрелков Д.Г. Оценка и прогноз результатов мониторинга среднего артериального давления у различных возрастных групп. Научн. труды VIII Международ. конгресса «Здоровье и образование в XXI веке. Концепция болезней цивилизации», 14-17 ноября 2007 г. РУДН. М.: 2007; 734-742.

24. Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Колесников Д.Б., Лобода А.Ю. Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов. Клиническая медицина 2008; 6: 30-35.

25. Чибисов С.М., Стрелков Д.Г., Халберг Ф. Диагностическое значение долгосрочного мониторинга артериального давления при различной ситуационной обстановке. Вісник Чернівці, Україна 2006; 4: 192-193.

26. Чибисов С.М., Катинас Г.С., Халберг Ф. Хроноструктура биоритмов сердца до и после электрической кардиоверсии. I Всероссийский съезд по хронобиологии и медицине. Владикавказ: ИПО СОИГМС; 2008: 55-58.

27. Ahle M.C. Silver R. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. Trends in Neurosci 2005; 28: 145-151.

28. Boomsma F., Van Den Meiracker A.H. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. Cardiovasc. Res. 2001; 51: 442.

29. Bohm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. Cardiovasc. Res. 2007; 76: 8.

30. Brooks M., Cornelissen G., Katinas G., Schaffer E., Hart F. Misdiagnosed “prehypertension”, based on 24-hour ambulatory monitoring corrected by chronometrically interpreted weeklong surveillance. Proceedings, International Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology. Chengdu, China. September 24-26, 2006; 58-60.

31. Bruguerdl B. and Labreque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. Adv. Drug Delivery Reviews 2007; 59: 9-10, 883-895.

32. Chibisov S.M., Eremina I.Z., Strelkov D.G., Romanova E.A., Kharlickaya E.V., F. Halberg, Cornelissen G., Syutkina E.V. Physiological data variation in rabbits under extreme environmental conditions (magnetic storm). *European Journal of natural history* 2006; 2: 54-58.
33. Cornelissen G., Bratteli C., Alinder C., Katinas G., Eawson M.J., Cohn J., Halberg F. About daily and about weekly hemodynamic variations, including small-and large-artery compliance. *Proceeding, International Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology*. Chengdu, China. September 24-26, 2006; 114-118.
34. Cornelissen G., Halberg F., Katinas G., Watanabe Y., Sothorn R.B., Siegelova et al. Chronotheranostics of MESOR-normotension vs. circadian overswing, i.e., CHAT. In: Halberg F., Kenner T., Fiser B., Siegelova J., eds. *Proceedings, Symposium, Noninvasive Methods in Cardiology*. Brno, Czech Republic: Department of Functional Diagnostics and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Masaryk University: 2006; 30-32.
35. Cornelissen G., Halberg H.W., Webdt H.W., Nelson R.D., Schwartzkopff O., Wang Z.R. et al. Transyears, about 17-month cycles in opinion polls about US president. Тез. докл. I Межд. симп. «Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины», 14-16 мая 2008, РУДН. М.: 2008; 387-390.
36. Calhoun D.A. et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: 510.
37. Dhaun N. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on Hypertension, *J. Hypertension* 2008; 52: 452.
38. Garcha R.S., Hughes A.D. CNP, but not ANP or BNP, relax human isolated subcutaneous resistance arteries by an action involving cyclic GMP and BKCa channels. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Sys.* 2006; 7: 87.
39. Halberg F., Cornelissen G., Schwartzkopff O., Katinas G.S. et al. Chronometanalysis: magnetic storm associated with a reduction in circadian amplitude of rhythm in corneal cell division. *Proceedings, International Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology*, Chengdu, China. September 24-26, 2006; 40-42.
40. Halberg F., Cornelissen G., Siegelova J., Fiser B., Dobsak P., Kenner T., Placheta Z. et al. Blood pressure or, tarher, blood pressure variability disorders, VVDS, discussed in Brno on October 6, 2008. *Вестник РУДН* 2008; 7: 13-19.
41. Halberg F., Cornelissen G., Sothorn R.B., Hillman D., Katinas G.S., Noley E.S. et al. Global challenges of monitoring vascular variability and space weather. In: Halberg F., Kenner T., Fiser B., Siegelova J., eds. *Proceedings Noninvasive Methods in Cardiology 2007*, Brno, Czech Republic, November 11-14, 2007. Brno: Department of Functional Diagnostics and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Masaryk University (ISBN 978 89 7018 463 4); 2007: 10-27.
42. Halberg F., Cornelissen G., Watanabe Y., Otsuka K., Tomlinson B. et al. Transient circadian blood pressure overswing (CHAT), an intermediate stage between MESOR-normo and-hypertension. *Proceedings, International Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology*, Chengdu, China. September 24-26, 2006; 6-10.
43. Hamamatsu A., Cornelissen G., Otsuka K., Halberg F. et al. Linear and nonlinear thymometry documents a transyear and a cishalfyear in sudden cardiac death (ICD 10, code 146.1) in Tokyo. In: *Proceedings, International Symposium, Problems of ecological and physiological adaptation*, People's Friendship University of Russia. Moscow, 30-31 Jan, 2007. Moscow: People's Friendship University of Russia; 2007: 542-545.
44. Hannibal J. Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract. *J. Cell Tissue Res.* 2002; 309: 73-88.
45. Katinas G.S., Cornelissen G., Hoogerwerf W.A., Halberg F. Phase differences between peripheral and central clock genes. *Proceedings, Internationale Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology*, Chengdu, China. September 24-26, 2006; 101-105.
46. Katinas G.S., Halberg F., Cornelissen G., Strelkov D.O. et al. Correlations among solar wind speed (SWS), blood pressure (BP) and heart rate (HR) chronome. In: *Proceedings, International Symposium, Problems of ecological and physiological adaptation*, People's Friendship University of Russia, Moscow, 30-31 Jan, 2007. Moscow: People's Friendship University of Russia; 2007: 555-559.
47. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE-2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 463.
48. Kirkby N.S. The endothelin system as a therapeutic target in cardiovascular disease: Great expectations or bleak house? *Briti J. Pharmacol.* 2008; 153: 1105.
49. Kumagai Y., Cornelissen G., Fujimura A., Halberg F., Kharlitskaya E.V. et al. Chronotherapy of vascular variability disorders: a challenge for the clinic. Тез. докл. I Межд. симп.

«Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины», 14-16 мая 2008. РУДН. М.: 2008; 404-407.

50. Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. Baroreceptor reflex and arterial hypertension. *Russ. J. Physiol.* 2008; 94(10): 1171-1180.

51. Mozzanica N., Aldo F., Finzi A., Foppa S., Vignati G., Villa M. Association between circadian rhythms of endogenous hypothalamic opioid peptides and of natural killer cell activity. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991; 13 (2-3): 317-321.

52. Maybauer M.O. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22: 253.

53. Munagala V.K., Burnett J.C., Redfield M.M. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr. Probl. Cardiol.* 2004; 29: 707.

54. Padia S., Sigary H: Renin inhibition as a new strategy to combat cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rev.* 2007; 3: 39.

55. Shcerbin Yu.I., Khrustaleva R.S., Tsyrlin V.A. A study of spontaneous and reflex electrical efferent activity in sympathetic nerve of rats. *Russ. J. Physiol.* 2000; 83(3): 320-328.

56. Reppert Sm., Wlaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 934-941.

57. Sundaram S., Halberg F., Katinas G., Schwartzkopff O., Holley D.C. I-day vs 7-day CHAT/MESOR-hypertensive index for chronobiologic primary care? *Proceedings, International Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology, Cnengdu, China. September 24-26. 2006; 212-216.*

58. Reghunandan V., Reghunandan R. Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei. *J. Of Circadian Rhythms* 2006; 4(2). (pages quantity not for citing).

59. Ruggeri P., Cogo C.E., Picchio V. et al. Reflex, cardiovascular responses to somatic stimulation in SHR. *J. Hypert.* 2000; 18: 595-600.

60. Shreenivas S., Oparil S. The role of endothelin-1 in human hypertension. *Curr. Opin. Cardiol.* 2008; 23: 350.

61. Tsyrlin V.A., Zverev O.G., Zverev D.A., Shlachto E.A. Hemodynamics and activation of mechanoreceptors in the human carotid sinus. *Russ. J. Physiol.* 2001; 87(5): 577-588.

62. Watanabe Y., Cornelissen G., Halberg F., Blagonravov M.B., Chibisov S.M. Parameter-tests assess the effectiveness of Neulotan with hydrochlorothiazide added to Benidipine. Тез. докл. I Межд. симп. «Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины», 14-16 мая 2008. РУДН; М.: 2008; 413-417.

63. Watanabe Y., Cornelissen G., Katinas G., Watanabe F., Otsuka K. et al. Differing modulations by seasons, paraseasonality and geomagnetics found at different circadian stages. In: *Proceedings, 59th Annual Meeting, Japan Society of Neurovegetative Research, November 1-3, 2006. Tokyo: 2006; 61-63.*

64. Watanabe Y., Cornelissen G., Katinas G., Halberg F. Transyearly components in the adult human circulation. *Proceedings, Internationale Conference on the Frontiers of Biomedical Science: Chronobiology, Cgengdu, China. September 24-26, 2006; 239-242.*

65. Watanabe Y., Halberg F., Cornelissen G., Katinas G., Watanabe F., Otsuka K. et al. Various modulations by the seasons and by paraseasonality at different circadian stages. *The Autonomic Nervous System* 2007; 44: 255-258.

66. Watanabe Y., Katinas G., Cornelissen G., Sothorn R.B., Siegelova J., Fiser B. et al. Time course of blood pressures over 18 years analyzed separately by day and by week. In: Halberg F., Kenner T., Fiser, Siegelova J., eds. *Proceedings, Symposium, Noninvasive Methods in Cardiology. Brno, Czech Republic: Department of Functional Diagnostics and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Masaryk University: 2006; 42-46.*

67. Zaguskin S.L., Zaguskina L.D., Zaguskina S.S. Intracellular regulation of oxygen consumption in isolated crayfish stretch receptor neuron. *Cell and Tissue Biology* 2008; 2 (1): 57-63.

68. Zaslavskaya R.M., Varshitsky M.G., Teibloom M.M. et al. Mechanism of hypotensive effect of clonidine, inderal, methyl dopa in chronotherapy and traditional therapy in hypertensive patients. *J. Interdiscip. Cycle Res.* 1989; 20 (3): 247-248.

69. Zverev O.G., Tsyrlin V.A. The effect of clophelin on the carotid sinus and cardiopulmonary baroreceptor reflexes in man. *Russ. J. Physiol.* 2009; 95(11): 1190-1197.

SUMMARY

THE ROLE OF SEASONAL CIRCADIAN RHYTHMS IN HEMODYNAMIC REGULATION

Gongadze N., Gabunia L., Bakuridze K., Abulashvili D., Makharadze T.

Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology, Syndrom diagnostic Department of internal diseases; Tbilisi I clinical hospital, Tbilisi, Georgia

The review analyzes the possible role of multioscillatory circadian system in the seasonal circadian

variability of basic indices of cardiovascular system and probable mechanisms of development of changes in diurnal rhythms of the organism. It was postulated the close relationship between hemodynamic parameters and homeostatic mechanisms of circulation. The destruction of relationship may initiate the development of pathologic condition – desynchronizes. Studies suggest a potential role of relationship between circadian rhythms and secretion of vasoactive peptides, such as angiotensine, endothelins, sodium uretic peptide, endothelial relaxing factor and enkephalins, the circadian rhythmicity of receptor.

It is suggested the necessity of investigation of circadian hemodynamic rhythms during desynchronoses formation in purpose of rational pharmacotherapy of different cardiovascular diseases.

Key words: multioscillatory circadian system, seasonal circadian variability, circadian rhythms, secretion of vasoactive peptides, cardiovascular system.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ СЕЗОННЫХ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ

Гонгадзе Н.В., Габуния Л.Ю., Бакуридзе К.А., Абулашвили Д.С., Махарадзе Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент медицинской фармакологии, департамент синдромной диагностики внутренних болезней; I клиническая больница, Тбилиси, Грузия

Многочисленные литературные источники свидетельствуют о повышенном интересе ученых в отношении изучения особенностей хронофармакологического воздействия различных лекарственных средств. В представленной обзорной статье проанализирована функциональная роль влияния мультиосцилляторной циркадной системы на сезонную суточную флюктуацию основных показателей сердечно-сосудистой системы и рассмотрены возможные механизмы, способствующие изменению привычного для организма циркадного ритма. Постулировано, что имеется тесная взаимосвязь между вариабельностью параметров гемодинамики и гомеостатическими механизмами регуляции

кровообращения, нарушение которой вызывает развитие патологического состояния в виде десинхроноза. В статье значимая роль отводится также циркадным взаимоотношениям секреции различных вазоактивных средств, в частности, ангиотензина, эндотелинов, натрийуретического пептида, эндотелиального релаксирующего фактора и энкефалинов, с изменением циркадной чувствительности их одноименных рецепторов.

Делается заключение о необходимости учета сезонных и циркадных колебаний ритмов гемодинамики в процессе развития десинхроноза с целью проведения рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

რეზიუმე

სეზონური ცირკადული რითმების როლი ჰემოდინამიკის რეგულაციაში

ნ. გონგაძე, ლ. გაბუნია, კ. ბაკურიძე, დ. აბულაშვილი, თ. მახარაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი, შინაგანი სნეულებების სინდრომული დიაგნოსტიკის დეპარტამენტი; თბილისის I კლინიკური საავადმყოფო, თბილისი, საქართველო

მრავალრიცხოვანი ლიტერატურული წყაროები მიუთითებს მკვლევართა გაზრდილი ინტერესის შესახებ სხვადასხვა წამლების ქრონოფარმაკოლოგიურ ზემოქმედებასთან დაკავშირებით. წარმოდგენილ მიმოხილვით სტატიაში გაანალიზებულია გულსისხლძარღვთა სისტემის ძირითადი მაჩვენებლების სეზონურ და დღეღამურ ფლუქტუაციაზე მულტიოსცილატორული ცირკადული სისტემის ფუნქციური როლი და განხილულია ის სავარაუდო მექანიზმები, რომლებიც ხელს უწყობენ ორგანიზმისთვის ჩვეული ცირკადული რითმის ცვლილებებს. პოსტულირებულია, რომ მჭიდრო ურთიერთკავშირი არსებობს ჰემოდინამიკის პარამეტრებისა და სისხლმიმოქცევის ჰომეოსტატიური რეგულაციის მექანიზმების ვარიაბელობას შორის, რომლის დარღვევაც პათოლოგიური მდგომარეობის – დესინქრონოზის განვითარებას განაპირობებს. სტატიაში

ასევე გამახვილებულია ყურადღება იმ დღეღამურ ურთიერთკავშირზე, რომელიც არსებობს სხვადასხვა ვაზოაქტიურ პეპტიდებს – ანგიოტენზინი, ენდოთელინები, ნატრიურეზული პეპტიდი და თანამოსახედე რეცეპტორების მგრძობელობის ცირკადულ ცვლილებებს შორის.

კეთდება დასვნა, რომ გულსისხლძარღვთა სხვადასხვა დაავადებების რაციონალური ფარმაკოთერაპიის მიზნით, დესინქრონოზის განვითარების პროცესში აუცილებელია გათვალისწინებულ იქნას ჰემოდინამიკის რითმების ცირკადული ფლუქტუაცია.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГИПЕРСЕНСИТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

Саканделидзе Ц.Г., Чичуа З.Д., Лазвиашвили И.К., Чичуа Н.З.

Университетская клиническая больница им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Медикаментозная аллергия является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [1,4,5,8]. Частота аллергических реакций за последние годы значительно возросла. Увеличилась также тяжесть течения аллергических заболеваний, что проявляется в виде увеличения случаев госпитализации по поводу анафилаксии. Бывшие редкими, опасные для жизни, аллергические реакции на сегодняшний день стали обычными.

Медикаментозная аллергия и гиперчувствительность исследуются в течение многих десятилетий, однако, по сей день, существует множество нерешенных вопросов. Необходимо учитывать, что на фармацевтическом рынке появляются новые лечебные препараты, безопасность которых часто исследована неполностью и их применение сопровождается возникновением нежелательных лекарственных реакций. Во многих медикаментах, особенно в биодобавках, использованы одни и те же компоненты, которые могут вызвать перекрестные реакции.

Известно [1,2], что по времени развития гиперсенситивные реакции после приема лекарств - как для

лечения, так и с целью диагностики - классифицированы на немедленные и замедленные. Элементы немедленных реакций, как правило, появляются в течение одного часа после приема препарата и опосредованы IgE-антителами, а замедленные реакции проявляются один час спустя после приема лекарства и опосредованы Т-клетками.

Материал и методы. К индивидуальным методам профилактики медикаментозной аллергии относятся, в первую очередь, тщательный сбор анамнеза у больного. Среди описываемых в литературе эпизодов анафилактического шока летальный исход в большинстве случаев развивается ввиду отсутствия тщательно собранного аллергологического анамнеза. Если в анамнезе имеются симптомы даже легкой аллергической реакции (крапивница), препарат должен быть заменен. При замене препарата следует учитывать возможность развития перекрестной аллергической реакции [7]. В таблице приведены группы лекарств, применение которых может вызвать развитие перекрестных аллергических реакций.

Таблица. Группы лекарств, имеющие общие детерминанты

Общая детерминанция	Лечебный препарат
β-лактамное кольцо	Пенициллины (биосинтетические пенициллины – бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, полусинтетические пенициллины – оксациллин, метициллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, пенициллинамин и др.). Цефалоспорины, (кефзол, цефтриаксон, цефазолин, авексон и др.)
Производные парааминобензойной кислоты	Новокаин, лидокаин, анестезин и родственные вещества, парааминосалициловая кислота, сульфаниламиды (норсульфазол, сульфазин, уросульфазол и др.).
Бензол-сульфонамидная группа	Тиазидные диуретики (гипотиазид и др.), фуросемид.
Группа феногиазина	Нейролептические средства (хлорпромазин, аминазин, пропазин, фторацизин и др.) Антигистаминные (прометазин, дипразин, пипольфен) Коронарорасширяющие (хлорацизин, нонахлазин) Антиаритмические (этмозин).

Основой для диагноза медикаментозной аллергии и гиперчувствительности является история болезни пациента (аллергологический анамнез), а также подобранные на основе клинических проявлений тесты *in vivo* и *in vitro*.

«Прик»-тест (тест уколом), интрадермальный (внутрикожный) и провокационные (ингаляционные) тесты являются самыми доступными для аллергического тестирования [3]. Определение уровня специфического IgE также широко распространенный и доступный *in vitro* метод для диагностики аллергических реакций немедленного типа. Однако его информативность и чувствительность недостаточны. Тесты активации базофилов и пролиферации лимфоцитов также могут быть использованы в диагностических целях, но для проведения пробы требуются дополнительные данные и специальные реагенты.

Для диагностирования аллергических реакций немедленного типа аллергические кожные пробы представляют основной метод исследования. С целью избежания опасных реакций, которые могут развиваться во время проведения пробы, с особой осторожностью следует использовать основные реагенты в соответствующих разведениях.

In vitro тесты могут быть использованы при лекарственной аллергии, однако, они менее чув-

ствительны и недостаточно специфичны, чем при нелекарственной аллергии. Некоторые клеточные тесты: высвобождение гистамина, активация базофилов, цистеин-лейкотриеновые высвобождения, Т-клеточные пробы (пролиферация, активация) являются значимыми методами исследования, однако их специфичность и чувствительность нуждаются в дополнительном подтверждении.

Для уточнения диагноза медикаментозной аллергии особое значение имеет проведение провокационных проб с применением лекарств, которые предусмотрены с целью лечения, однако эта процедура должна быть проведена с особой осторожностью и лишь при объективной необходимости, когда это является единственной возможностью для установления диагноза. Провокационная проба может вызвать опасные для жизни системные реакции, вплоть до анафилактического шока. Кроме того, даже отрицательный результат провокационной пробы не является полной гарантией толерантности в связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов при их проведении.

Результаты и их обсуждение. Для установления диагноза медикаментозной аллергии первостепенное значение имеет детальный аллергологический анамнез больного, который позволит заключить, является ли симптоматика выражением лекарственной гиперчувствительности и какой медика-

мент вызвал эту реакцию. Под эгидой ассоциации аллергологов и клинических иммунологов Европы составлен опросник, который обеспечивает стандартную директиву при лекарственно-аллергической реакции. Он переведён на многие языки мира и доступен в режиме он-лайн (<http://www.caaci.net>). Опросник представляет практический компромисс, в нем отражены вопросы и методы исследования, которые имеют значение как в острой фазе аллергии, так и в период ремиссии. Особое внимание уделяется клиническому статусу больного [6] (заинтересованность как кожи, так и внутренних органов), освещаются некоторые лабораторные методы, которые представляют интерес при реакциях лекарственной гиперчувствительности (общий анализ крови, печеночные пробы и общие параметры) и общедоступны для всех клинических лабораторий.

С учётом опыта европейских стран нами разработан сравнительно упрощённый опросник, в который включены основные вопросы для выявления лиц группы повышенного риска, в том числе вопросы, позволяющие выявить:

- 1) наличие у пациентов аллергических реакций, вызванных аллергенами различной этиологии (бытовые, пищевые, лекарственные, грибковые, пыльца растений). При выявлении в анамнезе лекарственной аллергии необходима конкретизация, к каким группам лекарственных средств и к каким препаратам отмечалась аллергическая реакция в анамнезе;
- 2) наличие у пациента грибковых заболеваний (эпидермофития, дерматомикозы различной этиологии), поскольку при грибковых заболеваниях возможны перекрестные аллергические реакции с пенициллинами.

Разработанный нами упрощённый опросник внесён в историю болезни пациентов Университетской клинической больницы им. Ив. Джавахишвили и используется при сборе анамнеза. В случае положительного ответа хотя бы на один вопрос проводится консультация аллерголога.

Таким образом, для установления диагноза медикаментозной аллергии необходим тщательный сбор аллергологического анамнеза больного и проведение аллергических проб *in vivo* и *in vitro* с интерпретацией результатов с участием аллерголога.

Первичные результаты применения данного

опросника в клинике показали положительную динамику в выявлении пациентов группы повышенного риска, что даёт возможность подключить к обследованию аллерголога и предотвратить развитие аллергических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ბ. მაჭავარიანი, ც. საკანდელიძე, მ.თუ-თაშვილი. მედიკამენტოზური ალერგია. თბ.: 2005; 42-50.
2. თ. ჩიქოვანი. იმუნოლოგია. თბ.: 2007; 101-111.
3. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
4. Baiardini I. Pasquali M. Giardinia Speechia C. Passalacqua G. Venturi S. Rhinasthma: a new specific questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 289-294.
5. Bousquet P., Demoli A., Romano W. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the endadad database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergi* 2009; 64: 179-183.
6. Guyatt GH. Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR Clinical Significance of health status measures. *May O Cmin. Proe.* 2002; 77: 371-383.
7. Maurer M. Zuberbier T Undertreatment of Rhinitis and Asthma Symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy* 2007; 62: 1057-1063.
8. The World Health Report 2008 Primary health care-now more than ever. Geneva: World Health Organization; 2008.

SUMMARY

SEVERAL INDEXES NEEDED FOR EVALUATION OF HYPERSENSITIVE REACTIONS OF THE MEDICINE

Sakandelidze Ts., Chichua Z., Lazviashvili I., Chichua N.

Iv. Javakhishvili Clinical Hospital of the University, Tbilisi, Georgia

Drug allergy represents the dominant problem of twenty first century. Number of heavy allergic reactions is increased that is obvious through the increasing number of hospitalizations. Mentioned problem

is extended through the rapid development of pharmaceutical industry. Lots of drugs industrialized on a drug market aren't analyzed properly and give rise to undesirable allergic reactions.

Diagnostics of drug allergy requests some methodical approaches: detailed collection of Allergic anamnesis and appropriate in vivo and in vitro test sampling. Questionnaire, formulated under the patronage of European Association of Allergologist and clinical Immunologists ensures standard directives for the collection of detailed allergic Anamnesis. Foreseeing the regional peculiarities, we have formulated the simplified version of the questionnaire. In case of positive answer analysis are accompanied and made by Allergologist who makes the sampling of in vivo and in vitro tests.

Key words: European Association of Allergologist.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГИПЕРСЕНСИТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

Саканделидзе Ц.Г., Чичуа З.Д., Лазвиашвили И.К., Чичуа Н.З.

Университетская клиническая больница им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Медикаментозная аллергия является сложной проблемой XXI века. Тяжелые, опасные для жизни аллергические реакции, ранее редкие, на сегодняшний день стали обычными и частыми, что подтверждается увеличением числа госпитализаций по поводу анафилаксии.

Проблема аллергии усугубляется бурным ростом числа новых лекарств, безопасность которых иногда исследована неполностью и их применение сопровождается возникновением нежелательных лекарственных аллергических реакций.

Диагностика медикаментозной аллергии требует системного методичного подхода: досконального сбора аллергологического анамнеза и проведения соответствующих проб - in vivo и in vitro. Под эгидой Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов разработан опросник, который обеспечивает стандартную директиву для

сбора детального аллергологического анамнеза. С учетом региональных особенностей авторами статьи составлен упрощенный вариант опросника, который внесен в истории болезни пациентов Университетской клинической больницы им. Ив. Джавахишвили и позволяет определить риск группы. При выявлении аллергической предрасположенности больного к обследованию подключается аллерголог, который проводит пробы in vivo и in vitro.

Первичные результаты применения данного опросника в клинике показали положительную динамику в выявлении пациентов группы повышенного риска, что позволяет подключить к обследованию аллерголога и предотвратить развитие аллергических осложнений.

რეზიუმე

წამლისმიერი ჰიპერსენსიტიული რეაქციების შეფასების ზოგიერთი მაჩვენებლები

ც. საკანდელიძე, ზ. ჩიჩუა, ი. ლაზვიაშვილი, ნ. ჩიჩუა

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის საუნივერსიტეტო კლინიკური საავადმყოფო, თბილისი, საქართველო

მედიკამენტური ალერგია წარმოადგენს XXI საუკუნის რთულ პრობლემას. სადღეისოდ სიცოცხლისათვის საშიში, მძიმე ალერგიული რეაქციების რიცხვმა იმატა, რაც დასტურდება აღნიშნულის გამო ჰოსპიტალიზაციათა რაოდენობის მატებით. ალერგიის პრობლემა მძიმდება რაოდენობის სწრაფი ზრდით, რომელებიც ბოლომდე არ არის გამოკვლეული და ხშირად იწვევენ არასასურველ ალერგიულ რეაქციებს.

მედიკამენტური ალერგიის დიაგნოსტიკა მოითხოვს მეთოდურ მიდგომას: ალერგიული ანამნეზის დაწვრილებით შეგროვებას, შესაბამისი in vivo და in vitro სინჯების ჩატარებას. ალერგოლოგებისა და კლინიკური იმუნოლოგების ევროპული ასოციაციის ეგიდით შედგენილია კითხვარი, რომელიც უზრუნველყოფს სტანდარტულ დირექტივას დეტალური ალერგიული ანამნეზის შეგროვებისათვის. რეგონული თავისებურებების გათვალისწინებით, სტატიის ავტორთა

მიერ შედგენილია კითხვარის გამარტივებული ვარიანტი: დადებითი პასუხის შემთხვევაში კვლევაში მონაწილეობს ალერ-

გოლოგი, რომელიც იღებს საჭირო ზომებს ალერგიული გართულებების თავიდან ასაცილებლად.

THE STUDY OF MELATONIN PROTECTIVE ACTIVITY ON PANCREATIC β -CELLS UNDER THE CONDITION OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES DURING AGING

Kasradze¹ D., Tavartkiladze² A., Kasradze³ M., Nozadze¹ P.

¹Tbilisi State Medical University, Laboratory of Clinical Skills, Tbilisi,

²Georgia; St. Luke's Georgian-Dutch Clinic, Tbilisi, Georgia;

³Klaipeda University, Health Sciences Faculty, Lithuania

Diabetes Mellitus is still an important problem in medicine. Beyond the age of 60-70 Diabetes Mellitus (type 2) is revealed in 10% [15]. The two metabolic defects that characterize type 2 Diabetes Mellitus are the derangement in β -cell secretion (synthesis and extrusive) of insulin, and a decreased response of peripheral tissues to insulin. Reduced responsiveness of peripheral tissues (insulin resistance) is the major factor in the development of type 2 Diabetes Mellitus. The molecular bases of insulin resistance are not clear. There may be a decreased number of insulin receptors in the cell plasmatic membranes of peripheral tissues, and/or impaired postreceptors signaling by insulin, changes in adipokine effects and etc. At the first phase of resistance insulin secretion and its blood level are increased. Later, with aging, of β -cells exhaustion occurs followed by their dysfunction, and, correspondingly, insulin deficiency.

The causes of insulin deficiency and deranged insulin secretion (synthesis and extrusive) are not completely clear. Their pathogenesis still remains obscure. It is important that the chronic conditions of glycemic load, lipid loading, and increased workload cause the mobilization of β -cells reserves and, correspondingly, promote the occurrence of secretory-extrusive functions intensity in mentioned cells, followed in certain cells (especially in old organisms) by irreversible changes [6-8]. Importantly, neural-vagal regulation is decreased during the age, which is followed by β -cells dysfunction as well [5]. Besides, Diabetes Mellitus (type 2) is the result of multiple genetic defects (very rare mutation in glucokinase gene on chromosome 7 – in monogenic forms of diabetes, point mutations in mitochondrial DNA – in “mitochondrial diabetes”, and etc.), the obvious risk of which is increased by en-

vironmental factors and first of all – by western life-style characterized by overfeeding (especially by high-caloric meals – carbohydrates and lipids, which are followed by high content of glucose and free fatty acids in blood), low physical activity, obesity and etc. [9,15].

According to the all above-mentioned, the search for every potential factor to prevent pancreatic β -cells' damage, and consequently, to avoid the development of Diabetes Mellitus (type 2), is of high interest [1-4,13].

Melatonin is one of the oldest substance evolutionary. Melatonin is found in all living organism among plants and mushrooms as well. Melatonin (main hormone of pineal gland) has a great physiological role in animal organisms. It is considered as a strong antioxidant; it also has immunomodulate, genoprotective, cytostatic activity [10-12,14]. It is know, that a moderate number of melatonin receptors is presented on pancreatic β -cells' membranes, and in the pancreatic β -cells as well [14]. These receptors promote the normalization of insulin secretion under the condition of Diabetes Mellitus (type 2).

Material and Methods. The aim of our research was to study the influence of melatonin on pancreatic β -cells under the condition of alloxan-induced Diabetes Mellitus – especially in old age, when the mentioned disease frequently takes place. 56 male white rats were used in the study. Two age groups were selected: adult period of life and late senescent period of life. This number of rats was divided into three groups: I – experimental group (10 adult and 10 old animals), II – experimental group (10 adult and 10 old animals), and III – control group (8 adult and 8 old animals). On the 1st day of experiment the animals of I and II experimental groups were injected

with alloxan at a single dose of 60 mg/kg (into the tail vein) for Diabetes Mellitus induction. The animals of II experimental group were also given melatonin (0,15mg/kg) daily during the 14 days. During the experiment 2 old rats from I experimental group died. In III – control group the intact animals have been used. After stopping of the experiment (15th day), under the ether narcosis the animals were sacrificed. The tissue taken from pancreas has been processed for electron microscopy. Ultrastructural study was performed using electronograms. In each experimental case 100 β -cells have been studied.

Results of research were studied statistically using computer program SPSS v.12.

Results and their discussion. The results of ultrastructural study of pancreatic β -cells of all animals (10 adult animals and 8 old animals) from I experimental group have shown that β -cells' mitochondrial matrix is extremely paradoxical; in some foci the vacuolization of matrix and lysis are prominent; in other sites – homogenization occurs and granularity is lost; crystals undergo dislocation, deformation, aggregation, homogenization, fragmentation and disorganization with amputation; the mentioned changes are more prominent in old organisms, than in adult ones. The intermembranous space is markedly widened; the outer membrane of many of mitochondria is distracted and, correspondingly, complete disorganization of mitochondria is evident (Fig. 1),

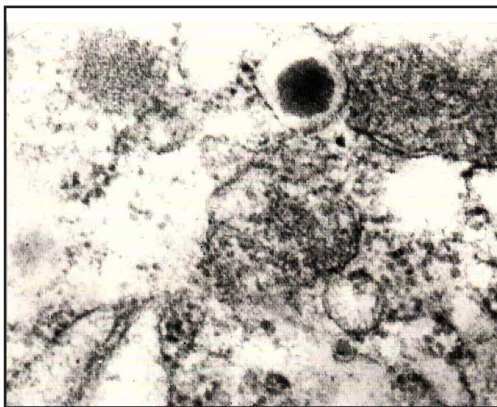


Fig. 1. Pancreatic β -cell's mitochondrial matrix is paradoxical; in some foci the vacuolization of matrix and lysis are prominent; in other sites – homogenization occurs and granularity is lost; crystals undergo dislocation, deformation, aggregation, homogenization, fragmentation and disorganization with amputation; the outer membrane of many of mitochondria is distracted. Electron microscopy: x 80 000, JEM-1200ex. Adult white rat. I experimental group

especially in old organisms (Fig. 2). The membranes of granular endoplasmic reticulum (GER) are markedly fragmented and disorganized (Fig. 3), the number of GER membrane-attached and free ribosomes and polysomes is significantly decreased and their dissociation is prominent. At many sites of old organisms the parallelism of GER membranes is lost; there is a markedly decreased number of free ribosomes and polysomes, and in some foci their “nonorganized” association may be present. The Golgi apparatus is reduced: markedly is decreased the number of membranes, in diqtosomas significantly is decreased the number of cisterns, vacuoles, and vezicles. In some cases (generally, in old organisms) the full destruction of Golgi Apparatus is present. The number of secretory granules is markedly decreased, and in part of them there is a prominent damage of outer membrane; in addition – the stagnation of secretory granules is revealed; the mentioned processes are more prominent in old organism, than in young ones. In some cases (in the animals of both ages) the nucleus is picnotic, in some β -cells irreversible changes are prominent (Fig.4, 5).According to the all above-mentioned, we can conclude, that the extreme situation (for β -cells) causes the mobilization of β -cells reserves, and in time “exhaustion” of mentioned cells occurs followed by β -cells-injury, and in some cases irreversible changes develop as well. The mentioned changes are more prominent in organisms of late senescent period of life than in organisms of adult period of life.

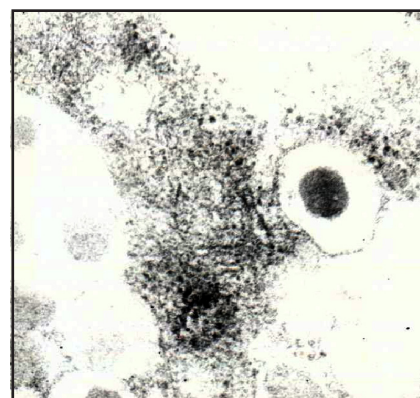
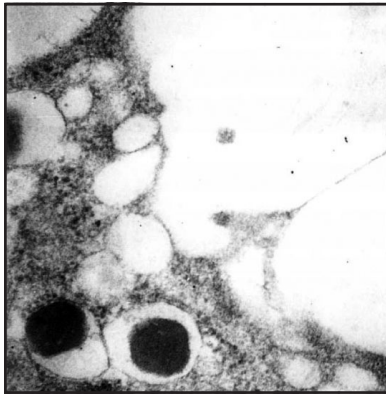
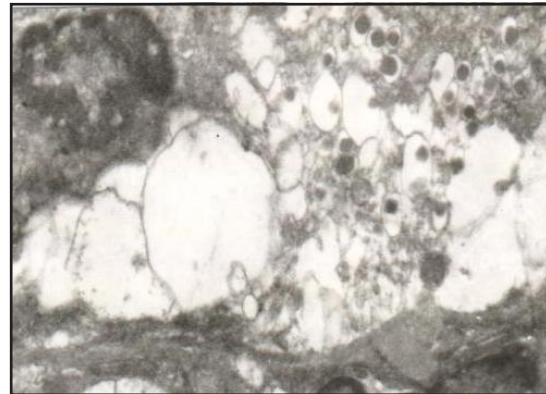


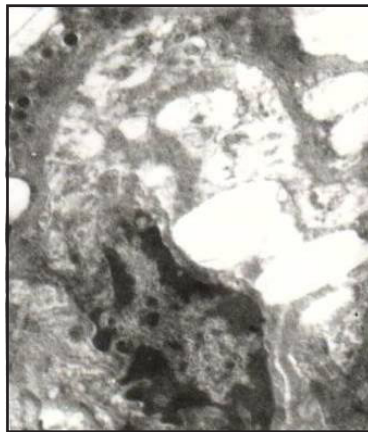
Fig. 2. Pancreatic β -cell's mitochondrial matrix is extremely paradoxical; in some foci the vacuolization of matrix and lysis are prominent; in other sites – homogenization occurs and granularity is lost; crystals undergo dislocation, deformation, aggregation, homogenization, fragmentation and disorganization with amputation; the intermembranous space is markedly widened; the outer membrane of many of mitochondria is distracted and, correspondingly, complete disorganization of mitochondria is evident. Electron microscopy: x 80 000, JEM-1200ex. Old white rat. I experimental group



*Fig. 3. In the pancreatic β -cell the membranes of granular endoplasmatic reticulum are markedly fragmented and disorganized.
Electron microscopy: $x 75\ 000$, JEM-1200ex. Adult white rat. I experimental group*



*Fig. 4. In the pancreatic β -cell the stagnation of secretory granules is revealed, the nucleus is picnotic, and irreversible changes are prominent.
Electron microscopy: $x 36\ 000$, JEM-1200ex. Adult white rat. I experimental group*



*Fig. 5. In the pancreatic β -cell the nucleus is picnotic, and severe irreversible changes are prominent.
Electron microscopy: $x 36\ 000$, JEM-1200ex. Old white rat. I experimental group*

The results of ultrastructural study of pancreatic β -cells of animals from II experimental group have shown that ultrastructural pictures in 9 adult and in 8 old animals were practically normal ($p < 0,01$). Mitochondrial matrix of most part of β -cells from both age groups is orthodoxal, outer membrane is unchanged, the integrity of outer membrane is preserved (Fig. 6), whereas in some mitochondria of old rats the matrix undergoes mosaic loosening, there are random lysis and vacuolization as well. In most part of mitochondria outer membrane is unchanged, the integrity of outer membrane is preserved; but in some cases, mostly, in old organisms the destructed mitochondria are revealed. Ultrastructural conditions of mitochondria in 88% of β -cells in both age groups were practically normal ($p < 0,01$). In general, β -cells GER membranes are unchanged as compared with the control cases, the number of GER-attached and/

or free ribosomes and polisomes is unchanged as well (Fig.7). But in some cases, particularly in old organisms, there is prominent fragmentation and disorganization of GER membranes. Ultrastructural conditions of GER membranes in 80% of β -cells in both age groups were practically normal ($p < 0,01$). Golgi apparatus is not reduced, but in some cases of old organisms Golgi apparatus was reduced; ultrastructural conditions of the mentioned apparatus in 86% of β -cells in both age groups were practically normal ($p < 0,01$). In most of β -cells the number of secretory granules is the same as in control cases, but in old organisms in certain part of β -cells the number of secretory granules is decreased, and there is a prominent polymorphism – some secretory granules are more mature, and some are less mature (Fig.8). Ultrastructural conditions in 83% of β -cells of both age rats were practically normal

($p < 0,01$). From all the above-mentioned it is evident, that ultrastructures of pancreatic β -cells of animals from II experimental group in both age

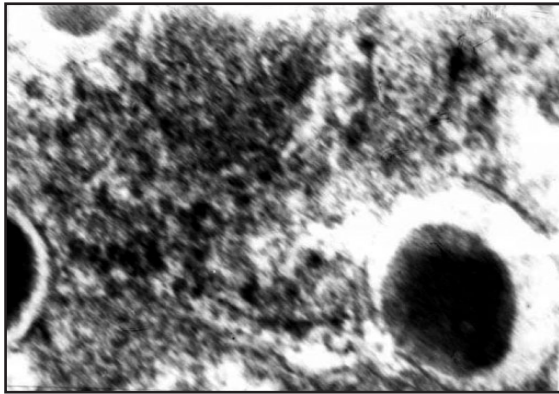


Fig. 6. Mitochondrial matrix of pancreatic β -cell is orthodirectional, outer membrane is unchanged, the integrity of outer membrane is preserved. Electron microscopy: $\times 160\ 000$, JEM-1200ex. Adult white rat. II experimental group

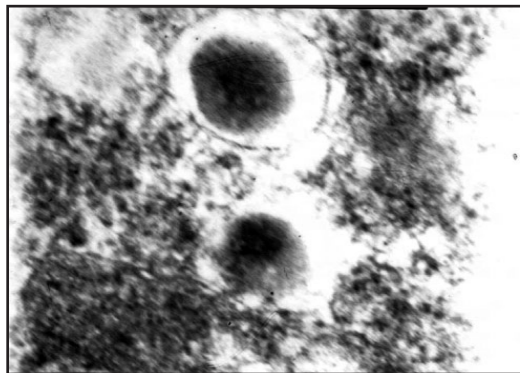


Fig. 8. In pancreatic β -cell is prominent the polymorphism of secretory granules; the part of granules is more mature, and the other part – less mature. Electron microscopy: $\times 240\ 000$, JEM-1200ex. Old white rat. II experimental group

The results of ultrastructural study of β -cells of animals from III experimental (control) group of both age groups have shown that β -cells contain many mitochondria, large part of which has a round form and finegranularity matrix (Fig. 9), whereas small part of them have a rod-like form and a dense matrix; in some β -cells the number and length of crysts are markedly decreased as compared with the norm; localization of crysts is not strongly orientated. In general, granular endoplasmatic reticulum is moderately prominent (Fig. 10), and contains vesicular structures and

groups are markedly defended against the damage, which suggests that melatonin has a protective activity on pancreatic β -cells.

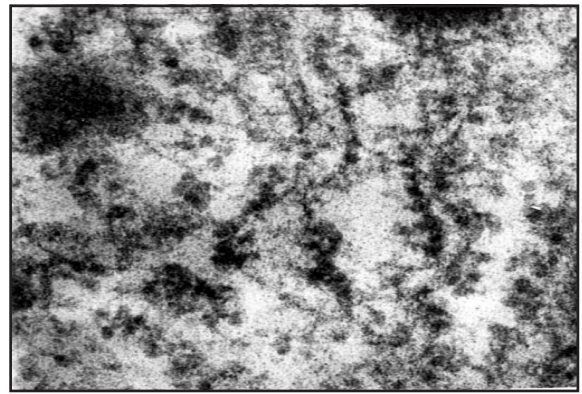


Fig. 7. In pancreatic β -cell the membranes of granular endoplasmatic reticulum (GER) are unchanged as compared with the control cases, the number of GER-attached and/or free ribosomes and polysomes is unchanged as well. Electron microscopy: $\times 240\ 000$, JEM-1200ex. Adult white rat. II experimental group

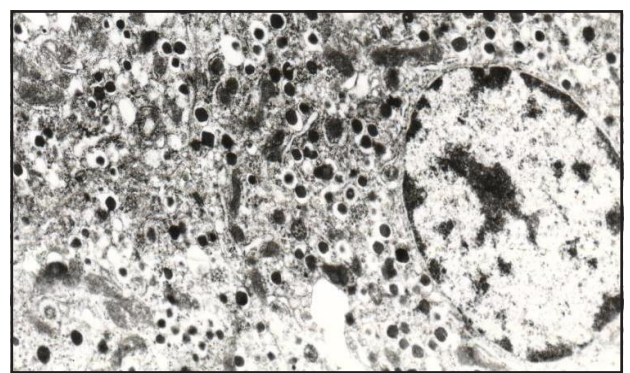
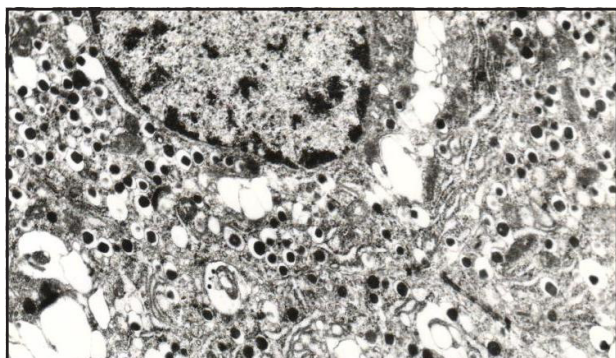
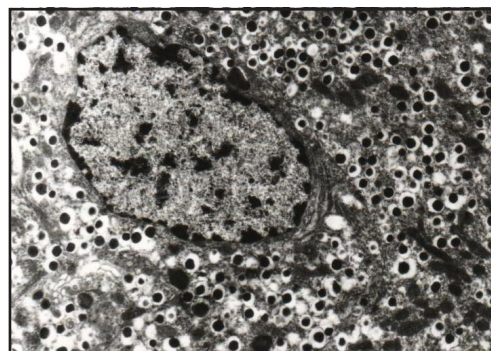


Fig. 9. Pancreatic β -cell contains many mitochondria, large part of which has round form and finegranularity matrix. Electron microscopy: $\times 36\ 000$, JEM-1200ex. Adult white rat. III experimental group

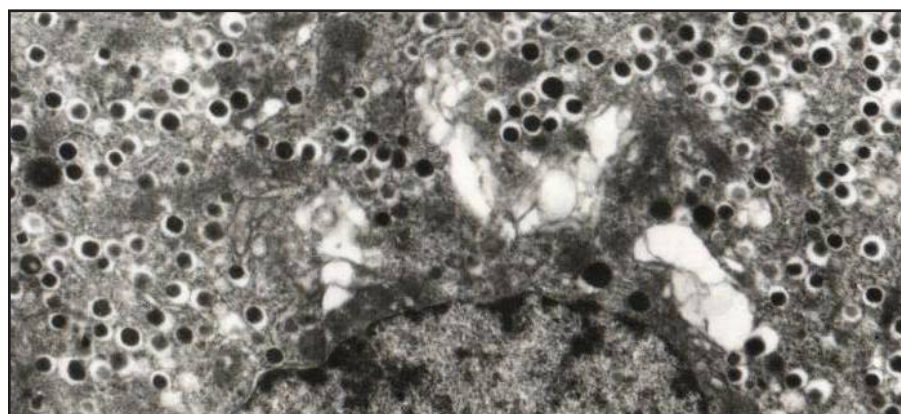
short tubules. On GER membranes the number of ribosomes is moderate. Golgi apparatus is situated near the nucleus, and is composed of smooth membranes, cisterns and the full number of vesicles; the mentioned apparatus is situated near the nucleus, and has boat-like or ring-like forms. In old organisms the Golgi complex is well defined as well (Fig. 11). The number of secretory granules is well prominent in cytoplasm; in some cases there are two prominent types of granules (especially in old organisms): mature granules and premature small granules (Fig. 12).



*Fig. 10. Pancreatic β -cell's granular endoplasmatic reticulum is moderately prominent.
Electron microscopy: x 36 000, JEM-1200ex. Adult white rat. III experimental group*



*Fig. 11. In pancreatic β -cell the Golgi apparatus is well defined.
Electron microscopy: x 36 000, JEM-1200ex. Old white rat. III experimental group*



*Fig. 12. In pancreatic β -cell two types of secretory granules (mature granules and premature small granules) are prominent.
Electron microscopy: x 36 000, JEM-1200ex. Old white rat. III experimental group*

To summarize: 1. In different conditions preserving normoglycemia pancreatic β -cells completely and permanently mobilize functional reserves; in time the exhaustion of mentioned cells occurs and begins their damage; in the final, in pancreatic β -cells occurs metabolic conflict, and, in addition, irreversible changes become prominent in certain cells (especially in old organisms) [5-8]; 2. Chronic loading conditions cause the secretion (secretory-extrusive) functions intensity in pancreatic β -cells that is more prominent in older organisms; at a definite period following the chronic loading insulin secretion in old organisms is impeded and in some cells irreversible changes are developed. The main cause of all above-mentioned is the following: in extreme situations the synthesis of shock-stressed proteins that block the cell injury is impeded, and reserves of repair are limited. Therefore, intensification of damaging processes of pancreatic β -cells in old organisms is more prominent than intensification of repairing processes. All these create

“excellent” background for the occurrence of dysfunction of pancreatic β -cells, and, correspondingly, for the development of Diabetes Mellitus (type 2) in old age; 3. Melatonin has a protective activity on pancreatic β -cells. Scientific researches reveal very important parallels between the occurrence of Diabetes Mellitus (type 2) and peculiarities of melatonin biosynthesis. It is known, that in plasma and urine of patients with Diabetes Mellitus (type 2) rates of melatonin and melatonin sulfate are decreased. At the same time the clinical course severity of Diabetes Mellitus (type 2) is in direct correlation with the decrease of melatonin and its sulfate rates in blood plasma and urine. The risk of development of Diabetes Mellitus (type 2) increases with aging. Besides, it is known, that the production of melatonin decreases with aging as a result of the development of involutive processes in the pineal gland. It is characteristic of Diabetes Mellitus the elevation of lipid peroxidation; because of this fact, there is prominent colossal production of free

radicals in organism; at the same time the activities of antioxidant enzymes such as glutathionperoxidase and superoxidismutase are impaired, which markedly increases the risk of tissue injury in organism. Melatonin is considered as a strong antioxidant [10-12] and a main regulator of activities of glutathionperoxidase and superoxidismutase. Correspondingly, the rate of decrease of above-mentioned enzymes in blood plasma is in direct correlation with the decrease of melatonin rate. Besides, the circadian rhythm of glucose level in blood plasma is in indirect correlation with melatonin biosynthesis and secretion – the picks of high level of glucose in the blood plasma correspond to light and dark periods of the day (mentioned circadian rhythm of glucose is also prominent under the condition of organism's starvation during the 72 hours), whereas on the one hand melatonin secretion takes place in night-period, and on the other hand synthesis and secretion of melatonin is markedly impeded under the hyperglycemic condition.

Melatonin has a high pancreatic β -cells-protective activity. We recommend that melatonin be taken with anti-diabetic drugs, especially in senescent period of life.

REFERENCES

1. Abir T. El-Alfy, Amany A.E. Ahmed, Amal J. Fatani. Protective effect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by diabetes by allixan in rats. *Pharmacol Res.* 2005; 52: 264-270.
2. Boden G., Shulman G.L. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32 (3): 14-23.
3. Ene A. C., Nwankwo E.A., Samidi L.M. Alloxan-Induced diabetes in rats and the effects of black caraway oil on their body weight. *Res J Med & Med Sci.* 2007; 2 (2): 48-52.
4. Gwarzo M.Y., Nwachuku V.A., Lateef A.D. Prevention of alloxan induced diabetes mellitus in rats by vitamin a dietary supplementation. *Asia J Anim Sci.* 2010; 4: 190-196.
5. Kasradze D. "Carte Blanche": Vagus And Pancreatic β -cells. Tbilisi: "Codna"; 2004: 132. (in Georgian; annotation – in English).
6. Kasradze D. "La Dolce Vita": Glycemic Load and Pancreatic β -cells. – Tbilisi: "Codna"; 2004: 120. (in Georgian; annotation – in English).
7. Kasradze D. "Quantum Satis": Increased Workload and Pancreatic β -cells. – Tbilisi: "Codna", 2005. – 132 p. (in Georgian; annotation – in English).
8. Kasradze D., Kuntelia K. Lipid Loading. – Tbilisi: "Codna"; 2005: 120 p. (in Georgian; annotation – in English).
9. Kim S.H., Reaven G.M. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diabetes & Vascular disease research* 2004; 1: 67-73.
10. Kasradze D., Tavartkiladze A., Didava G. The study of neuroprotective activity of melatonin during durable using of prednisolone. *Proc Georgian Acad Sci.* 2007; 33: 375-380 (in Georgian).
11. Kasradze D., Tavartkiladze A. The study of hepatoprotective activity of melatonin during durable using of hepatotoxic drug. *Hepato-Gastroenterology* 2008; 55: A246.
12. Kasradze D., Tavartkiladze A., Kasradze M. The study of myeloprotective activity of melatonin against a background of chloramphenicol's long influence in organism. *Sveikatos Mokslai.* 2008; 2 (56): 1644-1647 (in Lituianian).
13. Lucačinová A., Mojžiš J., Beňaačka R., Keller J., Maguth T., Kurina P., Vaško L., Rácz O., Ništiar F. Preventive effects of flavonoids on alloxan-unduced diabetes mellitus in rats. *Acta Vet Bmo* 2008; 77: 175-182.
14. Pandi-Perumal S.R., Daniel P. Cardinali (Editors). *Melatonin: from molecules to therapy.* New York: Nova Biomedical Books; 2007: 906.
15. Robbins S.L., Cotran R.S. *Pathological basis of disease* (8th Edition). Philadelphia: 2010; 1450.

SUMMARY

THE STUDY OF MELATONIN PROTECTIVE ACTIVITY ON PANCREATIC β -CELLS UNDER THE CONDITION OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES DURING AGING

Kasradze¹ D., Tavartkiladze² A., Kasradze³ M., Nozadze¹ P.

¹Tbilisi State Medical University, Laboratory of Clinical Skills, Tbilisi, ²Georgia; St. Luke's Georgian-Dutch Clinic, Tbilisi, Georgia; ³Klaipeda University, Health Sciences Faculty, Lithuania

The aim of our research was to study the influence of melatonin on pancreatic β -cells under the condition of alloxan-induced Diabetes Mellitus – especially in old age, when the mentioned disease frequently takes

place. 56 male white rats were used in the study. Two age groups were selected: adult period of life and late senescent period of life. This number of rats was divided into three groups: I – experimental group (10 adult and 10 old animals), II – experimental group (10 adult and 10 old animals), and III – control group (8 adult and 8 old animals). On the 1st day of experiment the animals of I and II experimental groups were injected with alloxan at a single dose of 60 mg/kg (into the tail vein) for Diabetes Mellitus induction. The animals of II experimental group were also given melatonin (0,15mg/kg) daily during the 14 days. During the experiment 2 old rats from I experimental group died. In III – control group the intact animals have been used. After stopping of the experiment (15th day), under the ether narcosis the animals were sacrificed. The tissue taken from pancreas has been processed for electron microscopy. Ultrastructural study was performed using electronograms. In each experimental case 100 β -cells have been studied.. Results of

research were studied statistically using computer program SPSS v.12. The results of ultrastructural study of pancreatic β -cells have shown that in mentioned cells of animals from I experimental group ultrastructural peculiarities are markedly changed as compared with the norm, and β -cells' injury (in some cases – irreversible changes) are prominent. The mentioned changes are more prominent in old organisms, than in adult ones. In most of pancreatic β -cells of animals from II experimental group ultrastructural peculiarities are not changed as compared with the norm: ultrastructures of β -cells of animals from II experimental group in both age groups are markedly defended against the damage, which suggests that melatonin has a protective activity on pancreatic β -cells. We recommend that melatonin be taken with anti-diabetic drugs, especially in senescent period of life.

Key words: melatonin, pancreatic β -cells, alloxan-induced diabetes mellitus, aging.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЛАТОНИНА В ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ β -КЛЕТКАХ НА ФОНЕ АЛЛОКСАНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Касрадзе¹ Д.Г., Таварткиладзе² А.Г., Касрадзе³ М.Г., Нозадзе¹ П.А.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, лаборатория клинических навыков;

²Грузино-голландская клиника им. Святого Луки, Тбилиси, Грузия;

³Клайпедский университет, факультет наук здравоохранения, Литва

Целью исследования явилось изучение протекторной активности мелатонина в панкреатических β -клетках на фоне аллоксанового сахарного диабета с учетом возраста. Для эксперимента отобраны 56 животных. Исследования проводились на белых крысах зрелого и позднестарческого периодов жизни. Животным I и II экспериментальных групп производили одноразовую инъекцию аллоксана в дозе 60 мг/кг в первый день эксперимента; животным II экспериментальной группы дополнительно вводили также мелатонин в дозе 0,15 мг/кг ежедневно; контролем служили интактные животные III экспериментальной группы. Эксперимент продолжался в течение 14 дней. Забор материала (панкреас) осуществляли на 15 день эксперимента. Материал готовили для электронной микроскопии. В каждом экспериментальном случае изучали

по 100 β -клеток. Для статистического анализа была использована компьютерная программа SPSS v12.

Исследования показали, что у крыс I группы в β -клетках ультраструктурная картина резко изменяется в сравнении с контролем; изменения оказались более четко выраженными у крыс позднестарческого периода жизни. Среди крыс II группы в подавляющем большинстве случаев ультраструктура β -клеток практически не отличалась от контроля; они оказались защищенными от повреждения, что указывает на протекторную активность мелатонина.

Результаты эксперимента указывают на целесообразность включения мелатонина в комплекс антидиабетической терапии.

რეზიუმე

პანკრეასულ β-უჯრედებზე მელატონინის პროტექტორული აქტივობის შესწავლა ალოქსანით გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის პირობებში ასაკის გათვალისწინებით

დ. კასრაძე¹, ა. თავართქილაძე², მ. კასრაძე³,
პ. ნოზაძე¹

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კლინიკური ჩვენებების ლაბორატორია, საქართველო; ²წმინდა ღუკა მახარებლის სახ. ქართულ-ჰოლანდიური კლინიკა, თბილისი, საქართველო; ³კლაიპედის უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ლიტვა

შრომის მიზანს წარმოადგენდა პანკრეასის β-უჯრედებზე მელატონინის პროტექტორული აქტივობის შესწავლა ალოქსანით გამოწვეული შაქრიანი დიაბეტის პირობებში ასაკის გათვალისწინებით. კვლევისათვის გამოყენებულ იქნა ზრდასრული და გვიანი სიბერის ხანის 56 თეთრი ვირთაგვა. I და II საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველებს დაკვირვების პირველ დღეს ერთჯერადად გაუკე-

თდა ალოქსანის ინექცია, დოზით 60 მგ/კგ; II საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველებს 14 დღის განმავლობაში დამატებით ეძლეოდათ 0,15 მგ/კგ მელატონინი, ყოველდღიურად. საკონტროლოდ გამოყენებული იყო III საექსპერიმენტო ჯგუფის ინტაქტური ცხოველები. დაკვირვების მე-15 დღეს ხორციელდებოდა მასალის აღება (პანკრეასი) და მისი გამზადება ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევისათვის. თითოეულ საექსპერიმენტო ვარიანტში შესწავლილ იქნა 100 β-უჯრედი. სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებული იყო კომპიუტერული პროგრამა SSPS v12.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ I საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველების პანკრეასულ β-უჯრედებში განვითარდა მეტად მნიშვნელოვანი დაზიანება, რაც უფროს ასაკში მეტად იყო გამოხატული. II საექსპერიმენტო ჯგუფის ცხოველების პანკრეასული β-უჯრედების დიდ უმრავლესობაში დაზიანება პრაქტიკულად არ გამოვლინდა, რაც მელატონინის პროტექტორულ აქტივობაზე მიუთითებს. აქედან გამომდინარე, მიგვაჩნია, რომ მელატონინის ჩართვა ანტიდიაბეტურ მკურნალობაში მიზანშეწონილია.

СТРУКТУРНАЯ РЕАКЦИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ НА ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

Султанова Т.С.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра анатомии человека, Баку, Азербайджан

В последние годы определилась тенденция переосмысления влияния физических нагрузок на организм с точки зрения неоднозначности структурно-функциональных последствий. Более того, появилось и широко обсуждается понятие «индуцированная физическими нагрузками дилатация правого желудочка - кардиомиопатия», нуждающееся в определении морфологического эквивалента [11,15]. Одновременно возрос интерес к разработкам программы физической реабилитации пациентов с хронической патологией

легких и миокарда, включению беговых нагрузок в оздоровительный комплекс у лиц, находящихся в группе риска по сердечно-сосудистой патологии (избыточный вес, возраст, профессиональные риск-факторы), что требует детальных научных обоснований, в том числе и знаний морфологических предпосылок повреждения, компенсации и адаптации [8].

Известно, что индуцированная физическими нагрузками гипертрофия сердечной мышцы обе-

спечивается интенсификацией аэробного дыхания органа и оценивается как физиологически целесообразная адаптивная реакция [2,4,7]. Многочисленные экспериментальные исследования проведены с целью выявления оптимальных биологических моделей, имитирующих «нагрузочные» реакции у человека, в том числе бег в тредмилле, произвольное вращение в колесе и плавание - модели, ассоциированные с гипертрофией миокарда левого желудочка (3,10,15]. В то же время компенсаторная гипертрофия приводит к снижению сократимости, а длительный эффект проявляется в прогрессивной дисфункции на фоне дистрофии и микромиомаляции в миокарде правого желудочка [4].

Наиболее распространенными биологическими моделями являются лабораторные крысы и мыши, преимущество которых является короткий гестационный период, многоплодность, достижение зрелого возраста в течение приблизительно 2 месяцев, размер экономических затрат. Немаловажно также, что, несмотря на некоторые различия с человеком в биологии сокращения, структура и особенности роста кардиомиоцитов у мышей и крыс идентичны с таковыми у человека [9,13,14].

В эксперименте использована модель физической нагрузки у крыс с произвольным вращением колеса (Rat voluntary wheel running) [12].

Целью исследования явилась оценка сравнительного морфо-функционального эффекта на структуру кардиомиоцитов и параметры кислотно-щелочного состояния крови у крыс при умеренной и длительной физической нагрузке в эксперименте.

Материал и методы. 15 лабораторных беспородных крыс-самцов (возраст - 2 месяца, исходная масса тела - 120 ± 12 г), распределялись на 3 группы: I - в стандартных клетках использовались как неактивный контроль (n=5); II - нагрузка в произвольно вращающемся колесе (n=5), бег в течение одного месяца по 2 часа 3 раза в неделю; III - длительная нагрузка (бег в течение двух месяцев по 2 часа 5 раз в неделю) (n=5).

Влажность в помещении и клетке составляла около 59%, температура поддерживалась на уровне $22^0 \pm 2,5^0$ С, с 12-часовым суточным циклом.

Стандартный рацион питания и воду получали в избытке ad libitum. Все процедуры на животных, в том числе и эвтаназию, выполняли в соответствии с протоколами комиссии по этике Института морфологии им А.Н. Натишвили, Тбилиси.

Установка «вращающееся колесо» и протокол физической нагрузки. Камера с вращающимся колесом (D=50 см) прикреплена к устойчивой опоре. Колесо с обеих сторон ограничено оргстеклом, приспособленным для наблюдения за поведением животных; дно усыпано опилками, в колесе помещались по две крысы. Колесо запускалось произвольно. При разработке модели и камеры руководствовались рекомендациями Legerlotz, Elliott и соавт. [12], Campden Instruments Ltd модель 8085 (2008). Скорость произвольного вращения равнялась приблизительно 200об/мин и рассчитывалась по формуле:

$$V=nD/t, \text{ где}$$

n – число оборотов,

D – диаметр колеса,

t – длительность эксперимента.

Определяли кислотно-щелочное состояние (pH) в пробах крови микрометодом Аструпа с использованием номограмм Зигаарда-Андерсена [5]. Измеряли следующие параметры: концентрацию водородных ионов – pH; парциальное давление двуокиси углерода - $p\text{CO}_2$ (мм рт. ст.) и кислорода - $p\text{O}_2$ (мм рт. ст.); буферные основания крови - ВВ мэкв/л; дефицит оснований – ВЕ мэкв/л и стандартный бикарбонат – SB мэкв/л. Контролем служила кровь 5 «интактных» крыс с той же массой тела.

Эвтаназию животных осуществляли внутрибрюшинной инъекцией 300мг/кг раствора гексенала. После извлечения сердца производили раздельное взвешивание всех сердечных камер по методике Muller в модификации Ильина [1]. Фиксация материала из правого и левого желудочков осуществлялась в: 1) 12% растворе формалина с последующей обработкой и окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, а также по методу Селье; 2) 2,5% забуференном растворе глутаральдегида (pH=7,34) с дофиксацией в 2% растворе четырехоксида осмия (pH=7,34) при $t - 4^0$ С.

С электронномикроскопических блоков полу-

чали полутонкие срезы, которые окрашивались 1% спиртовым раствором толуидинового синего и служили для прицельного ориентирования. В этих же препаратах с поперечного среза миокарда определяли плотность расположения мышечных волокон в поле зрения методом планиметрии. В каждой серии опытов считывались 10 полей зрения. Результаты выражались в процентах.

Ультратонкие срезы после двойного контрастирования изучали и фотографировали в электронном микроскопе Tesla BS-500 (Чехия). Использовалась статистическая программа Microsoft Excel, разли-

чия в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Следует подчеркнуть, что модель произвольного вращения колеса является физиологической (нагрузка мышцы по физиологическому режиму) [12] неинвазивной и контролируемой.

В режиме умеренной физической нагрузки данные кислотно-щелочного состояния крови указывают на альвеолярную гиповентиляцию без значительного дефицита оснований (таблица 1).

Таблица 1. Кислотно-щелочное состояние крови при физической нагрузке

День	Группы живот.	pO_2 мм/вд.ст.	pCO_2 мм/вд.ст.	ВЕ мэкв/л	ВВ мэкв/л	НЬ O_2 %	рН
30	опыт	113,1±10,2	43,8±1,8	-3,5±0,4	13,2±1,8	95,5±0,7	7,35±0,01
	контр.	121,2±16,3	40,7±0,95	-1,4±0,52	23,8±0,2	99,2±0,32	7,38±0,01
60	опыт	97,2±5,7	48,3±1,5	-3,4±0,5	13,2±1,5	92,7±0,83	7,32±0,019
	контр.	118,6±17,2	40,3±0,92	-1,4±0,52	22,5±0,27	98,5±0,37	7,41±0,05

достоверная разница между опытом и контролем - $p < 0,01$

В этой серии увеличена абсолютная масса и индекс правого желудочка (таблица 2).

Таблица 2. Показатели раздельного взвешивания сердца ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Умеренная нагрузка
Вес правого желудочка (мг)	192,34±6,12	290,78±11,04 $p < 0,01$
Вес левого желудочка (мг)	412,68±11,25	428,23±14,45 $p < 0,001$
Процент правого желудочка	31,11±0,48	40,42±1,96 $p < 0,01$
Процент левого желудочка	60,21±0,32	51,30±1,42
Чистый вес сердца (мг)	665,42±18,01	781,39±21,14

Оценка морфологических изменений левого и правого желудочков выявила постоянное «сосуществование» патологических и компенсаторно-приспособительных реакций как в стенке кровеносных капилляров, так и в кардиомиоцитах. Распределение мышечных волокон в правом и левом желудочках при умеренной нагрузке было равномерным по отношению к кровеносным сосудам. Результаты окраски по Селье указывают на отсутствие диффузных очагов фуксинофильной дистрофии (рис. 1), характерных для длительной нагрузки.

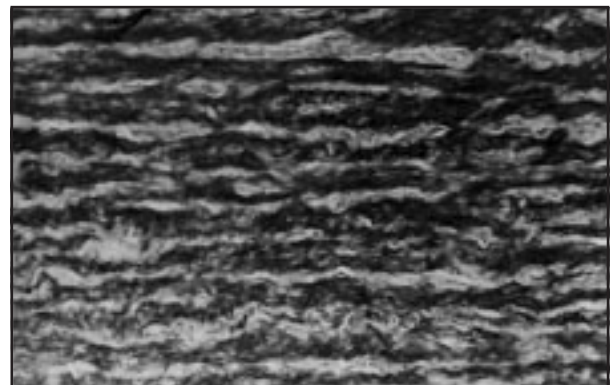


Рис. 1. Умеренная нагрузка. Миокард правого желудочка крысы. Отсутствие в миофибриллах фуксинофильной дистрофии. Строма фуксин-положительна. Окраска по Селье. X 160

В пользу гипертрофии кардиомиоцитов свидетельствуют увеличение веса и индекса левого и, особенно, правого желудочков на 25-30%, а также снижение плотности кардиомиоцитов в поле зрения на 15% после тренировки в течение одного месяца. Соответственно увеличивалось pO_2 . При длительной нагрузке в течение двух месяцев отмечалось снижение абсолютной массы и индекса левого желудочка. Многие исследователи отмечают большую степень гипертрофии правого желудочка [1,6] за счет усиленной работы мышцы вследствие меньшей массы, тонкой стенки и меньшего числа кардиомиоцитов в сравнении с левым желудочком.

Исследователи, изучавшие влияние нагрузок на сердечную мышцу, подчеркивают, что уровень усилий в период бега полностью зависит от подопытного животного, они могут быть ограничены, либо усилены извне, однако реально вмешательства со стороны исследователя не происходит, что демонстрирует недостаточность мотивации у животного [11,15]. Со своей стороны, мы можем подчеркнуть, что в нашем наблюдении комплекс морфологических изменений, указывающих на развитие истинной гипертрофии миокарда желудочков, наблюдается именно спустя 1 месяц произвольного бега во вращающемся колесе, в то время как более длительная нагрузка не приводит к углублению гипертрофии миокарда. Rosa и соавт. [14], Wang и соавт. [15] связывают указанную динамику со снижением дистанции пробега в колесе, которая, достигая пика спустя 2-4 недели от 10-15 км/день, уменьшается до 4 км/день к концу 2-месячного опыта.

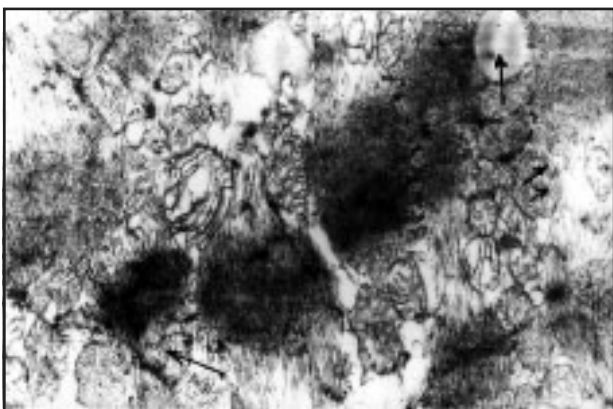


Рис. 2. Длительная нагрузка. Миокард правого желудочка крысы. Демонстрируются очаги пересокращения миофибрилл с дислокацией I – дисков (↑)X 16000

Наблюдаемые нами расширение очажков фуксифильной дистрофии миокарда желудочков, а также множество субсегментарных контрактур на электронограммах (рис. 2), по нашему мнению, связано с тем, что возросшая неравномерная нагрузка на миокард правого желудочка в этих условиях служит основой становления так называемой «индуцированной физической нагрузкой кардиомиопатии».

Таким образом, оценивая результаты влияния физической нагрузки на миокард желудочков на модели произвольного бега во вращающемся колесе, можно заключить, что морфологический субстрат гипертрофии миокарда в обоих желудочках проявляется неоднозначно, достигает максимума спустя 1 месяц нагрузки, что позволяет расценить данный режим как тренировочный. Изменения, наблюдаемые в сердечной мышце спустя 2 месяца, указывают на развитие морфологии «комплекса утомления».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гогиашвили Л.Е. Функциональная морфология кардиопульмональных реакций при экспериментальной пре- и посткапиллярной гипертонии малого круга кровообращения. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Тб.: 1983; 27.
2. Исаев А.Б. Сравнительная морфофункциональная оценка скелетной и сердечной мышечной ткани при различных режимах физической нагрузки. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Баку: 2009; 36.
3. Исаев А.Б., Шадлинский В.Б. Динамика качественных и количественных изменений миокарда и икроножной мышцы при хронической нагрузке. Морфологические ведомости. М.: 2008; 3-4: 88-90.
4. Султанова Т.С. Состояние респираторного отдела легких и кардиомиоцитов у крыс при хронической нагрузке. Здоровье. Баку: 2009; 9: 131-135.
5. Робинсон (Robinson) Дж.Р. Основы регуляции кислотно-щелочного равновесия. Пер. с англ. Тверского А.Л. М.: Медицина; 1969: 70.
6. Anversa P., Levicky V., Beghi C., McDonald S.L., Kikkawa Y. Morphometry of exercise-induced right ventricular hypertrophy in the rat. Circ Res 1983; 52: 57-64.
7. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., Barnabe-Heider F., Walsh S., Zupicich J., Buchholz B.A., Druid H., Jovinge S., Frisen J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009; 324: 98-102.

8. Beisvag V., Kemi O.F., Arbo I., Loennechen J.P., Wisloff U., Langaas M., Sandvik A.K., Ellingsen O. Pathological and physiological hypertrophies are regulated by distinct gene programs. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16: 690-697.
9. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 1998; 39: 60-76.
10. Iemitsu M., Maeda S., Otsuki T., Goto k., Miyauchi T. Time course alterations of myocardial endothelin-1 production during the formation of exercise training-induced cardiac hypertrophy. *Exp Biol Med.* 2006; 231: 871-875.
11. Kemi O.J., Haram P.M., Loennechem J.P., Osnes J.B., Skomedal T., Wisloff U., Ellingsen O. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res.* 2005; 67: 161-172.
12. Lederlotz K., Elliott B., Guillemin B., Smith H.K. Voluntary resistance running wheel activity pattern and skeletal muscle growth in rats. *Exp Physiol.* 2007; 93 (6): 759-762.
13. McMullen J.R., Shioi T., Zhang L., Tarnavski O., Sherwood M.C., Dorfman A.L., Longnus S., Pende M., Martin K.A., Thomas G., Izumo S. Deletion of ribosomal S6 kinases does not attenuate pathological, physiological, or insulin-like growth factor 1 receptor-phosphoinositide 3-kinase-induced cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biol.* 2004; 24: 6231-6240.
14. Rosa E.F., Silva A.C., Ihara S.S., Mora O.A., Abou-lafia J., Nouailhetas V.L. Habitual exercise program protects murine intestinal, skeletal, and cardiac muscles against aging. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 1569-1575.
15. Wang Y., Wisloff U., Kemi O.J. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiol Res.* 2010; 59: 633-644.

SUMMARY

STRUCTURAL REACTION OF CARDIOMYOCYTES IN RESPONSE TO LOADING ON VOLUNTARY RUNNING WHEEL

Sultanova T.

Azerbaijan Medical University, department of human anatomy, Baku, Azerbaijan

The aims of this study were to characterize the peculiarities of structural reorganization of right and left ventricular myocardium in response of physical

load. Male laboratory white rats (2 month old) were chosen in free spinning running wheel (n=5) for 1 month and 2 month (n=5), non-running animals (n=5) serve as control group. Blood acid-base balance and gases were carried out as tissue hypoxia control by Astrup micromethod.

Heart weight and ventricular index were measured after rats killing by overdose of intraperitoneally injected pentobarbitone sodium. Cardiomyocytes morphological response were studied by histological and electron microscopical data, also by Selye staining results.

Collecting data indicates that heart weight, cardiac muscle fibre cross-sectional area and ventricular index are significantly greater after 1 month physical load modeled by voluntary wheel running in this group. Acid-base balance parameters suggest the low tissues hypoxia and alveolar hypoventilation level that provides a physiologically suitable model to cardiac muscle hypertrophy in rats. In opposite, 2 month duration load acts on the right ventricular cardiomyocytes, including fuchsinophilic dystrophia and homogenization of myofibrils that we can refered as "physical load induced cardiomyopathy" of right ventricle, so we conclude that this is not physiologically suitable exercise response.

Key word: physical loads, voluntary running wheel, cardiomyocytes morphology.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНАЯ РЕАКЦИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ НА ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

Султанова Т.С.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра анатомии человека, Баку, Азербайджан

Цель исследования - характеристика особенностей структурной перестройки миокарда правого и левого желудочков сердца у молодых крыс в ответ на физическую нагрузку.

15 беспородных молодых крыс-самцов (возраст 2 мес.) помещались в камеру с монтированным колесом вращения со сроком наблюдения – 1

месяц (n=5), 2 месяца (n=5). Контрольная группа (n=5) - неактивные животные. Произвольная нагрузка длительностью 1 месяц проводилась бегом по 2 часа 3 раза в неделю (умеренная), при длительности 2 месяца – по 2 часа 5 раз в неделю (длительная).

Глубину тканевой дистрофии контролировали по данным кислотно-щелочного состояния крови и газов по микрометоду Аструпа с соответствующей «условно нормой» от контрольной группы животных. Производили раздельное взвешивание сердца. Морфологию исследовали по данным гистологической и электронномикроскопической картины кардиомиоцитов, а также по результатам окраски образцов миокарда по методу Селье.

Совокупность результатов исследования указывает на увеличение массы сердца и желу-

дочковых индексов один месяц спустя после умеренной нагрузки, которые при этом свидетельствуют о низкой степени гиповентиляции и дефиците оснований, что в сравнении с длительной нагрузкой указывает на отсутствие тканевой гипоксии и физиологическую целесообразность данной нагрузки. При 2-месячном произвольном беге имеет место увеличение индекса правого желудочка, выраженное на правограмме на фоне множества субконтрактур и очажков фуксинофильной дистрофии по Селье в правом желудочке.

Считаем, что длительная нагрузка бегом в произвольно вращающемся колесе может спровоцировать «индуцируемую физической нагрузкой кардиомиопатию» правого желудочка и не может считаться физиологически целесообразной нагрузочной реакцией.

რეზიუმე

კარდიომიოციტების სტრუქტურული რეაქცია სხვადასხვა ხანგრძლივობის ფიზიკურ დატვირთვაზე

ტ. სულტანოვა

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ადამიანის ანატომიის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი

ნაშრომის მიზანია გულის მარჯვენა და მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის საპასუხო სტრუქტურული რეაქციის შეფასება ახალგაზრდა ვირთაგვებში ფიზიკური დატვირთვის დროს. უხაზო ლაბორატორიული თეთრი ვირთაგვები (2 თვის ასაკის) თავსდებოდნენ სპეციალურ კამერაში თავისუფლად მბრუნავი ბორბლით (D=50 სმ) 1 თვის (n=5) განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფი (n=5) წარმოადგენდა იყო არააქტიური, იგივე ასაკის ვირთაგვებით. 1 თვის ხანგრძლივობის დატვირთვა ხორციელდებოდა სირბილით 2 საათის განმავლობაში კვირაში 3-ჯერ, ხოლო 2 თვისა - სირბილით 2 საათის განმავლობაში კვირაში 5-ჯერ. ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის სიდრმეს ვაფასებდით სისხლის გაზებისა და მუავა-ტუტოვანი მდგომარეობის მაჩვენებლების განსაზღვრით ასტრუპის მიკრომეთოდით. ევთანაზიის შემდეგ ვსაზღვრავდით გულის წონას და პარკუჭოვან ინდექსებს. მიოკარდიუმის მორფოლოგიას ვაფასებდით ჰისტოლო-

გიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპული სურათით, ასევე სელიეს მეთოდით შედებილი მასალის მიხედვით.

მიღებული შედეგების მიხედვით, გულის მასის და ინდექსების ზრდას ადგილი აქვს დატვირთვის 1 თვის შემდეგ, მუავა-ტუტოვანი მდგომარეობის მაჩვენებლები ამავე დროს მიუთითებენ ალვეოლური ჰიპერვენტილაციის დაბალ მაჩვენებლებზე და ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის არარსებობაზე, რაც დატვირთვის ფიზიოლოგიურად მიზანშეწონილ რეჟიმზე მეტყველებს. დატვირთვის 2-თვიანი რეჟიმის პირობებში აღინიშნება მარჯვენა პარკუჭის მასისა და ინდექსის ზრდა გამოხატული მარჯვენაგრამაზე, ხოლო კარდიომიოციტებში – მრავლობითი სუბკონტრაქტურების და ფუქსინოფილური დისტროფიის კერები.

მიღებული ფაქტობრივი მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ხანგრ-

ძლივი სირბილი თავისუფლად მბრუნავ ბორბალში იწვევს ე.წ. “ფიზიკური დატვირთვით ინდუცირებულ კარდიომიოპათიას” მარჯვენა

პარკუჭში და არ შეიძლება ჩაითვალოს ფიზიკურად მიზანშეწონილი დატვირთვის რეაქციად.

TREATMENT OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY VITAMIN IN ANIMAL MODEL

Davitashvili D., Beridze M., Sanikidze T., Pavliashvili N., Mchedlishvili T.

*Tbilisi State Medical University, Department of Neuromedicine,
Department of Medical Biophysics, Department of Pathophysiology, Tbilisi, Georgia*

As known, multiple sclerosis (MS) is a neurological autoimmune disease in which autoreactive T cells recognize myelin fragments as antigens, leading to inflammation and demyelination in the central nervous system (CNS). Repeating inflammation in CNS triggers the oxidative stress reaction with release of reactive oxygen and nitrogen species, which can switch the slow and continuous degenerative changes in the brain and the spinal cord [3].

Recent studies have emphasized that the target of inflammatory substrates and free radicals is not the myelin sheath alone but rather the entire myelin-axonal unit. Neuropathological studies have provided evidence that acute structural damage to axons is a prominent feature of MS lesions starting from the very early stages of the disease. The clinical importance of the structural axon damage is underlined by the close correlation between neuroradiological markers of axonal damage and the persistent neurological deficiency in a given MS patient [10,14]. Thus, this is the central issue to develop therapeutic strategies that can prevent or repair axonal damage in MS.

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is a Th1 mediated inflammatory paralytic disease of the CNS, which serves as a model of human demyelinating diseases of the CNS such as MS [8,18].

If consider that in MS the autoimmune process acts simultaneously with degenerative mechanisms in which the key role plays the oxidative stress the antioxidative strategies gain the high importance.

Present study aimed to determine the effectiveness of anti-inflammatory and antioxidative treatment with vitamins: E,C,D3 in EAE animal model of MS. For this purpose we compared several blood serum inflammatory markers, neurological deficiency and histopathological changes in untreated and treated EAE animals.

Material and methods. Experiments were performed using the eighteen, 9-13 week old, male Wistar rats, which were kept in 6 cages with unrestricted supply of rat cubes and water. All experimental protocols were reviewed and approved by the Animal Care and Use Committee of Tbilisi State Medical University.

Induction and Evaluation of EAE

Rats were anesthetized by inhalation anesthesia and injected subcutaneously at the base of the tail with a total volume of 100 μ l MOG (emulsified in incomplete Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Peptide Fragment 35-55) (SIGMA) (50 μ g diluted in saline) emulsified in incomplete Freund's adjuvant (IFA; Sigma-Aldrich), containing 0.02 mg LPS (SIGMA). The clinical signs of EAE were scored by a masked investigator as 0=normal; 1=piloerection; 2=loss in tail tonicity; 3=hind leg paralysis; 4=paraplegia; and 5=moribund.

Treatment and Serological Evaluation

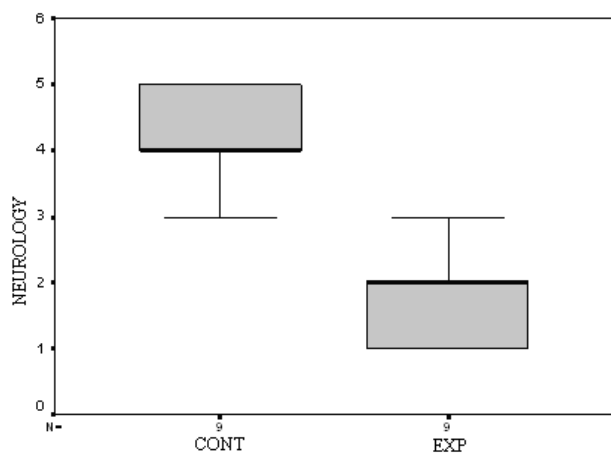
After the exposition of disease the rats were divided into 2 groups: 1st group (control) and 2nd group (experimental) with 9 rats in each group. Experimental group was treated by vitamins: E,C, D, with daily

dosage of 40 µg each during 7 consecutive days. All experimental animals received a single daily subcutaneous injection of the enlisted vitamins. Serum (3ml) was obtained from all rats before and after the exposition of disease and later in untreated control and experimental groups on 7th day of immunization. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for detection of pro-inflammatory cytokines: Interleukin-6 (IL-6), Interferon-γ and anti-inflammatory cytokine IL-10 (IL-10). The serum cytokine contents were defined using the standard curve according to kit instructions (Rat IFN-gamma, Rat IL-10, Rat –IL-6 ELISA Kit R&D Systems).

Histology

MOG-induced EAE rats were euthanized on day 10th and perfused by intracardiac injection of paraformaldehyde (4%) and glutaraldehyde (1%) in PBS. Transverse sections of the cervical, upper thoracic, lower thoracic and lumbar region of the spinal cord were stained with hematoxylin and eosin (H&E) or Luxol Fast Blue-Periodic acid. Each section of spinal cord was divided in anterior, posterior, and two lateral columns. Each area showing the lymphocyte infiltration or demyelization was given a score of 1 with potential maximum score of 16 for each rat.

(a)
(Mann-Whitney U-Test, Asymp. Sig. (2-tailed))

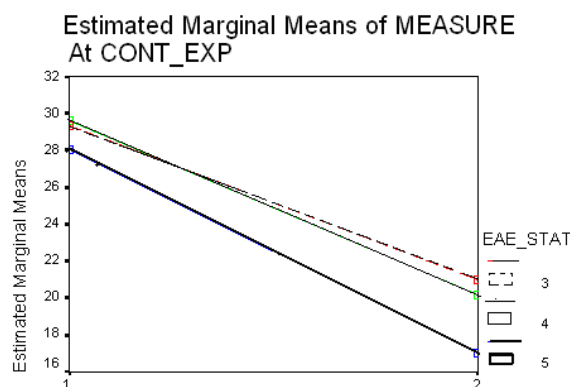


The mean difference is significant at the 0.05 level

Statistics performed by SPSS-11.0 computer software. All data were expressed as the mean value ± SEM. Mann-Whitney U-test was used for determining the level of significance of differences between sample means. Differences in total disease burden between groups were also analyzed with general linear model based on observed marginal means (post hoc tests, multiple comparisons-Bonferroni). Spearman's rank correlation was used with significance at 0.05 level (2-tailed).

Results and their discussion. The outbred Wister line rats displayed the low susceptibility to EAE development. After 2-3 days of immunization only 40% of animals reached the score 1 (piloerection), the more 30% of rats reached the score 2 (loss of tail tonic), 19% of rats reached the score 3 (hind leg paralysis) and only 11% of animals achieved the score 4 (paraplegia). All these animals manifested no weight loss. The rats were equally distributed into untreated control and experimental groups (9 rats in each group). On 10th day of EAE development the motor function deficiency stayed unchanged in control group. Experimental group found to have the amelioration of neurological functions compared to control. Estimated marginal means of motor function deficiency score were significantly different in two groups (Fig. 1a and b).

(b)
Mauchly's Test of Sphericity



The mean difference is significant at the 0.05 level, factor 1 (IFN-γ)

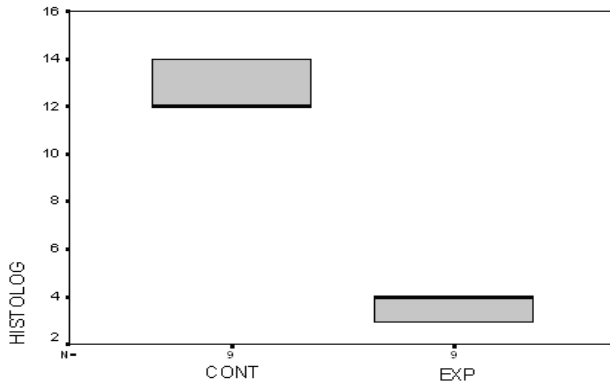
Fig. 1. Comparison of the neurological deficiency in untreated control and treated experimental group of EAE rats on 7th day of vitamin treatment

Histology

On 10th day after transverse sections of the cervical, upper thoracic, lower thoracic, and lumbar region of the spinal cord 55.6% of control rats showed the score 12 (spinal cord transverse sections with lym-

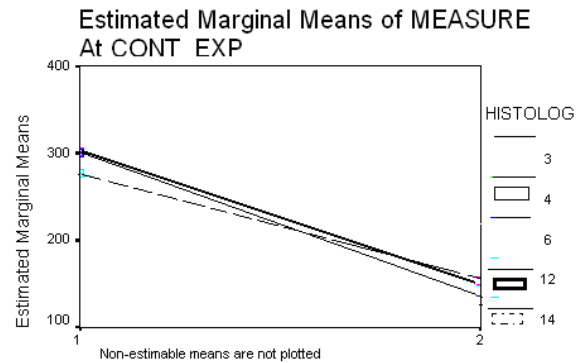
phocyte infiltration and demyelization), 33.4% of control rats found the score 14 and 11.2% of control rats had the score 6. In experimental group 22.3% of rats showed the score 6, while 44.5% of rats had the score 4, and 33.2% of rats found the score

3. Significant histopathological differences were found between control and experimental groups
(a)
(Mann-Whitney U-Test, Asymp. Sig. (2-tailed))



The mean difference is significant at the 0.05 level

expressed in estimated marginal means of score (Fig. 2a and b).
(b)
Mauchly's Test of Sphericity



The mean difference is significant at the 0.05 level, factor 1 (IFN- γ)

Fig. 2. Comparison of spinal cord transverse sections histopathology in untreated control and treated experimental group of EAE rats on 7th day of vitamin treatment

Immunology

Significant differences were found between the serum levels of IFN- γ , IL-10 and IL-6 ($p < 0.05$) before and after the exposition of EAE. On 7th day of EAE onset the serum levels of inflammatory cytokines IFN- γ , IL-6 and IL-10 were different in untreated control and treated experimental group of rats, while control did not reveal the significant differences against initial data

gained after the EAE onset. Serum contents of IFN- γ , and IL-6 found to be significantly decreased in experimental group as compared to control and initial data. Serum IL-10 was increased in experimental group against intact rats' data and control (Table). Positive correlation was found between the IL-6 and IFN- γ serum contents and neurological deficiency in EAE rats ($r = +0.53, p < 0.02$ and $r = +0.49; p < 0.01$).

Table. Comparison of inflammatory cytokine serum levels in different group of rats (Mann-Whitney U-Test, Asymp. Sig. (2-tailed))

Proinflammatory cytokines	Intact animals	EAE animals	Untreated control	Treated experimental group
	n=18	n=18	n=9	n=9
IFN- γ	50.0 \pm 1.45	**292.6 \pm 4.78	302.3 \pm 2.89	**151.6 \pm 2.38
IL-6	6.1 \pm 0.72	**29.3 \pm 1.11	29.8 \pm 1.60	*20.1 \pm 0.87
IL-10	32.7 \pm 1.4	*21.2 \pm 1.31	20.0 \pm 0.83	**200.4 \pm 1.90

(n) Indicates to the number of animals
Numbers show the means (SEM)
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Previous experiments showed the much lower incidence of EAE in the outbred Wister rats in comparison with Lewis rats as they express the relative resistance against myelin. Though, the induction of EAE is possible [19]. As known, the first immune reaction of CNS to the brain antigens is the expression of CD4 T lymphocytes in glial tissue, which promote the release of IFN- γ and IL-1 β , the first cytokines of local immune response. The direct effect of proinflammatory

cytokines on the hypothalamus results in general immune response with migration of leukocytes, damage of blood brain barrier (BBB) and perivascular infiltration of leukocytes at sites of inflammation [11]. We found the elevated serum contents of IL-6, INF- γ and IL-10 in EAE rats compared to control as the similar studies have found [4,16]. The immune attack on the brain and spinal cord that occurs in EAE increases the production of oxidants such reactive oxygen spe-

cies. Reactive oxygen species (ROS) generated as a result of the inflammatory process, are believed to play a role in the pathobiology of EAE and MS. They assist to the further damage of BBB, to the influx of activated leukocytes, lipid metabolites and free toxic radicals into brain tissue with induction of necrosis and apoptosis [7]. The subsequent gliosis promotes the formation of MS plaques and graduate development of functional deficiency. The widespread enhancement of autoimmune inflammation within the brain and spinal cord leads to the exacerbation of clinical symptoms. Thus, the important pathological mechanisms involved in MS include immune-mediated inflammation, oxidative stress and excitotoxicity. These mechanisms may all contribute to oligodendrocyte and neuronal damage promoting the disease progression. Oxidative stress may kill cells and affect myelin proteins; free radicals may disrupt BBB and enable the passage of inflammatory cells from blood stream into brain parenchyma [17]. The evidence for oxidative activity in MS damage makes the possibility to battle this activity with antioxidants. Beneficial effect of Vitamin D3 on the extent of myelin damage in EAE Lewis rat models is suggested [6]. We used the vitamins C, E, D, each of which is known to have the prominent antioxidant activity. Recent studies emphasized the role of vitamin D in MS development, though, case-control studies with sufficient power on patients with MS with respect to serum 25OHD and 1,25-(OH)2D concentration are lacking. The CNS as a target tissue for vitamin D metabolites is supported by discovery of VDR (vitamin D3 receptor) in the rat fore-brain, hippocampus, cerebellum, brainstem, spinal cord, and perivascular tissue. It appeared that 1,25-(OH)2D had effects on neurons, oligodendrocytes, as well as astrocytes, but the exact pathways of these effects remain to be established [1,12]. In general, the influences of 1,25-(OH)2D on these cells seem to be neuroprotective and anti-inflammatory. The active form of vitamin D, 1,25-(OH)2D, is a potent regulator of the immune system. In EAE animal model the effect of 1,25-(OH)2D on the acquired, antigen-specific immune response is initiated by exposure of antigen in the groove of MHC class II molecules to T lymphocytes that results in proliferation and cytokine production by antigen-specific T cells.. Two populations of T lymphocytes can be distinguished. Th1 cells produce IFN- γ , a pro-inflammatory cytokine that promotes macrophage activation and MHC class II expression. T helper 2 (Th2) cells produce interleukin (IL)-4 and IL-5, promoting antibody production in particular IgE. Antigen-presenting cells can influence the cytokine production profile of T lymphocytes upon an-

tigen recognition [9]. By the production of the cytokine IL-12, antigen-presenting cells can induce a shift towards the Th1 cytokine profile. Classical antigen-presenting cells are so-called dendritic cells (DC), which are derived from monocytes. They occur in almost all tissues of the body and in large numbers in lymphoid organs where they present antigen to T lymphocytes. 1,25-(OH)2D inhibits antigen-induced T-lymphocyte proliferation and prevents Th1 development in EAE. Mature DC are necessary for the induction of Th1 response, particularly by their production of the pro-inflammatory cytokine IL-12. The production of IL-12 by DC is downregulated by 1,25-(OH)2D, whereas the production of the anti-inflammatory cytokines IL-10 is increased and the production of TGF- β is unaffected. Thus, reducing of IL-12 production by DC, 1,25-(OH)2D may inhibit the development of pro-inflammatory Th1 cells. In addition, the effect of 1,25-(OH)2D on macrophages contributes to its immunomodulatory potential [15]. Macrophages are crucial for the effector phase of EAE, the phase in which actual tissue damage is caused by an immune response. In EAE, macrophage depletion leads to the complete suppression of clinical signs [2]. As mentioned above, the free radical pathology and damage of BBB play important role in progression of EAE and MS. In our experiments we used the vitamin C to suppress the BBB disintegration. As known, vitamin C is required for the production of the protein collagen, which is found in the tendons, skin, bones, cartilage, ligaments and blood vessels. Collagen and vitamin C are necessary to maintain blood vessel structure. Vitamin C also functions as an antioxidant preventing the degradation of substances in the body, and as a detoxifier reducing the toxicity of chemicals [5]. One very important function of vitamin E is the prevention of oxidation of lipid-based cell membranes. This is very important because free radicals can alter the DNA of cells by stealing electrons from their membranes, contributing to disease. Besides protecting the body from DNA damage, vitamin E also protects white blood cells and this is essential for the formation of SOD (superoxide dismutase), which is the key antioxidant of the human body [13]. In our experiments the complex action of enlisted vitamins was applied after induction of EAE and resulted in decrease of inflammatory status and neurological deficiency in experimental group. We also detected the significant beneficial effect on histology of spinal cord transverse sections in experimental group against control. The gained results can be attributed to the anti-inflammatory and antioxidant features of the enlisted vitamins. Though, the EAE is only the approximate model of human's MS. The main message of this study

is that vitamins can act on immunoregulatory molecules by shifting the T1 immune response to less aggressive T2 response and exert the antioxidant effects that may benefit the immune aggression victims.

REFERENCES

1. Amerongen van BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update, *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; 58: 1095–1109.
2. Berard JL, Kerr BJ, Johnson HM, David S. Differential expression of SOCS1 in macrophages in relapsing-remitting and chronic EAE and its role in disease severity. *Glia* 2010; 58(15):1816–1826.
3. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 271–278.
4. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J. Neurol. Sci.* 2003; 206: 165–171.
5. Engstrom, J.E., Kanim, L.E., Klein M.A. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992; 3: 194–202.
6. Garcion E, Sindji L, Nataf S, Brachet P, Darcy F & Montero-Menei CN. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) leads to early effects within the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2003; 105: 438–448.
7. Gaupp S, Cannella B. Raine C. Amelioration of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in IL-4R α -/- Mice Implicates Compensatory Up-Regulation of Th2-Type Cytokines. *American Journal of Pathology.* 2008;173: 119-129.
8. Gold R, Linington C, Lassmann H Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental encephalomyelitis research. *Brain* 2006; 129: 1953-1971.
9. Khadzokou I K, Buchwald P, Westin G, Dralle H, Akerstrom G, Hellman P, 25-Hydroxyvitamin D3
10. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W: Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125:2202–2212.
11. Mangas A, Coveñas R, Bodet D. et al. Evaluation of the effects of a new drug on brain leukocyte infiltration in an experimental model of autoimmune encephalomyelitis. *Lett Drug Des Discovery.* 2006; 3: 138–148.
12. Mangas A., Coveñas R., Bodet D., de León M., Duleu S., Geffard M. Evaluation of the effects of a new drug candidate (GEMSP) in a chronic EAE model, *Int J Biol Sci* 2008; 4: 150-160.
13. Mangas A, Coveñas R, Bodet D. et al. Immunocytochemical visualization of D-Glutamate in the rat brain. *Neuroscience* 2007; 144: 654–664.
14. Palace J. Inflammation versus neurodegeneration: consequences for treatment. *J Neurol Sci.* 2007; 259(1-2): 46-9.
15. Peng HT, Pervinder S, Cliburn C, John BY, Campbell J, Beutelspacher SC et al, Inhibition of NF- κ B and Oxidative Pathways in Human Dendritic Cells by Antioxidative Vitamins Generates Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology* 2005; 174: 7633-7644.
16. Rausch M, Hiestand P, Baumann D, et al. MRI-based monitoring of inflammation and tissue damage in acute and chronic relapsing EAE. *Magn Reson Med* 2003; 50: 309–314.
17. Rausch M, Hiestand P, Baumann D, et al. MRI-based monitoring of inflammation and tissue damage in acute and chronic relapsing EAE. *Magn Reson Med* 2003;50: 309–314.
18. Storch MK, Stefferl A, Brehm U, et al. Autoimmunity to myelin oligodendrocyteglycoprotein in rats mimics the spectrum of multiple sclerosis pathology. *Brain Pathol* 1998; 8: 681–694.
19. Zhou J, Zhang JS, Ma BL, Mamula MJ. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the Wistar rat: dependence of MBP-specific T cell responsiveness on B7 costimulation. *Brain Pathol* 2002; 35(3):191-9.

SUMMARY

TREATMENT OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS BY VITAMIN IN ANIMAL MODEL

Davitashvili D., Beridze M., Sanikidze T., Pavliashvili N., Mchedlishvili T.

Tbilisi State Medical University, Department of Neuromedicine, Department of Medical Biophysics, Department of Pathophysiology, Tbilisi, Georgia

Study purposed to determine the effectiveness of vitamin treatment in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) animal model of multiple sclerosis (MS) by comparing several blood serum inflammatory markers, neurological deficiency and histopathological changes in untreated and treated EAE animals.

Eighteen, 9-13 week old, male Wistar rats were immunised by 100 µl MOG injection. Clinical signs of EAE scored by a masked investigator. After EAE exposition all rats were divided equally as untreated control and experimental group treated by vitamins (E, C, D3). Blood was obtained from all rats before and after immunization and on 7th day of treatment. ELISA method was used to detect the serum cytokine contents of IL-6, IFN-γ, IL-10. On 10th day of disease the rats were euthanized and transverse sections of spinal cord were divided in 16 areas with score of 1 for each area showing lymphocyte infiltration or demyelination. Mann-Whitney U-test was used for determining the level of significance of differences between sample means.

On 7th day of treatment neurological deficiency stayed unchanged in control and was ameliorated in experimental group ($p < 0.05$). Significant histopathological differences were found between control and experimental groups on 10th day of EAE. Serum levels of IFN-γ, IL-6 and IL-10 were elevated after exposition of EAE against healthy rats, while on 7th day of treatment the experimental group revealed the significant differences as compared to untreated control. Positive correlation was found between IL-6 and IFN-γ serum contents and neurological deficiency on 7th day of disease ($r = +0.53$, $p < 0.02$ and $r = +0.49$; $p < 0.01$).

Key words: experimental autoimmune encephalomyelitis, multiple sclerosis, C, D, E vitamin treatment, immunoregulatory molecules, serum cytokine contents.

РЕЗЮМЕ

ВИТАМИНОТЕРАПИЯ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Давиташвили Д.Т., Беридзе М.З., Саникидзе Т.В., Павлиашвили Н.С., Мchedlishvili Т.К.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нейромедицины, департамент медицинской биофизики, департамент патофизиологии, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение эффективности витаминотерапии энцефаломиелиита в эксперименте на животных посредством сравнения некоторых маркеров воспаления в плазме крови, неврологического дефицита и гистопатологических изменений при лечении и без лечения.

Эксперимент проводили на 18 крысах мужского пола линии Wistar в возрасте 9-13 недель, которых иммунизировали инъекцией 100 µl миелин олегодендроцит глиеопротейна. Клинический статус крыс определяли слепым методом. После экспозиции болезни, крыс разделили поровну на контрольную и экспериментальную группы. Животных экспериментальной группы лечили комплексом витаминов (E+C+D3). Кровь на исследование забирали у крыс до и после иммунизации, а также на седьмой день после начала лечения. Содержание цитокинов IL-6, IFN-γ, IL-10 в плазме крови определяли по методу ELISA. На десятый день после эвтаназии спинной мозг крыс разделили на 16 регионов, оценивая каждый регион величиной в балл с определением лимфоцитарной инфильтрации и демиелинизации.

Использовали Mann-Whitney U-тест для установления различий между средними величинами.

На 7 день лечения в контрольной группе неврологический дефицит сохранялся стабильно, а в экспериментальной группе отмечалось улучшение ($p < 0,05$). На 10 день болезни у животных контрольной и экспериментальной групп обозначились гистопатологические различия. Содержание цитокинов IFN-γ, IL-6 и IL-10 в плазме крови у экспериментальных крыс оказалось повышенным после развития энцефаломиелиита в сравнении с аналогичными данными у интактных крыс, а на 7 день лечения обнаружилось значительные различия между экспериментальной и контрольной группами: у крыс с энцефаломиелитом и неврологическим дефицитом установлена позитивная корреляция между содержанием IL-6 и IFN-γ в плазме крови ($r = +0.53$, $p < 0.02$ и $r = +0.49$; $p < 0.01$).

Результаты исследований позволяют заключить, что витамины C,D,E благоприятно действуют на иммунорегуляторные молекулы при развитии энцефаломиелиита в эксперименте на крысах.

რეზიუმე

ენცეფალომიელიტის ვიტამინოთერაპია ექსპერიმენტში ცხოველებზე

დ. დავითაშვილი, მ. ბერიძე, თ. სანიკიძე, ნ. პავლიაშვილი, ტ. მჭედლიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნეირომედიცინის დეპარტამენტი, სამედიცინო ბიოფიზიკის დეპარტამენტი, პათოფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

კვლევა მიზნად ისახავდა ვიტამინოთერაპიის ეფექტურობის დადგენას ენცეფალომიელიტის (ემ) განვითარებისას ცხოველებზე ექსპერიმენტში სისხლის შრატის ზოგიერთი ანთებითი მარკერის, ნევროლოგიური დეფიციტისა და ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებების შედარებით არანამკურნალებ და ნამკურნალებ ცხოველებში.

9-13 კვირის ვისტარის ჯიშის 18 ვირთხა იმუნიზირებული იყო მიეღინ ოლიგოდენდროციტ გლიკოპროტეინის (მოგ) ინექციით. ეს კლინიკური ნიშნები აღრიცხული იქნა ბრმა კვლევის მეთოდით. ჩატარებული ექსპოზიციის შემდგომ ვირთხები თანაბრად დაიყო საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ჯგუფებად, სადაც უკანასკნელს უმკურნალებს ვიტამინებით (E, C, D3). სისხლი აღებული იქნა ყველა ცხოველისგან იმუნიზაციამდე, იმუნიზაციის შემდგომ და მკურნალობის მე-7 დღეს. სისხლის შრატის ციტოკინების

IL-6, IFN- γ , IL-10 შემცველობის დასადგენად გამოყენებულ იქნა ენზიმ შეჭიდული იმუნოაბსორბციის მეთოდი (ELISA). დაავადების მე-10 დღეს ჩატარდა ვირთხების ეუთანაზია და ზურგის ტვინის გასწვრივი ანათლები დაყოფილ იქნა 16 არედ, სადაც თითოეული არე ლიმფოციტური ინფილტრაციით და დემიელინიზაციით შეფასდა 1 ქულით. გამოყენებულ იქნა Mann-Whitney U-ტესტი საშუალოებს შორის სარწმუნო განსხვავებების დასადგენად.

მკურნალობის მე-7 დღეს ნევროლოგიური დეფიციტი უცვლელი რჩებოდა საკონტროლო ჯგუფში, ხოლო ექსპერიმენტულ ჯგუფში მნიშვნელოვნად მცირდებოდა ($p < 0.05$). სარწმუნო ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები აღინიშნა საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შორის ემ-ს განვითარების მე-10 დღეს. სისხლის შრატში IFN- γ , IL-6 და IL-10 შემცველობა მომატებული იყო ემ ექსპოზიციის შემდგომ ინტაქტურ ვირთხებთან შედარებით, ხოლო მკურნალობის მე-7 დღეს ექსპერიმენტული ჯგუფის მონაცემები მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა საკონტროლოსაგან. დადგენილ იქნა დადებითი კორელაცია IL-6 და IFN- γ -სა და ნევროლოგიურ დეფიციტს შორის დაავადების მე-7 დღეს ($r = +0.53$, $p < 0.02$ და $r = +0.49$; $p < 0.01$).

მიღებული შედეგები მეტყველებენ, რომ C, D, E ვიტამინების კომპლექსი პოზიტიურად მოქმედებს ექსპერიმენტში ცხოველებზე იმუნორეგულატორულ მოლეკულებზე ენცეფალომიელიტის განვითარების ფონზე.

* * *