

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 9 (198) Сентябрь 2011

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (198) 2011

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

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

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Lauri Managadze - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა 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 ფხიხლებში 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:

Антелава Н.Д., Антелава Н.А. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ.....	7
Канделаки К.Т., Алавидзе Н.Д., Пхакадзе И.Дж., Дгебуадзе М.А., Меликадзе Е.Б. РЕАКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ДЕСНЫ НА БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПЛЕНКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА: МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ.....	13
Isayev I., Askerova L., Guliyev E., Bashirzade E. RESULTS OF ACCELERATED HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER PERFORMED BY FIELD-IN-FIELD TECHNIQUE.....	18
Григорян С.В. ОБ ОПТИМАЛЬНОМ СОСТАВЕ ТЕЛА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФУТБОЛИСТОВ	23
Берадзе Г.Н., Шерозия М.Б., Шанкулашвили Г.В. ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ НА ПЕРВИЧНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР	29
Цагарели З.Г., Гогнашвили Л.Е., Никобадзе Е.Г., Дгебуадзе М.А., Квачадзе Т.И. ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ РОСТА В ТКАНИ ЗОБНОЙ ИЗМЕНЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОРРЕЛЯЦИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ	33
Latsabidze I., Machavariani T., Gachechiladze I., Gvamichava T., Kavtiashvili K. β-CELLS OF RATS PANCREAS AND THEIR SUPPOSED PRECURSORS DURING ALLOXAN DIABETES AND AFTER THE ACTION OF PLAFERON LB	40
Sakandelidze R., Lomsianidze I., Shalamberidze A. STUDY OF PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF INSULIN ACTION ON THE EMOTIONAL STATE OF ANXIETY	45
Lomsadze G., Gogebashvili N., Enukidze M., Machavariani M., Intskirveli N., Sanikidze T. ALTERATION IN VIABILITY AND PROLIFERATION ACTIVITY OF MITOGEN STIMULATED JURKAT CELLS.....	50
Джорбенадзе Т.А., Шакарашвили М.В., Джикия И.Д., Хвичия Н.В. ПОДГОТОВКА КАДРОВ - ПРОФОРИЕНТАЦИЯ МЕДИКА (обзор).....	55
Danelia M., Gyr N., Boer W. de, Zurabashvili D., Chigladze L., Tsereteli D. MENTAL DISORDERS OF PEOPLE WITH DISABILITY PENSION IN GEORGIA.....	62
Tsintsadze Neriman, Samnidze L., Beridze T., Tsintsadze M., Tsintsadze Nino SAFETY OF PATIENTS - ACTUAL PROBLEM OF MODERN MEDICINE (review).....	67
Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Вачнадзе Н.С., Зурабашвили З.А., Гиоргобiani И.Б. ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА ЧИСТОТЕЛА БОЛЬШОГО (CHELIDONIUM MAJUS L) И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ	72
Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Butskhrikidze M., Tsomaia V., Nachkebia N. CHANGES OF LOCOMOTOR, EXPLORATORY AND EMOTIONAL BEHAVIOR IN ANIMAL MODEL OF DEPRESSION INDUCED BY DEFICIENCY OF BRAIN MONOAMINE CONTENT.....	76

НАУКА

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Антелава Н.Д., Антелава Н.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, департамент офтальмологии; Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии и фармакотерапии, Грузия

Согласно данным ВОЗ, диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из основных причин слепоты и слабовидения [3,4]. Диабетическая ретинопатия представляет собой наиболее распространенное и тяжелое осложнение сахарного диабета (СД) и является одной из ведущих причин инвалидности по зрению среди лиц трудоспособного возраста с СД типа 1 и у значительной части больных СД II типа. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время общее количество больных сахарным диабетом в мире превысило 100 млн. (3% населения Земли). Ежегодно оно увеличивается на 5-7% и удваивается каждые 12-15 лет. Диабетическая ретинопатия выявляется у 50-90% больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания [8,9,10]. При изучении взаимосвязи между возникновением ДР и продолжительностью СД установлено, что у больных СД I типа в возрасте до 30 лет при продолжительности болезни более 10 лет ДР развивается в 89% случаев, причем доля пролиферативной ДР составляет 30%, а у больных СД типа 2 при продолжительности болезни до двух лет ДР обнаруживается в 20% случаев, свыше 10 лет - в 75-85% случаев. Однако не у всех больных СД возникает ДР. У 1-5% больных с длительностью болезни 20, 25, 30 лет и более выявлены только начальные изменения глазного дна.

Несмотря на множественные научные исследования, патогенез диабетической ретинопатии изучен не до конца. С 70-х годов прошлого века возникновение и развитие ретинопатии является объектом изучения многих исследователей офтальмологов и диабетологов. Особо следует отметить рандомизированные исследования, проведенные группами исследователей по изучению диабетической ретинопатии и ранней диабетической ретинопатии [4,11,13]. В патогенезе ретинопатии значительная роль отводится ретинальной гипоксии.

Большинство авторов [4,8,10,11,13] считают, что в развитии ДР ключевую роль играет хро-

ническая гипергликемия и выделяют широкий спектр обменных нарушений, обусловленных гипергликемией, насыщением клеток глюкозой, преобладанием полиолового пути ее расщепления, увеличением образования сорбитола, неферментативным гликозилированием структурных белков капилляров сетчатки, повышением активности окислительного стресса и др. Следствием указанных нарушений являются расстройства энергетического обмена, возникновение клеточного и внеклеточного ацидоза, активация перекисного окисления липидов, повреждения сосудистой стенки, расстройства микроциркуляции и, как следствие – гипоксия и ишемия.

Накопление интрацеллюлярного сорбитола и фруктозы вызывает повышение осмотического давления и внутриклеточный отёк, результатом чего являются утолщение капиллярного эндотелия и базальной мембраны, сужение калибра сосудов и гибель перицитов. С гибелью перицитов связано нарушение гематофтальмического барьера и развитие микроангиопатии [1,4,13].

Частота ДР при СД в 20 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Компенсация углеводного обмена позволяет снизить частоту развития ДР и избежать потери зрения. Об этом свидетельствуют данные крупномасштабных исследований [11]. Однако, развитие ДР и ее прогрессирование нельзя объяснить одним только воздействием гипергликемии, поскольку нередко ДР продолжает прогрессировать и при удовлетворительной компенсации углеводного обмена. Вторым, не менее важным фактором риска развития ДР является артериальная гипертензия (АГ). При СД нарушается ауторегуляция тонуса капилляров глазного дна, что приводит к повышению перфузии (гиперперфузии) сетчатки. Последние исследования экспрессии генов ренина, ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента демонстрируют существование неза-

висимой интраокулярной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ангиотензин II (АТII), локально продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов сетчатки, может быть вовлечен в патофизиологический процесс развития ДР. АТII является важнейшим медиатором ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов, ассоциированных с пролиферативной ретинопатией и отеком макулы. Поэтому блокирование негативных эффектов АТII может иметь принципиальное значение в профилактике данного осложнения. Данные о роли РАС и, в частности, АТII (независимо от его гипертензивного действия) в развитии патологического процесса на сосудах сетчатки при СД подтверждены в Международном двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании DIRECT (Diabetic REtinopathy Candesartan Trials) [11].

Предложено немало схем ДР классификации. Нами используется, представленная в настоящей статье классификация, разработанная ведущими клиниками Америки и Европы [3,4].

Классификация диабетической ретинопатии:

1. Минимальная (фоновая) диабетическая ретинопатия:

- микроаневризмы;
- твёрдые экссудаты;
- мягкие экссудаты;
- геморрагии;
- макулярный отёк — фокальная, диффузная, ишемическая, смешанная форма.

2. Препролиферативная ретинопатия:

- множественные ретинальные геморрагии в 4-х квадратах, интравитреальная микроваскулярная ангиопатия (IRMA);
- множественные мягкие экссудаты;
- венозные изменения.

3. Пропролиферативная ретинопатия:

- неоваскуляризация диска зрительного нерва, неоваскуляризация в 4-х квадратах.

4. Далеко зашедшая пролиферативная диабетическая ретинопатия:

- витреальные геморрагии;
- тракционная отслойка сетчатки;
- неоваскулярная глаукома.

Согласно исследованиям множества зарубежных авторов [1,3,4,13], фоновая ретинопатия проявляется капиллярной микроангиопатией. К изменениям микроциркуляризации относятся нарушения

кровообращения в капиллярах, что приводит к их закупорке, проявляясь на ангиографических снимках, на контрастированных флюоресцином черных зонах сетчатки, известных под названием ишемических зон, в которых развивается гипоксия, а затем имеют место пролиферативные изменения, с развитием микроаневризм, возникновением твёрдых и мягких экссудатов, и новых сосудов. Микроаневризмы, как правило, локализируются вокруг диска и в макулярной области. При развитии ретинопатии изменения распространяются по всему глазному дну. На этой стадии отмечается также извитость ретинальных вен — флебопатия. При фоновой ретинопатии развивается макулярный отек, длительность которого приводит к кистозной дистрофии, обусловленной облитерацией капилляров, ишемией и высокой проницаемостью микрососудов.

Макулопатия развивается приблизительно спустя 10 лет от начала диабета. Как было отмечено выше, в классификации выделяют 4 вида макулопатий: фокальная, диффузная, ишемическая и смешанная.

На препролиферативной стадии компонентами диабетической ретинопатии являются мягкий экссудат, геморрагии, микроаневризмы, которые в 4 квадратах глазного дна приобретают массивный характер. На этой же стадии появляются шунтированные капилляры, редупликации, телеангиэктазии, объединённые термином IRMA, (интравитреальная микроангиопатия) [3,7].

С возникновением пролиферативной ретинопатии начинается III, самый недоброкачественный этап диабетической ретинопатии. Он характеризуется появлением фиброваскулярной ткани, неоваскуляризацией диска зрительного нерва и сетчатки, витреальными геморрагиями и тракционной отслойкой сетчатки [3,7,10].

Поскольку диабетическая ретинопатия является тяжелым осложнением СД [8,10], с целью более раннего выявления ДР, следует проводить скрининг больных СД, предполагающий исследование органа зрения с помощью стандартных методов. Обязательному офтальмологическому обследованию подлежат:

- больные СД типа 1 при длительности диабета более трех лет;
- все дети с СД типа 1 вне зависимости от возраста

и длительности заболевания;
- больные СД типа 2 вне зависимости от длительности заболевания.

Современное лечение ДР включает хирургическое и медикаментозное направления.

Хирургическое лечение направлено на профилактику и лечение тех проявлений и осложнений ДР, которые служат основными причинами снижения зрения или слепоты, и включает фото- и криокоагуляцию сетчатки, витрэктомию и др.

Медикаментозное лечение. Больным ДР и сопутствующими заболеваниями (авитаминоз, нарушение липидного обмена, артериальная гипертензия, болезни сердца, нефропатия) следует уделять особое внимание режиму питания и применению соответствующих этим заболеваниям медикаментозных средств.

Консервативное лечение ДР должно быть направлено на коррекцию метаболических и гемодинамических нарушений и включает следующие основные направления терапии:

- лечение сахарного диабета;
- снижение уровня АД;
- коррекция нарушений обмена холестерина и липопротеидов;
- применение ингибиторов АПФ;
- применение ЛС, влияющих на реологические свойства крови;
- применение ЛС, улучшающих состояние сосудистой стенки;
- применение сосудорасширяющих ЛС, антиоксидантов и др.

Приоритетными направлениями в консервативном лечении ДР является коррекция метаболических нарушений, в первую очередь окислительного стресса, и компенсация нарушений микроциркуляции сетчатки. Лекарственными средствами, применяемыми с целью профилактики сосудистых осложнений СД, являются антиоксиданты (Стрикс, содержащий биофлавоноиды - экстракт черники и бета-каротин, танакан и др.) обеспечивающие защиту от разрушительного действия свободных радикалов, ангиопротекторы (доксикум, диваскан) и антикоагулянты (сулодексид - Вессел Дуэ Ф, фирма CSC, Италия). [1,3,8,9,10,18] Эти препараты укрепляют сосудистую стенку, препят-

ствует микротромбозам, снижают проницаемость эндотелия и базальных мембран, повышенный уровень фибриногена в плазме крови, адгезивную способность тромбоцитов и улучшают зрительные функции.

Международное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование DIRECT (DIabetic REtinopathy Candertantan Trials), ставившее целью определить возможности первичной и вторичной профилактики развития и прогрессирования ДР у больных СД типа 1 и 2, которое продолжалось в течение 4 лет и завершилось в 2007 г., в котором участвовали более 5000 пациентов из 309 медицинских центров 30 стран Европы, Америки, Африки, Азии и Океании, выявило позитивное влияние одного из наиболее эффективных антагонистов рецепторов АПФ – кандесартана в предупреждении потери зрения больными СД. Данное исследование открывает новые перспективы применения этого препарата, а именно, для ранней профилактики развития ДР у больных СД типа 1 и обратного развития патологических изменений на сетчатке у больных СД типа 2, что имеет чрезвычайно важное не только клиническое, но и социально-экономическое значение.

На сегодняшний день для лечения диабетической ретинопатии широко используется авастин. Авастин (бевацизумаб, производство "Хоффманн - Ла Рош", Швейцария, форма выпуска - флаконы для инъекций) – ингибитор эндотелиального фактора кровеносных сосудов. Внедрение авастина (бевацизумаб) в офтальмологическую практику выявило его эффективность и переносимость при высоком риске среди пациентов с диабетической ретинопатией [16,19]. Авастин вводят в полость стекловидного тела в дозе 1,25 мг в 0,05 мл с интервалом 3-4 недели.

У большинства пациентов инъекция авастина в стекловидное тело обеспечивает рассасывание гемофтальма, а также исчезновение рубезозы, и неоваскуляризации сетчатки, что позволяет проводить лазеркоагуляцию. Среди пациентов, использующих инъекцию авастина, в динамике наблюдается повышение остроты зрения, что доказывает эффективность препарата при лечении диабетической ретинопатии [13,16,19,20].

В настоящее время лазерная коагуляция счита-

ется одним из основных и эффективных методов лечения ретинопатии. Первые исследования по лазеркоагуляции проводились в 1969 г. Эсперансом, после чего этот метод приобрел широкое применение [3,4,14]. Вопросы лазеркоагуляции детально изучались группой исследователей Американского национального офтальмологического института. Рандомизированное исследование проведено на 2800 пациентах, которые были детально исследованы 4 месяца спустя после лазеркоагулятивного вмешательства. На основании результатов исследования были разработаны показания и противопоказания к лазеркоагуляции и обоснован ее положительный эффект в лечении диабетической ретинопатии.

При диабетической ретинопатии лазеркоагуляция устраняет образованные неоваскулярные комплексы, капиллярную окклюзию, парамакулярные высокопроницаемые капилляры.

Существует 2 метода лазеркоагуляции: фокальная и панретиальная. Фокальная лазеркоагуляция предполагает коагуляцию в отдельных отделах сетчатки.

Показаниями к фокальной лазеркоагуляции являются:

1. Наличие неоваскулярных областей на сетчатке, число которых не превышает 2 и их диаметр равен диаметру диска или меньше него.
2. Макулярная отёчность с макрокистозными изменениями. В этом случае производится ограниченная коагуляция, т.е. макулярный барраж, что способствует оттоку жидкости в хориоидею. В случае диффузной отечности макулярной области рекомендуется сетчатая коагуляция. В этом случае коагуляция не должна охватывать капиллярное перифовеальное плетение, точная локализация которого производится посредством ангиографии.
3. Наличие ишемических зон, множественных микроаневризм, характерных для препролиферативных стадий [3,4,14].

Фокальная лазеркоагуляция противопоказана, когда острота зрения не превышает 0,1, ввиду развития макулопатии, так как в подобных случаях существует высокий риск ухудшения зрения [13].

Основной целью панретиальной лазеркоагуляции является регрессия неоваскуляризации. Эффективность лазеркоагуляции обусловлена:

деструкцией зон ретиальной гипоксии и приближением сетчатки к хориокапиллярному слою, что обеспечивает увеличение перфузии кислорода из хориоидеи в сетчатку, деструкцией вновь образованных капилляров высокой проницаемости, вызывая в сетчатке частичную нормализацию гемодинамики.

Панретиальная лазеркоагуляция проводится, в основном, в пролиферативной стадии, когда проявляется неоваскуляризация различного типа. Некоторые авторы [4,13,14] панретиальную коагуляцию проводят на препролиферативной стадии. Суть панретиальной коагуляции состоит в полной коагуляции сетчатки за исключением макулярной области. Массивная неоваскуляризация является противопоказанием панретиальной лазеротерапии сетчатки, поскольку в этих случаях коагуляция вызывает усиление геморрагии и витреоретиальной тракции.

При массивных внутриглазных кровоизлияниях или тракционной отслойке сетчатки показано хирургическое лечение (витректомия), суть которого заключается в удалении из полости глаза сгустков крови, помутневших порций стекловидного тела и фиброваскулярных тяжей на поверхности сетчатки. Аспирация стекловидного тела производится максимально в полном объеме. По возможности удаляется задняя гиалоидная мембрана и достигается прилегание сетчатки. Положительный лечебный эффект витректомии при диабетической витреоретинопатии составляет 50% и более [6,12,15,17].

В последние годы для восстановления полости стекловидного тела широко используют силиконовое масло. Однако, длительное его нахождение в полости стекловидного тела приводит к формированию катаракты, дегенеративных изменений сетчатки, закрытоугольной глаукомы. Больным с пролиферативной ДР, учитывая риск развития эпиретиальных мембран и ухудшения зрительных функций, рекомендуют ограничивать введение силиконового масла в полость стекловидного тела.

Таким образом, лечение ДР должно быть комплексным, адекватным и проводиться при участии эндокринолога и окулиста с учётом общего состояния больного. На сегодняшний день методом

выбора при лечении диабетической ретинопатии является лазерная коагуляция сетчатки, введение авастина в стекловидное тело, а при запущенных формах ретинопатии - хирургическое лечение. Своевременная диагностика ДР, ее мониторинг и применение комплекса терапевтических методов позволяют сохранить зрение, работоспособность и полноценную личную и социальную жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евграфов В.Ю. Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 1996; 47.
2. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.: "Литерра"; 2006.
3. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 1997: 32-35.
4. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина; 1990: 43-82.
5. Копаева В.Г. Глазные болезни. М.: "Медицина"; 2002.
6. Краснов М.М., Сдобникова С.В., Федоров А.А., Столяренко Г.Е. Заднегиалоидная мембрана как структурная основа роста новообразованной ткани при пролиферативной диабетической ретинопатии. Вестн. Офтальмол. 1998; 3: 16-20.
7. Мазурина Н.К. Современные показания и объем лазеркоагуляции сетчатки во время трансклиарной витрэктомии по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 1999; 246.
8. Мошетьова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А. и др. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии. Клиническая офтальмология 2006; 7: 2-3.
9. Приступок А.М. Применение Танакана в комплексном восстановительном лечении больных инсулинозависимым сахарным диабетом. В сбор. «Танакан: опыт применения в медицинской практике в странах СНГ». М.: 2001; 73-74.
10. Строков И.А., Лаврова И.Н., Моргоева Ф.Э. Антиоксидантная терапия полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Русск. мед. журнал 2004; 12: 585-589.
11. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Современный подход к профилактике и лечению диабетической ретинопатии: результаты исследования DIRECT Consilium medicum. Справочник поликлинического врача 2009; 1.

12. Avitabile T, Bonfiglio V, Castiglione F, et al. Severe proliferative diabetic retinopathy treated with vitrectomy or panretinal photocoagulation: a monocenter randomized controlled clinical trial. Can J. Ophthalmol 2011; 46(4):345- 51.
13. Elia J. Diabetic Retinopathy. The William Ophthalmological Institute. Johns Hopkins, University School of Medicine Baltimore, MD. USA. Humana press: 2011; 3-245.
14. Lesperance F., James W. Diabetic retinopathy. St. Louis: C.V. Mosby; 1981: Ch.8; 146-191.
15. Mandelcorn MS, Blankenship G. Pars plana vitrectomy for the management of severe diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1996; 81(5): 561-70.
16. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, et al. Effects of intravitreally injected bevacizumab on vascular endothelial growth factor in fellow eyes. J Ocul Pharmacol Ther 2011; 27(4):379-83.
17. Peyman G.A., Sanders L.R., Goldberg M.F. Principles and practice of ophthalmology 1987; 2: 1225-1253.
18. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. Ophthalmology 2003; 110(2): 359-62.
19. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, Vento A, Miniaci S, Williams G. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008; 20.
20. Zhang W, Liu H, Al-Shabrawey M, et al. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. J Cardiovasc Dis Res 2011; 2(2):96-103.

SUMMARY

ETIOPATOGENESIS CLINIC END TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY

Antelava Nikoloz, Antelava Nelly

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine; Department of Ophthalmology, Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Georgia

This article contains analyses of etiopathogenesis clinic treatment data provided by different literature on diabetic rethinopathy. Diabetic rethinopathy is the main reason for blindness and lost vision. The article highlights modern views on etiopathogenesis clinic and treatment of diabetic retinopathy. The paper con-

siders the methods of laser coagulation, intravitreal injection of avastin in vitreous body and for deep stages of diabetic rethinopathy - application of surgery as advanced means for treatment.

Keywords: diabetic rethinopathy, laser coagulation, avastin.

РЕЗЮМЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Антелава Н.Д., Антелава Н.А.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, департамент офтальмологии; Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии и фармакотерапии, Грузия

В статье проанализированы данные литературы по этиопатогенезу, клинике и лечению диабетической ретинопатии. Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты и понижения зрения, что ставит перед необходимостью изыскания новых методов ранней диагностики диабетической ретинопатии и ее лечения. В обзоре рассматриваются современные подходы к этиопатогенезу, клинике и лечению диабетической ретинопатии; подчеркивается, что лечение ДР должно быть комплексным, адекватным и проводиться при участии эндокринолога и окулиста с учётом общего состояния больного. На сегодняшний день методом выбора при лечении диабетической ретинопатии является лазерная коагуляция сетчатки, введение авастина в стекловидное тело, а при запущенных формах ретинопатии - хирургическое лечение. Своевременная диагностика ДР, ее

мониторинг и применение комплекса терапевтических методов позволяют сохранить зрение, работоспособность и полноценную личную и социальную жизнь.

რეზიუმე

დიაბეტური რეტინოპათიის ეთიოპათოგენეზი, კლინიკა და მკურნალობა

ნიკილოზ ანთელავა, ნელი ანთელავა

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ოფტალმოლოგიის დეპარტამენტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაკოლოგიისა და ფარმაკოთერაპიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

წინამდებარე ნაშრომში გაანალიზებულია რეტროსპექტიული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურა დიაბეტური რეტინოპათიის ეთიოპათოგენეზის, კლინიკისა და მკურნალობის შესახებ. დიაბეტური რეტინოპათია წარმოადგენს დაბალი მხედველობისა და სიბრმავის მთავარ მიზეზს, რაც დღის წესრიგში აყენებს ახალი სადიაგნოსტიკო და მკურნალობის მეთოდების ძიებას. ნაშრომში განხილულია დიაბეტური რეტინოპათიის ეთიოპათოგენეზის, კლინიკისა და მკურნალობის თანამედროვე მეთოდების ეფექტურობა. რეტროსპექტიული და თანამედროვე სამეცნიერო ლიტერატურის განხილვის შედეგად სტატიის ავტორი მკურნალობის თანამედროვე ყველაზე ეფექტურ მეთოდებად განიხილავს ბადურის ლაზერკოაგულაციას, ავასტინის შეყვანას მინისებრ სხეულში, ხოლო შორს წასულ შემთხვევაში - ქირურგიულ ჩარევას.

РЕАКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ДЕСНЫ НА БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПЛЕНКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА: МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Канделаки К.Т., Алавидзе Н.Д., Пхакадзе И.Дж., Дгебуадзе М.А., Меликадзе Е.Б.

*Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили,
Институт морфологии им. А.Н. Натишвили Грузия*

Проблема диагностики и лечения болезней пародонта по настоящее время остается актуальной; методы их лечения – весьма разнообразны и представлены различными схемами моно- и комплексного воздействия.

Установлено триггерное воздействие бактериальной бляшки на воспалительный процесс пародонта [1,3]. Наряду с этим, большое значение придается местной и общей иммунной реакции [3], фактору ишемии и дисбалансу между матриксными, металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами, что морфологически проявляется в виде отеков, лимфо-плазмоцитарной инфильтрации, а также сосудистой реакции [1,3,8], что приводит к нарушению обновления коллагеновых волокон I типа в круговой связке зуба с формированием пародонтального кармана.

Одним из направлений в лечении патологии пародонта является применение разноцелевых местных и общих воздействий и создание пула концентрации медикаментов в зоне поражения, которые ведут к элиминации воспаления и стимулируют регенерацию в тканях пародонтального комплекса [7,9,10].

На протяжении последних лет в Центре медицинских полимеров и биоматериалов Грузинского технического университета под руководством профессора Р.Д. Кацарава исследуются биодеградируемые полимеры на основе природных α -аминокислот, алифатических диолов и дикарбоновых кислот, проявляющих высокую биосовместимость [1,6]; полимеры стоматологического назначения обеспечивают дозированное выделение препарата. В зависимости от назначения, биокомпозиты можно импрегнировать и комбинировать с лекарственными средствами, как-то: «Пиофаг» (смесь фагов *E.coli*, *Ps.Aeruginosa*, *Streptococcus*, *Stapilococcus*, *Protues*); антибиотики – ципрофлоксацин, доксициклин, ферменты

протеазы – хитозан, α -химотрипсин или трипсин, противогрибковые препараты. Пленки производятся в виде узких полосок размером 5x1 см. Будучи помещенными в пародонтальный карман, они постепенно (в течение 48 часов и более) выделяют импрегнированные на них препараты, способствуя сохранению их высокой концентрации в очаге поражения; в то же время, имея инертную природу, они не вызывают аллергических реакций и других побочных эффектов, по стоимости вполне доступны для пациентов. Биокомпозитная биодеградируемая пленка с пролонгированным лечебным действием зарегистрирована Минздравом Грузии и рекомендована как лечебное средство локальной доставки [6]. Сведения о морфологических данных об изменениях в тканях пародонта после применения био пленки ограничены единичными сообщениями.

Целью настоящего исследования явилось обоснование клинико-морфологического эффекта биополимерных пленок в стадии обострения хронического пародонтита.

Материал и методы. Под наблюдением находились 42 пациента (22 женщины и 20 мужчин) в возрасте от 28 до 56 лет с диагнозом хронический пародонтит (ХП) средней тяжести в стадии обострения. После профессиональной санации полости рта и установления основных индексов, включая пародонтальный индекс (ПИ), индекс гигиены (ИГ), а также глубину пародонтального кармана и степени кровоточивости десны начинали 10-дневное лечение с применением биополимерных пленок. Клинический эффект фиксировали в динамике спустя 2, 7 и 10 дней; контрольный осмотр проводили 3 месяца спустя.

Во всех случаях имелось информированное согласие пациентов, у которых забирали материал как в основной группе, так и в группе «нормы» (n=10).

Материалом для гистологического исследования служили биоптаты ткани десны, размером 2X2 мм, забранные до лечения, спустя 24 часа, 7 дней и 3 месяца от начала лечения. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, окрашивали гематоксилином и эозином. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида и 2% растворе OsO₄. Для окрашивания срезов использовали метод двойного контрастирования цитратом свинца и уранилацетатом и исследовали в электронном микроскопе Tesla-BS 500 (Чехия) при ускоряющем напряжении прибора 70 кВт.

Цифровые данные обработаны статистическим методом по программе Microsoft Exell 2007. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов субъективно в результате лечения имело место уменьшение, либо полное исчезновение кровоточивости, гиперемии и отечности десен. В динамике после каждой манипуляции клиническая картина улучшалась и к концу курса лечения наступала полная ремиссия воспалительного процесса по основным параметрам оценки тяжести пародонтита (таблица).

Таблица. Клиническая оценка эффективности импрегнированных биополимерных пленок при лечении хронического пародонтита

Клинические параметры	До лечения	Спустя 2 дня	Спустя 7 дней	Спустя 10 дней	Спустя 3 месяца
ИГ	2,87±0,28	2,24±0,05	1,87±0,06	1,46±0,02	1,53±0,02
ПИ	3,19±0,13	3,03±0,12	2,53±0,09	2,29±0,14	2,34±0,02
Кровоточивость	5,09±1,06	5,01±0,09	4,32±0,12	3,89±0,23	4,02±0,14
Глубина пародонтальных карманов (мм)	4,9±0,60	4,2±0,20	3,3±0,30	2,8±0,40	3,3±0,20

Морфологические исследования образцов до начала лечения в структуре слизистой десны выявили наличие резкого отека и гиперемии, нарушения процессов ороговения эпителия (паракератоз и акантоз). Воспалительный инфильтрат имел распространенный характер и был представлен в виде скопления преимущественно полиморфно-ядерных лейкоцитов с примесью лимфоцитов и макрофагов.

В ультраструктуре тех же образцов до начала лечения отмечалась выраженная диссоциация эпителиальных клеток герминативного слоя с ослаблением межклеточных контактов между базальными и шиповидными клетками. Отмечались расширение межклеточных пространств и дезорганизация мембранного комплекса десмосом, нередко их полный лизис (рис. 1).

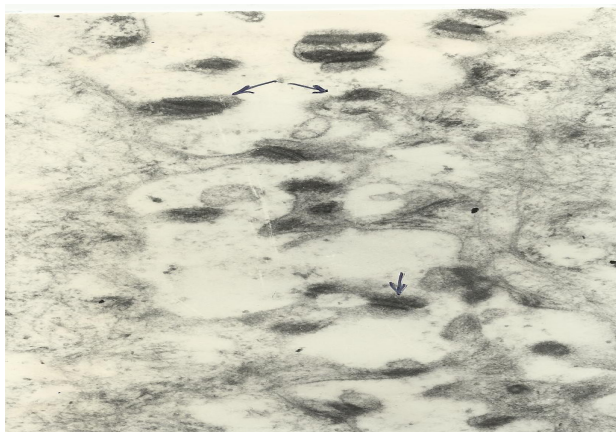


Рис. 1. Хронический пародонтит средней тяжести до начала лечения. Шиповидный слой эпителия десны. Расхождение десмосомных (↑) контактных зон и диссоциация клеток с темной цитоплазмой. Тонкие тонофиламенты, лизированные. Электронограмма, X 28000

На нарушение внутри- и внеклеточного метаболизма указывали истончение и лизис тонофиламентов, уменьшение их длины и плотности, отсутствие четкой линии прикрепления к десмосомам. В отличие от нормы, тонофиламенты выявлялись рыхлыми и дезориентированными (рис. 1). Ядра шиповидных эпителиоцитов имели уплотненный хроматин, ядрышки не визуализировались, выявлялись апоптоз и пикноз ядер.

Спустя 24 часа после аппликации био пленки на электронограммах клеток в очаге поражения наблюдалось уменьшение патологии мембран десмосом, появление характерных по плотности и длине тонофиламентов в шиповидных клетках, увеличение плотности матрикса в межклеточном пространстве (рис. 2).

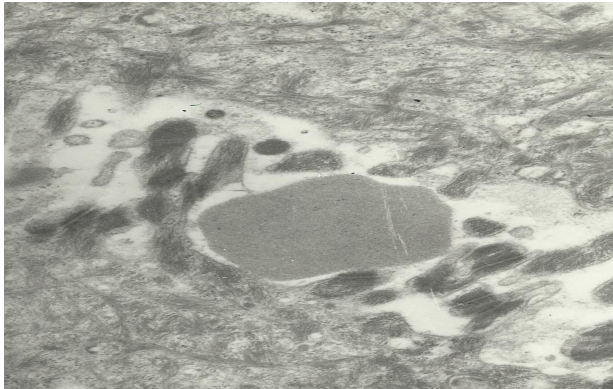


Рис. 2. Хронический пародонтит средней степени тяжести спустя 24 часа после начала аппликации биопленки. Шиповидный слой эпителия слизистой десны. Контактные мембраны десмосом уплотнены, сближены, тонофиламенты в виде пучков. Измененный эритроцит в межклеточном пространстве. Электронограмма, X 20000

В базальных и шиповидных слоях появлялись клетки с крупными ядрами и гладким контуром мембраны, рыхлым и сочным ядрышком. В исследованных образцах 24 часа спустя после воздействия биополимерных пленок отсутствовали пикнотические ядра. 7 дней спустя на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, верхний слой эпителия менее диссоциирован, создается впечатление непрерывности эпителиального покрова (рис. 3). Исходя из этого, в дальнейшем наблюдение за воздействием биополимерных пленок проводили только по клиническим параметрам, во избежание травматизации новообразованной эпителиальной ткани.

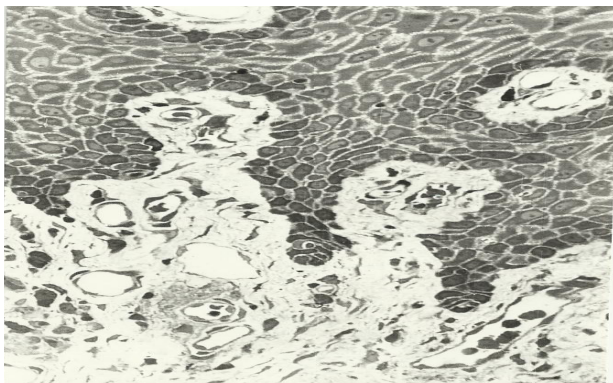


Рис. 3. Участки новообразованного эпителиального компонента слизистой десны -7 дней спустя после начала лечения. Демонстрируется почти нормальное расположение эпителиоцитов, в собственной пластинке демонстрируются отростки эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, X 100

Клинические показатели свидетельствуют о значительном улучшении стоматологических индексов полости рта. Так, если до лечения уровень гигиены оценивался как плохой (ИГ – $2,87 \pm 0,28$), то после окончания 10-дневного курса лечения ИГ составил – $1,46 \pm 0,022$, при контрольном обследовании спустя 3 месяца ИГ оставался на достаточно высоком уровне – $1,53 \pm 0,02$. Во всех случаях данные оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Пародонтальный индекс по А. Russel [цит. по 1] у больных основной группы до начала лечения составлял $3,19 \pm 0,13$, после использования биополимерных пленок – $2,29 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). При контрольном наблюдении, спустя 3 месяца ПИ сохранился практически на том же значении.

Одним из объективных критериев положительного влияния биополимерных пленок при пародонтите является состояние капилляров слизистой оболочки полости рта. Если до начала использования биополимерных пленок кровоточивость десен соответствовала II степени – $5,09 \pm 1,06$, то спустя 10 дней от начала лечения показатель снизился до $3,89 \pm 0,23$ ($p < 0,05$), а 3 месяца спустя незначительно увеличился – до $4,02 \pm 0,02$, (разница статистически недостоверна).

В каждом случае специальное внимание уделялось оценке глубины пародонтального кармана по маркированному зонду. До начала лечения глубина патологического кармана составила в среднем $4,9 \pm 0,6$ мм. После лечения биополимерными пленками глубина уменьшилась до $2,8 \pm 0,4$ мм и при контрольном осмотре составила – $3,3 \pm 0,2$ мм.

При контрольном осмотре пациентов, 3 месяца спустя, по анамнестическим и клиническим данным исследований ремиссия процесса сохранялась (таблица).

По данным электронно-микроскопического исследования эпителия десен, 3 месяца спустя после окончания курса лечения биополимерными пленками, в поверхностном слое эпителия отмечалось неполное ороговение зернистого слоя, шиповидные клетки сохранили характерные клеточные компоненты. Десмосомные контакты между зернистыми и шиповидными клетками были четкими, их лизис и распад отсутствовали.

В базальной мембране эпителия наблюдалось относительно низкое содержание аморфных депозитов. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимоотношения при оценке их ультраструктуры, а также по состоянию и количеству волокон и пучков коллагена, были близки к норме (рис. 4).

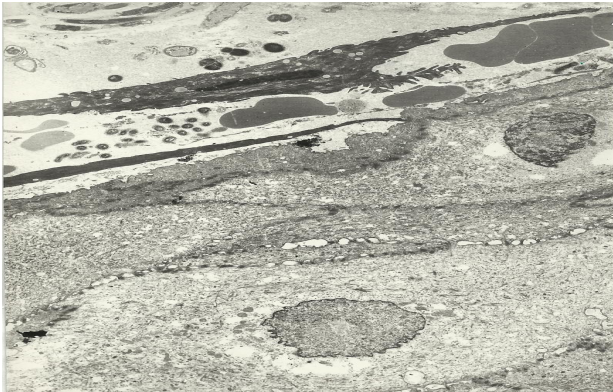


Рис. 4. 3 месяца спустя после окончания лечения. Представлена слизистая десневого края. Эпителиоциты шиповидного слоя имеют крупные рельефные ядра, плотную цитоплазму, тонофиламенты и мембраны межклеточных соединений. Базальная мембрана эпителия плотная, с четким контуром, сохраняет непрерывность. Электронограмма, X 20000

Как известно, в полноценном восстановлении линии сцепления эпителия и lamina propria участвуют отростки эпителиоцитов, контакт усиливается микроскопическими и ультрамикроскопическими инвагинациями базальных клеток и полудесмосомами [6,9], которые, по нашим данным, становятся непрерывными, плотными и четко визуализированными (рис. 4). Этот факт подтверждается на тканевом уровне в виде уменьшения глубины пародонтальных карманов и кровоточивости десны.

Следовательно, биокompозитные пленки оказывают прямое и непосредственное лечебное воздействие не только на клетки эпителия, но и способствуют усилению обменных процессов в собственной пластинке слизистой, восстанавливают барьерные функции слизистой десны. Считаем, что положительный эффект обеспечивается пролонгированным контактным воздействием импрегнированных медикаментов в зоне воздействия биополимерных пленок. При оценке эффекта немаловажное значение имеют исходная стадия, глубина и степень распространенности патологического процесса в пародонтальном кармане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. М.: 1997; 349.
2. Гогиашвили Л.Е., Химшиашвили Н.Б., Цагарели З.Г., Кипиани Г.Э. Значение металлопротеиназ матрикса и их тканевых ингибиторов в патологии десны у детей. Georgian Medical News 2008; 7-8 (160-161): 59-61.
3. Григорян А.С. Роль и место повреждения в патогенезе заболевания пародонта. Стоматология 1999; 1: 16-20.
4. Даурова Ф.Ю. Использование средств детоксикации и иммунокоррекции в комплексном лечении пародонтита Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.: 1999; 19.
5. Перова М.В., Шубич М.Т. Молекулярные аспекты воспалительно-деструктивных поражений пародонта. Архив патологии 2006; 5: 59-63.
6. Kandelaki K. The structural evidence of the effectiveness of biopolymeric films in treatment of periodontitis. Tesis of dissert to Acquire the Scient. Degree of Cand. M.S. Tbilisi: 2006; 34.
7. Kassab M.M., Cohen R.E. The etiology and prevalence of gingival. J. Am. Dent. Assoc. 2003; 134: 220-225.
8. McGuire M.K., Nunn M.E. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival J. Periodontol. 1999; 70(1): 49-56.
9. Mohamed G.Ahmed., Harish N.M., Charyulu R.N. Formulation on Chitosan – based ciprofloxacin and diclofenac film for periodontitis therapy. Tropical J. Pharmaceutical Res. 2009; 8(1): 33-41.
10. Soskolone W.A., Friedman M. Intra-periodontal poce drug delivery systems. Ed. by Michael J. Rathbone. In oral mucosal drug delivery. 2004; v.74; chapt. 14: 359-379.

SUMMARY

REACTION OF GINGIVAL MUCOSA ON THE BIODEGRADATED FILM UNDER CHRONIC PERIODONTITIS TREATMENT: MORPHO-FUNCTIONAL CORRELATION

Kandelaki K., Alavidze N., Pkhakadze I., Dgebuadze M., Melikadze E.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University A. Natishvili Institute of Morphology, Georgia

Purpose - to study the morphological justification of biopolymer film on the gingival mucosa in chronic periodontitis.

The samples of gingival mucosa from 42 patients with moderate degree of chronic periodontitis in the acute stage were researched. We determined the specific stomatologic indices of oral cavity and periodontal pocket depth. Treatment started with application to the gingiva biopolymer film with different ingredients (antibiotics etc.). Morphology and ultrastructure of epithelial component was investigated after 24 hours, 7 days and 3 months. Clinical indicators were estimated in the dynamics (24, 48 hours, 7-10 days, 3 months). Based on histo-ultrastructural data of stratified squamous epithelium and stomatologic indices of the oral cavity, we can conclude that the use of biodegradable polymer film leads to the regression of the process, reducing periodontal pocket depth, repair germinal and upper layers of epithelium, and in general, activates the reparative and regenerative processes in the gingival mucosa.

Keywords: chronic periodontitis, biopolymer film, gingival morphology, electron microscopy.

РЕЗЮМЕ

РЕАКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ДЕСНЫ НА БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПЛЕНКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА: МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Канделаки К.Т., Алавидзе Н.Д., Пхакадзе И.Дж., Дгебуадзе М.А., Меликадзе Е.Б.

Тбилисский государственный университет им. И.А. Джавахишвили, Институт морфологии им. А.Н. Нативили Грузия

Авторами путем морфологических исследований обоснован лечебный эффект воздействия биополимерной пленки на слизистую десны при хроническом пародонтите.

Исследовались образцы слизистой десны 42 пациентов с диагнозом хронического пародонтита средней тяжести в стадии обострения. Определялись специальные стоматологические индексы ротовой полости и глубина пародонтального кармана. Лечение начинали с аппликации на десну биополимерной пленки с различными ингредиентами (антибиотики и др.). Морфология и ультраструктура эпителиального компонента исследовались спустя 24 часа, 7 дней и 3 месяца.

Клинические показатели оценивались в динамике (24, 48 часов, 7-10 дней, 3 месяца).

На основании совокупных данных гисто-ультраструктуры многослойного плоского эпителия и стоматологических индексов полости рта, авторы заключают, что использование биodeградируемой полимерной пленки приводит к регрессии процесса, уменьшению глубины пародонтального кармана, восстановлению герминативных и верхних слоев эпителия, в целом - активизации репаративных и регенеративных процессов в слизистой десны.

რეზიუმე

ღრძილის ლორწოვანის რეაქცია ბიოდეგრადირებადი აპკით ქრონიკული პაროდონტიტის მკურნალობის დროს: მორფო-ფუნქციური კორელაციები

ქ. კანდელაკი, ნ. ალავიძე, ი. ფხაკაძე, მ. დგე-ბუაძე, ე. მელიქაძე

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ღრძილის ლორწოვანზე ბიოპოლიმერული აპკის ზემოქმედების მორფოლოგიური დასაბუთება ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის დროს.

შესწავლილია 42 პაციენტის ღრძილის ლორწოვანას ნიმუშები საშუალო სიმძიმის ქრონიკული პაროდონტიტის დროს გამწვავების სტადიაში. განისაზღვრა პირის ღრუს სპეციალური სტომატოლოგიური ინდექსები და პაროდონტული ჯიბის სიღრმე. მკურნალობა იწყებოდა სხვადასხვა ინგრედიენტების (ანტიბიოტიკები და სხვ.) შემცველი პოლიმერული აპკის აპლიკაციით ღრძილზე. ეპითელიური კომპონენტების მორფოლოგიისა და ულტრასტრუქტურის შესწავლა ხდებოდა 24 სთ, 7 დღის და 10 თვის შემდეგ. კლინიკური მონაცემები ფასდებოდა დინამიკაში (24, 48 სთ., 7-10 დღე, 3 თვე).

მრავალშრიანი ბრტყელი ეპითელიუმის ჰისტო- და ულტრასტრუქტურული, ასევე

პირის ღრუს სტომატოლოგიური ინდექსების მონაცემების შეჯერებით დადგინდა, რომ ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული აპკის გამოყენება იწვევს პროცესის რეგრესიას, პაროდონტული ჯიბის სიღრმის შემცირებას,

აღადგენს ეპითელიუმის ჰერმინაციულ და ზედა შრეებს, მთლიანობაში კი - იწვევს ღრძილის ლორწოვანში რეპარაციული და რეგენერაციული პროცესების სტიმულაციას.

RESULTS OF ACCELERATED HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER PERFORMED BY FIELD-IN-FIELD TECHNIQUE

Isayev I., Askerova L., Guliyev E., Bashirzade E.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

We have carried out a study of the effectiveness esophageal cancer patients. To improve the results of radiotherapy of malignant tumors new variants of irradiation aimed at the enhancement of antitumor effect of radiation are developed. One of such methods is the method of accelerated hyperfractional irradiation by method “field in field” technique.

Cancer of the esophagus takes the 9th place in the structure of all malignant diseases, and the 3rd place among tumors of the gastrointestinal tract (after cancer of the stomach and rectum) in the world. In 2002, there were recorded 462,117 new cases of disease (4,2% of all), and 386,000 cases of mortality (5,7% of all oncological pathologies) [1].

In the Azerbaijan Republic the incidence of esophageal cancer for the last 10 years ranges within 6.5 -7.0 cases per 100,000 population. In 2005, according to the Ministry of Health of the AR the diagnosis of esophageal carcinoma was for the first time set in 283 persons (164 men, 119 women), and the pathology caused the death of 295 patients, of whom 153 patients lived less than a year.

According to Koshy M. et al. [5], in 2001, the ratio of the number of patients that died from esophageal cancer and the number of patients in which the diagnosis

was set for the first time was 0.95 (index of aggressiveness). For example, the same indicator during the rectal cancer is 0.23, during breast cancer - 0,21, during prostate cancer - 0.16, what is much more lower than the index of aggressiveness during esophageal carcinoma [9]. The fact demonstrates not only the deficiencies in the diagnosis of esophageal cancer, but also low efficiency of methods applied at present.

According to Ries I. et al. [7], despite the use of modern methods of treatment, five-year survival rate in comparison with 1970 in USA has slightly increased, from 4% to 16%, and in Europe, according to Sant M. et al. [8], the number of patients that have survived 5 years does not exceed 10%. According to numerous researchers from different countries, the figure varies from 0-30% [3]. All abovementioned confirms the fact that clinical researches aimed at the improvement of the results of treatment of patients with esophageal cancer remain quite pressing problem of clinical oncology [4,10].

In the treatment of patients with esophageal cancer radiotherapy is used in 70-80% of cases (in an independent form, in combination with chemotherapy, in pre-, post-operative period, as one of the components multimodal therapy) and this fact is connected with the fact that although a surgical method has reached

a high degree of perfection, indicators of operability and resectability of such patients remain quite low. Moreover, in comparison with surgical treatment, indications for the use of radiation therapy are less restricted, and radiation therapy, as a rule, is not fraught with severe complications. The fact that during esophageal cancer radiation therapy is used both with the purpose of recovery, and as palliative means for advanced forms of the process to remove pain syndrome, dysphagia, and others may be considered as a confirmation of this situation.

Average life of patients that received radiation therapy, according to majority of researchers, is 12-20 months; 50,0% to 12,0% and 0 - 7,0% of patients live 1, 3 and 5 years, respectively, if to set away extreme variants. The cause of death of most patients after surgical treatment is the development locoregional-true recurrences and remote metastases of the disease [2,3,6]. The fact shows incomplete eradication of the pathological process after radiotherapy.

To improve the results of radiotherapy of malignant tumors new variants of irradiation aimed at the enhancement of antitumor effect of radiation are developed. One of such methods is the method of accelerated hyperfractional irradiation with splitting of the daily dose into several daily fractions when fractions are closer to the "classic" (1,5-2,0 Gy), but are brought several times a day. The studies have shown that in case of hyperfractional irradiation, during a break of 4-6 hours, normal tissue from radiation lesions restores, and for tumor tissue the time is very short. Another direction of researches presents a method of differential irradiation of the primary tumor in locoregional zone on a "field in field" principle (boost). The mentioned techniques may reduce the total treatment time and lead to 10-15% increase of the dose of ionizing radiation on tumor tissue without damaging surrounding healthy tissues.

In literature data concerning the results of usage of accelerated hyperfractional irradiation in cases esophageal cancer are few. As a rule, they are performed in a small number of patients, and based on the results is not possible to evaluate the effectiveness of the method of treatment.

All the abovementioned conditions the relevance of the present investigation and forms basis for the implementation of this work.

Material and methods. We have carried out a study of the effectiveness of 386 esophageal cancer patients, of whom: 84.6% are men and 15,4% - women. The disease most commonly was observed at the age of 50, the peak of the disease incidence occurred at the age of 50-69.

The diagnose was set after clinical and laboratory, instrumental examinations and in all cases was histologically verified (squamous cell carcinoma). The criteria for inclusion in the study were: 1) age higher than 18, 2) activity on the Karnovski scale more than 70%, 3) the presence of morphologically confirmed cancer, 4) patients at the 1-3rd stages of the disease according to the fifth edition of TNM classification, 5) patients shall not previously receive any treatment for esophageal cancer, 6) lack of serious concomitant disease unrecoverable by drugs (unstable stenocardia, cardiac arrhythmias, diabetes, etc.) 7) the absolute number of neutrophils > 1500 per mcl, platelets > 100 000 ml. creatinine <130 micromole/l, 8) the possibility of enteral nutrition.

Subject to the therapeutic approach two groups were formed.

In the first group (basic) consists of 186 patients that received radiation therapy with the use of accelerated hyperfractionation. Patients underwent RT every day 5 times a week. Firstly, all the longitudinal axis of the esophagus (PTV) at SLD 1,5 -1,6 Gy was exposed to irradiation effect. After 4-5 hour break the tumor itself was irradiated (GTV) at a single local dose (SLD) 1,0-1,1 Gy and the whole longitudinal axis of esophagus at SLD (PTV) 1,5-1,6 Gy. In this case, the total basic dose of irradiation (TBD) (according to biological isoeffect) of the tumor itself was 65 ± 5 Gy, and the whole longitudinal axis of esophagus - 50-55 Gy. The use of this treatment regimen is conditioned by the following radiobiological preconditions: 1. 4-5 hour break is enough to restore sublethal intracellular damages in healthy tissues, and in tumor cells reparation is slower, therefore a repeated radiation strike may turn the restored lesion into lethal. 2. The use of daily doses greatly exceeding the conventional, leads to a reduction in the duration of radiotherapy.

The second group (control) consisted of 200 patients that received radiation therapy with the use of classic mode of irradiation (SLD 2,0 Gy x 5 times a week, TLD- 65 ± 5 Gy).

Preradiation topometric preparation was carried out with the help of CT simulator "Siemens" Emotion DuO by using the program Focal Sim and planning program XiO-4.40. Radiation therapy was carried by photons of different capacities on "Teragam" devices and linear accelerator "Varian".

Both groups are statistically identical according to compared parameters (stage of disease, localization of esophageal lesion, the degree of dysphagia, tumor length, etc.).

It should be noted, that all the patients from the first day of stay in the clinic received symptomatic treatment, and all the range of these activities have been directed on the improvement the general condition of patients. A great attention was paid to the dietary intake of patients, which was high-calorie (not less than 1500 kcal per day), high-vitamin, with a sufficient number of proteins, fats, carbohydrates and mineral salts. Prior radiation treatment to remove perifocal inflammatory process, patients were prescribed antibiotics of broad spectrum of influence. For the removal of the esophageal reflex spasm -spasmolytics, to reduce edema of the mucous coat of esophagus, antihistamines were used. In addition, the complex therapy included adequate therapy in case of concomitant diseases under the advice of professionals.

The results were evaluated according to WHO criteria and were processed by mathematical methods, with the definition of reliability criteria of the detected differences.

Results and their discussion. The planned course of radiotherapy was completed by 382 of 386 patients (98,9%). In 4 cases the treatment was cancelled, in 1 of them – because of the esophageal perforation,

in 3 others because of the progression of associated cardiac pathologies.

In the result of treatment objective therapeutic effect was observed (see Table 1) in 227 patients (58,8%), of which the complete effect was reached in 23,6%, partial - in 35.2% of cases. To the failures of radiation treatment, we referred 159 (41,2%) patients in whom tumor resorption was less than 50% (127-32,9%) or they had progression of the tumor process against the radiotherapy (32-8,3%). The median duration of remission was 11 months, 3-year survival - 4.4%. In 20 (21,9%) of the 91 patients who completed treatment with complete remission, during the period of observation, recurrences in the irradiated zones were observed.

It was found that according to all the studied indexes, result of the treatment of patients that received radiation therapy in the mode of accelerated hyperfractionation proved to be statistically better than after the classic course of radiotherapy. In the 1st group, complete tumor regression was established in 31,7% cases, median duration of remission was 18 months, three-year survival rate - 9.3%. These same indicators after the classic course of radiotherapy, respectively, constituted 16,0%, 11 months and 2.8% (p<0,05).

The analysis of the causes of failure of the treatment in patients with esophageal cancer showed the following. The patients, who at the end of the treatment had complete resorption of the tumor, mostly died of distant metastasis of the disease (true recurrences in 21.9%, metastases 78.1%) and process did not depend on the methods of treatment. The cause of death of other patients was the growth of primary tumor and metastasis of the pathological process.

Table. The results of radiotherapy of patients with esophageal cancer

Groups	Total number of patients	Complete regression	Partial regression	Median duration of remission	True recurrences in the patients with complete remission	3-year total survival
1 group	186	59 31,7±3,4%	64 34,4±3,5%	18 months	11 18,6±5,1%	9.3%
2 group	200	32 16,0±2,6%	72 36,0±3,4%	10 months	9 28,1±7,9%	2,8%
Total	386	91 23,6±2,2%	136 35,2±2,4%	11 months	20 21,9±4,3%	4,4%

We have carried out a retrospective analysis of clinical data (sex, age of the patients, content of hemoglobin in peripheral blood, stage of disease, extent of tumor

along the longitudinal axis of the esophagus, macroscopic form of the development of tumor, localization of the lesion and the degree of radiation reaction of

normal tissues and organs), which may have influence on the effectiveness of radiotherapy. During the evaluation of the results of radiotherapy two positive indicators: complete tumor regression and data on the three-year survival of patients were used. It was detected that the three-year survival rates proved to be higher in patients that in comparison with those who had residual tumor, which regressed by more than 50% of original size (partial regression), had not tumor after the radiation therapy (complete regression), and respectively was 20,8% and 1,9% ($p < 0,05$). Based on this prognostic factor (efficacy of the recovery of the primary tumor) it is possible to carry out an express evaluation of the effectiveness of treatment. It is obvious that in patients of the 1st group the number of complete resorptions of the tumor occurred more frequently than in 2nd group, which entailed large number of patients, that survived three years.

Having established that recovery of the primary tumor is an important prognostic factor affecting the outcome of the disease, we had carried out an evaluation of various clinical data, that determined the possibility of this effect.

It was detected that sex and age of patients, the hemoglobin content in peripheral blood did not have a significant influence on the direct results of treatment.

It was found that patients with endophytic form of tumor, localization of the tumor in the cervical and of the upper thoracic section of esophagus, with the III stage of disease, the frequency of complete regressions was the lowest (respectively 7,8%; 12,8%; 28,8%) and was observed mainly in patients irradiated in the mode of accelerated hyperfractionation of radiation dose and "field in field" technique. The same indicator for exophytic and mixed form of growth was 48.4% and 36.8%, during the localization of the medium-and lower thoracic parts of the esophagus 46.4% and 36.4%, at the 1 and 11th stages - 72,5% and 48,4%.

The analysis of clinical data showed that patients in whom at the middle of the course of radiation treatment, a tumor decreased by more than 50%, after the completion of treatment 85% complete regression was observed, and if the regression was expressed to a lesser extent, a similar effect occurred only in 32 % of observations.

Thus, in the result of the studies it was found that radiotherapy of esophageal cancer patients with the use of accelerated hyperfractionation of radiation dose and "field in the field" technique according to direct and remote results proved to be more effective than the traditional mode of exposure.

REFERENCES

1. Corley D.A., Buffler P.A. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents database. *Inter. Epidemiology* 2008; 27: 1215-1343.
2. Davidov M.I., Stilidi I.S. The esophagus cancer. *Practical medicine M.*: 2007; 23.
3. Goldobenko G.B., Kudryavceva G.T., Chikvaidze B.G. Some aspects of radiotherapy of the esophagus cancer patients. *The questions of oncology* 1987; 2: 63-68.
4. Isayev I.G. The radiotherapy of the esophagus cancer patients using dynamic regime of fractionation in combination with radiomodifiers. *Dissert. Doctor medicine* 1989; 58.
5. Koshy M., Esiashvilli N., Landry J.C., Thomas C.R.Jr., Matthews R.H. Multiple management modalities in esophageal cancer: combined modality management approaches. *The Oncology* 2004; 9: 147-159.
6. O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, Gebiski V, Langlands AO. Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 61(10):2022-6.
7. Ries LAG, Eisner MP, Kosary C. et al. SEER cancer statistics review, 1975-2001. Bethesda, Md.: National Cancer Institute. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 12: 245.
8. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EURO-CARE Working Group. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - results and commentary. 2007; 14: 61-118.
9. Shinoda M, Hatooka S, Mori S, Mitsudomi T. Clinical aspects of multimodality therapy for resectable locoregional esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;12(4):234-41.
10. Wang Y, Shi X.H, He S.Q, Yao W.Q, Wang Y, Guo X.M, Wu G.D, Zhu L.X, Liu T.F. Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2002; 1: 54, 131.

SUMMARY

RESULTS OF ACCELERATED HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER PERFORMED BY FIELD-IN-FIELD TECHNIQUE

Isayev I., Askerova L., Guliyev E., Bashirzade E.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

The study of effectiveness of accelerated hyperfractional irradiation and a method of differential irradiation of the primary tumor in locoregional zone on a "field in field" principle (boost) was carried out on 386 esophageal cancer patients, among them: 84.6% men and 15.4% women.

During the treatment the objective therapeutic effect was found in 227 (58.8%) patients, of which the complete effect was reached in 23.6%, partial - in 35.2% of cases. In 20 (21.9%) of the 91 patients who completed treatment with complete remission, during the period of observation, recurrences in the irradiated zones were observed.

It was found that according to all the studied indexes, result of the treatment of patients that received radiation therapy in the mode of accelerated hyperfractionation proved to be statistically better than after the classic course of radiotherapy.

Keywords: esophageal cancer; accelerated hyperfractional irradiation.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ И МЕТОДИКИ «ПОЛЕ В ПОЛЕ»

Исаев И.Г., Аскерова Л.Н., Гулиев Э.Г., Баширзаде Э.А.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Нами проведено исследование по изучению эффективности ускоренного гиперфракционирования и методики «поле в поле».

Наблюдались 386 больных раком пищевода, из них: 84,6% мужчин и 15,4% женщин. В результате лечения объективный терапевтический эффект отмечен у 227 (58,8%) пациентов, из них полный эффект в 23,6%, частичный - 35,2% случаях.

Среди 91 больных, у которых лечение завершилось полной ремиссией, за период наблюдения у 20 (21,9%) были установлены рецидивы в облученных зонах.

По всем изучаемым показателям результаты лечения больных, получавших лучевую терапию в режиме ускоренного гиперфракционирования, оказались статистически достоверно лучше, чем после классического курса радиотерапии.

რეზიუმე

საყლაპავი მილის კიბოთი დასნეულებულთა სხივური თერაპიის შედეგები აჩქარებული ჰიპერფრაქციონირებისა და “ველი ველში” მეთოდების გამოყენებისას

ი. ისაევი, ლ. ასკეროვა, ე. გულიევი, ე. ბაშირზადე

ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი

ავტორთა მიერ ჩატარდა კვლევა საყლაპავი მილის კიბოთი დასნეულებულ ავადმყოფთა თერაპიის შედეგებზე, რომელიც ჩატარდა ჰიპერფრაქციონირებისა და “ველი ველში” მეთოდების გამოყენებისას. გამოკვლევა წარმოებდა საყლაპავი მილის კიბოთი დასნეულებულ 386 ავადმყოფზე, რომელთა შორის მამაკაცი იყო 84,6%, ქალი - 15,4%.

მკურნალობის შედეგად ობიექტური დადებითი ეფექტი აღენიშნა 227 (58,8%) პაციენტს, მათ შორის სრული ეფექტი - 23,6%-ს, ნაწილობრივი კი - 35,2%. 91 ავადმყოფთა შორის, რომელთა მკურნალობა დასრულდა სრული რემისიით, დაკვირვების პერიოდში 20-ს (21,9%) განუვითარდა რეციდივი დასხივებულ ზონაში. ყველა შესწავლილი მანევრების მიხედვით ავადმყოფთა მკურნალობა, რომელთაც ჩატარდა სხივური თერაპია აჩქარებული ჰიპერფრაქციონირების რეჟიმში, სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაუმჯობესე-

ბული აღმოჩნდა კლასიკური რადიოთერაპიის კურსით ნამკურნალეკ ავადმყოფებთან შედარებით. სიმსივნის სრული რეგრესია აღინიშნა შემთხვევათა 31,7%; რემისიის ხანგრძლივობის მედიანამ სრული სახით

შეადგინა 18 თვე, ხოლო სამწლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობამ - 9,3%; კლასიკური რადიოთერაპიის კურსის ჩატარებისას კი იგივე მაჩვენებლები შეესაბამებოდა 16,0%, 11 თვეს და 2,8%.

ОБ ОПТИМАЛЬНОМ СОСТАВЕ ТЕЛА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФУТБОЛИСТОВ

Григорян С.В.

Армянский государственный институт физической культуры, Ереван

Состав тела и его масса - два важнейших фактора среди множества других, обеспечивающих оптимальное осуществление спортивной деятельности. Вес тела влияет на скорость, выносливость и мощь спортсмена, в то время как состав тела может воздействовать на качество силы, ловкость и энергетическое обеспечение мышечной деятельности.

Некоторые виды спорта диктуют определенную величину этих параметров, что не всегда способствует сохранению здоровья спортсменов. Атлеты, участвующие в видах спорта с весовыми категориями (борьба, тяжелая атлетика) иногда вынуждены снижать собственный вес, чтобы квалифицироваться в определенной весовой категории. Атлеты таких видов спорта, как танцы, гимнастика, фигурное катание или дайвинг, вынуждены снижать вес и избавляться от жировой массы, чтобы сохранить изящную фигуру тела. Это может привести к ограничению энергетических запасов организма и снижению спортивных показателей [6].

Тело человека состоит из различных элементов и описывается как химически, так и анатомически. Химически тело состоит из жира, белка, углеводов, минералов и воды. Анатомически масса тела состоит из жировой ткани, мышц, костей, желез и «других» тканей [8]. Точное определение каждого из элементов в живом организме сопряжено с определенными трудностями, независимо от

того, какая, модель тела исследуется - химическая или анатомическая. В связи с этим специалисты склонны упрощать описание состава тела до двухкомпонентной модели: жировая и безжировая масса тела. В некоторых работах безжировая масса именуется также как «тощая масса тела». Behnke and Wilmore [5] описывают тощую массу тела как сумму безжировой массы и основного жира, который необходим для жизнеобеспечения.

Процентное содержание жира в организме спортсмена зависит от его пола и вида спорта. Минимальный уровень содержания жира в организме, совместимый со здоровьем, установлен для мужчин - 5%, для женщин - 12%. Однако оптимальное содержание этого компонента для отдельно взятого спортсмена может быть значительно выше и должно определяться индивидуально. Согласно Международным антропометрическим стандартам [9] установлено, что по данным калиперометрии сумма семи кожных складок у мужчин должна составлять 30-60 мм, а у женщин - 40-90 мм. Кроме того, процентное содержание жира в организме не может служить основанием для отбора и спортивной ориентации.

Обсуждение вопроса о составе тела спортсмена с учетом двухкомпонентной модели, на наш взгляд, является крайне упрощенным, поскольку в оставшейся т.н. безжировой части тела содержатся также такие важнейшие элементы как вода

и углеводы. По существу, чем большее число показателей будет определяться, тем с большей вероятностью представляется возможность судить о профессиональной форме спортсмена.

К важнейшим показателям внутренней среды организма и состава массы тела, влияющих на результативность спортивной деятельности, мы относим процентное и абсолютное соотношение основных структурных составляющих организма, а также состояние жидкостных секторов организма.

При составлении индивидуальной программы совершенствования спортивного мастерства оценка состава массы тела оказывается весьма полезной. Возраст, пол, генетика и особенности выбранного вида спорта в значительной степени определяют состав массы тела. Оптимальный, «боевой» состав и вес тела должны определяться, когда спортсмен здоров и находится в наилучшей форме.

Цель настоящего исследования заключается в разработке физиологически обоснованной модельной характеристики футболистов высокого класса на основе анализа динамики важнейших показателей состава массы тела у футболистов различного возраста по мере приобретения игрового опыта и мастерства.

Материал и методы. Для решения поставленных задач обследовано 344 футболиста в возрасте от 15 до 35 лет. Обследуемые спортсмены были подраз-

делены на 4 возрастные группы соответственно их участию в юношеских, молодежных и взрослых командах: I группа – 15-17 лет, 83 спортсмена; II группа – 18-22 лет, 102 спортсмена; III группа – 23-27 лет, 91 спортсмен; IV группа – 28 лет и старше, 68 спортсменов.

Наблюдения проводились круглогодично, в течение двух лет (игровой и межсезонный периоды).

Определялись основные антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) - рассчитывался по формуле: $\text{вес}/\text{рост}^2(\text{кг}/\text{м}^2)$; площадь поверхности тела (ППТ) - рассчитывалась по формуле: $\sqrt{(\text{вес}\cdot\text{рост}(\text{см}))/3600}$ [11].

Исследования проводились на компьютеризированном аппаратно-программном комплексе «Диамант-РКСМ» для определения состояния кардио-респираторной системы, состава массы тела и гидратации тканей организма человека.

В режиме интегральной двухчастотной импедансометрии (ИДИ) определялись следующие показатели: объем воды (ОВ); объем общей жидкости (ОЖ); внеклеточная жидкость (ВнекЖ); внутриклеточная жидкость (ВнукЖ); жировая масса (ЖМ); клеточная масса (КМ); объем крови (ОК); объем плазмы (ОП); эритроцитарный объем (ЭО).

Обобщенные результаты исследований приведены в таблице.

Таблица. Средние величины количественных показателей состава тела и внутренней среды организма футболистов различных возрастных групп в состоянии покоя - в конце сезона ($M\pm m$)

Параметр	Группы				$\Delta_1\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
	I	II	III	IV			
РОСТ (см)	169,2±3,21	178,56±1,37	178,08±0,87	176,64±2,87	5,35	-0,27	-0,82
ВЕС (кг)	59,5±3,66	69,5±2,71	73,46±1,22	69,82±3,89	14,39	5,39	-5,21
ППТ (м²)	1,7±0,10	1,9±0,06	1,9±0,04	1,9±0,10	11,70	0	0
ИМТ (кг/м²)	20,8±1,54	21,92±1,12	23,17±0,17	22,24±1,33	5,11	5,39	-4,18
ОВ (л)	41,62±2,88	47,69±1,54	45,77±1,11	44,8±1,54	12,73	-4,19	-2,17
ОЖ (л)	39,99±4,12	45,62±0,97	44,44±3,45	44,27±1,55	12,34	-2,66	-0,38
Внек.Ж (л)	12,27±2,17	14,17±0,84	14,81±0,59	14,35±3,21	13,41	4,32	-3,21
Внук.Ж (л)	27,72±0,86	31,45±0,86	29,63±1,03	29,92±1,36	11,86	-6,14	0,97
ЖМ (кг)	4,85±2,58	6,24±2,67	13,75±0,74	9,11±1,31	28,28	120,38	-33,7
КМ (кг)	9,56±1,23	10,84±1,85	10,22±1,89	10,32±2,58	11,81	-6,07	0,97
ОК (кг)	5,1±1,05	6,8±1,05	5,05±0,70	6,12±0,47	25,00	-34,65	17,48
ОП (л)	2,54±0,94	3,96±0,27	3,03±0,28	3,37±0,07	35,86	-24,69	10,09
ЭО (л)	2,56±0,11	2,84±0,14	2,02±0,13	2,75±0,17	9,86	-39,59	26,55

$\Delta_1\%$ – разница в % между I и II возрастными группами; $\Delta_2\%$ – разница в % между II и III возрастными группами; $\Delta_3\%$ – разница в % между III и IV возрастными группами

Результаты и их обсуждение. При анализе данных по определению состава массы тела спортсменов I группы принималось во внимание, что в возрасте 15-17 лет организм спортсмена находится в состоянии быстрого биологического роста и результаты антропометрических исследований в этой возрастной группе следует рассматривать с учетом прогрессирующего развития организма.

Наши исследования показали, что общая тенденция в динамике основных компонентов состава массы тела по результатам целого игрового сезона выражается в заметном приросте активной клеточной массы (КМ) – аналога мышечной массы – в виде снижения абсолютного содержания ЖМ и увеличения ВнукЖ и ЭО.

Сравнительный анализ данных показал, что в общем расчете на вес потеря ЖМ компенсируется увеличением КМ. Указанная динамика особенно выражена в I и II возрастных группах. Показатели состава массы тела у футболистов III группы более ригидны и менее подвержены внешним воздействиям, что с одной стороны свидетельствует о наличии сформировавшихся и устойчивых механизмов поддержания гомеостаза, а с другой - о высоком уровне тренированности и сравнительно легкой переносимости физической нагрузки.

Процентное содержание основных компонентов состава массы тела в расчете на общий вес у футболистов IV группы составляло: ОВ - 64,16%; ООЖ - 63,41%; Внук.Ж - 20,55%; Внук.Ж - 42,85%; ЖМ - 13,05%; КМ - 14,78%; ОК - 8,77%; ОП - 4,83%; ЭО - 3,94%.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что основная динамика в компонентном составе массы тела спортсменов, по которой можно судить о состоянии механизмов адаптации и совершенствовании спортивного мастерства, отразилась на показателях ЖМ, КМ, ВнукЖ и ЭО. В IV группе выявлены наиболее высокие показатели индекса мастерства (ИМ) [1], вследствие чего параметры игроков этой группы могут служить модельной характеристикой элитного футболиста.

Напряженная деятельность спортсмена (тренировки, соревнования) осуществляется на основе формирования интегрированной функциональной системы, включающей как специфические испол-

нительные компоненты, так и неспецифические функции обеспечения.

Едва ли не самой важной системой в живом организме, имеющей наиболее совершенные механизмы саморегуляции и обуславливающей нормальное функционирование всех остальных систем жизнеобеспечения и приспособления, является функциональная система поддержания постоянства состава массы тела и внутренней среды организма.

Взаимодействие результатов деятельности различных функциональных систем по принципу мультипараметрического регулирования определяет системную организацию гомеостаза в целом [2]. Гомеостаз целого организма определяется комплексной и согласованной саморегулирующей деятельностью различных функциональных систем. Существенную роль в становлении системно-количественной теории гомеостаза сыграли исследования по формированию концепции «вегетативного портрета» внутренней среды [3].

В ряде работ приводятся результаты изучения идеального физиологического и антропометрического профиля успешных футболистов, где показано, что состав тела является важным аспектом сохранения спортивной формы футболистов, поскольку жировая ткань действует как «мертвый» вес при выполнении движений связанных с преодолением земного притяжения [4,12].

Приводится также оценка сезонных изменений состава тела у элитных спортсменов представителей различных видов спорта [10]. Однако ни в одном из исследований не приведены данные о результатах сопоставления показателей состава массы тела и функционирования вегетативных систем обеспечения результативной спортивной деятельности, а также роста спортивного мастерства.

Анализ исследований, посвященных факторам, влияющим на результативность спортивной деятельности, в основном, касается количества жировой и тощей массы тела. В доступной литературе, нами не выявлена работа, в которой изучались бы клеточная масса и жидкостные секторы организма у представителей каких-либо видов спорта. По данным литературы, подобные исследования проводились исключительно на клиническом материале.

В связи с этим следует признать, что оценка состава массы тела, основанная на классической двухкомпонентной модели (жировая и безжировая масса тела) в отношении спортсменов для оценки формирования состояния долговременной адаптации к физической нагрузке, должна быть пересмотрена с включением в модель уже упомянутых нами составных критериев.

Вместе с тем, успешная спортивная деятельность не может быть с достаточной точностью запланирована лишь на основе определения и коррекции веса и состава массы тела [7].

Приведенные данные являются лишь частью обширных спортивно-медицинских, физиологических и педагогических исследований. Соответственно, при создании модельной характеристики элитного футболиста в расчет следует включать также показатели вегетативного обеспечения профессиональной спортивной деятельности в плане их корреляции с предложенным нами ИМ футболиста [1]. Число выбираемых показателей необходимо определять в соответствии с принципом необходимости и достаточности для представительного выражения данной функциональной системы в конкретном ее состоянии.

Полученные данные позволили создать относительно полный «вегетативный портрет» спортсмена в условиях конкретной соревновательной деятельности - как на этапе долговременной адаптации к физической нагрузке, так и у новичков.

Поиски наиболее информативного физиологического показателя/показателей не дали положительного результата. Мы провели сравнительный анализ всех определяемых показателей основных систем организма с параметрами игровой деятельности спортсменов и не обнаружили достаточно прочной связи между ними – реальная практика спортивной деятельности не укладывалась в рамки корреляционных зависимостей. В отдельных случаях на соревнованиях спортсмены, имевшие высокий уровень функционального состояния, демонстрировали слабую игру, и наоборот. Все это показало нам, что спортивная борьба в футболе слишком сложна, чтобы “уместиться в ложе” простых математических законов.

Анализ результатов собственных двухлетних наблюдений, позволил нам выявить показате-

ли, имеющие значительную вариабельность и определенную закономерную динамику в различных возрастных группах, а также в различные периоды игрового сезона. Выявлены также малоизменяемые параметры. Нам удалось определить наиболее оптимальное сочетание показателей различных систем организма, соответствующее его наилучшему функциональному состоянию. Таким образом, мы попытались создать модельную характеристику футболиста высокого класса. Однако, при сравнении актуального функционального состояния спортсменов с результативностью их игры (точнее было бы в случае с футболом судить о «полезности» игрока, высокой или низкой степени его содействия достижению победы), мы пришли к парадоксальному выводу. А именно, не удается проследить какое-либо достоверное соответствие между высоким функциональным состоянием организма спортсмена и высоким уровнем его игрового мастерства: один и тот же футболист в одной игре может проявить блестящие способности, находясь при этом в среднем или ниже среднего функциональном состоянии, и наоборот.

Однако определенную закономерность нам выявить все же удалось. Доминирующее влияние на успешную деятельность оказывают свойства, имеющие наибольшее число связей между собой, а отнюдь не их выраженность. Сопоставление изменяемых показателей с внешними критериями успешности соревновательной и тестируемой результативности, своеобразием приспособительных реакций и устойчивостью мотивации привело к выводу о возможности прогнозирования роста достижений в спортивной деятельности. В этой связи вряд ли правомерно не принимать в расчет или совсем отвергать количественный подход к изучению понятия спортивного мастерства.

Отобранные 10-20 наиболее профессионально значимых адаптационных качеств и свойств организма могут достаточно объективно отражать уровень развития тренированности и мастерства спортсмена, что подтверждено результатами многолетних исследований. Количественное измерение этих уровней является методологической основой нормирования нагрузок при занятиях спортом. Созданные на их основе функциональные профили могут служить основой для создания модели элитного спортсмена с высоким уровнем спортивного мастерства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян С.В. Оценка технического и тактического мастерства футболистов. Вестник МАНЭБ. 2005; 10(5); вып 2: 245-247.
2. Судаков К.В. Функциональная система организма, как объект физиологического анализа. Вестн. АМН СССР 1985; 2: 3-11.
3. Шидловский В.А. Современные теоретические представления о гомеостазе. – В кн.: Итоги науки и техники. Сер. Физиология человека и животных. М.: 1982; 25: 3-18.
4. Bangsbo J, Mizuno M. Morphological and metabolic alterations in soccer players with detraining and retraining and their relation to performance. In: Reilly T, Lees A, Davids K, Murphy WJ, editors. Science and Football. London: E & FN Spon: 1988; 114-124.
5. Behnke A.R. and Wilmore J.H. Evaluation and regulation of body build and composition. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey: 1974.
6. Costill D.L. Carbohydrates for exercise: dietary demands for optimal performance. Int. J. Sports Med. 1988; 9: 1-18.
7. Houtkooper L. Body composition. In: Manore M, Thompson J, editors. Sport Nutrition for Health and Performance. Champaign (IL): Human Kinetics; 2000.
8. Lohman T.G. Applicability of body composition techniques and constants for children and youths. Exerc. Sport Sci. Rev. 1986;14: 325-357.
9. Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L. International Standards for Anthropometric Assessment. Potchefstroom (Africa): International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK); 2006.
10. Morris F.L, Payne W.R. Seasonal variations in the body composition of lightweight rowers. Br J Sports Med 1996; 30: 301-304.
11. Mosteller R.D. Simplified calculation of body surface area. N Engl J Med 1987;317:1098.
12. Shepard R. J. Biology and medicine of soccer: An update. J Sports Sci 1999; 17: 757-786.

SUMMARY

CONCEPT OF OPTIMAL BODY COMPOSITION OF PROFESSIONAL FOOTBALL PLAYERS

Grigoryan S.

Armenian State Institute of Physical Culture, Yerevan

Body composition and body weight are two of the many factors that contribute to optimal exercise

performance. Body weight can influence an athlete's speed, endurance, and power, whereas body composition can affect an athlete's strength, agility, and appearance. Individualized assessment of an athlete's body composition and body weight or body image may be advantageous for the improvement of athletic performance. The purpose of the present research consists in development of physiologically proved modelling characteristic of high performance football players on the basis of the analysis of dynamics (changes) of the major parameters of structure of weight of football players of various ages in process of acquiring game experience and skill. 344 football players from 15 to 35 years old were surveyed. The basic parameters of body composition were determined. It was found that general tendency in dynamics of the basic components of structure of body composition at the end of playing season is expressed in appreciable gain of active cellular weight as analogue of the muscular mass, decrease in the absolute fat contents, increase in endocellular liquid and erythrocyte mass. Comparison of changeable parameters to external criteria of success in competition and tested productivity, adaptive reactions and stability of motivation led to the conclusion that quantitative sports-skill evaluation and forecast of the growth in achievements is possible.

Keywords: body composition of football players, quantitative evaluation of sports skill.

РЕЗЮМЕ

ОБ ОПТИМАЛЬНОМ СОСТАВЕ ТЕЛА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФУТБОЛИСТОВ

Григорян С.В.

Армянский государственный институт физической культуры, Ереван

Состав тела и его масса - два важнейших фактора среди множества других, обеспечивающих оптимальное осуществление спортивной деятельности. Вес тела влияет на скорость, выносливость и мощь спортсмена, в то время как состав тела может воздействовать на качество силы, ловкость и энергетическое обеспечение мышечной деятельности. При составлении индивидуальной программы совершенствования спортивного мастерства оценка состава массы тела оказывается весьма полезной. Цель настоящего исследования заключалась в разработке физиологически обоснованной модели характеристики высокопроизводительных футболистов на основе анализа динамики (изменений) основных параметров структуры веса футболистов различных возрастов в процессе приобретения игровой практики и мастерства. 344 футболиста в возрасте от 15 до 35 лет были обследованы. Основные параметры состава тела были определены. Было обнаружено, что общая тенденция в динамике основных компонентов структуры состава тела в конце сезона выражена в значительном приросте активной клеточной массы как аналога мышечной массы, уменьшении абсолютного содержания жира, увеличении эндоцеллюлярной жидкости и массы эритроцитов. Сравнение изменяемых параметров с внешними критериями успеха в соревновании и тестированной продуктивности, адаптивных реакций и стабильности мотивации привело к выводу, что количественная оценка спортивной способности и прогноз ее роста возможен.

ванной модельной характеристики футболистов высокого класса на основе анализа динамики важнейших показателей состава массы тела у футболистов различного возраста по мере приобретения игрового опыта и мастерства. Обследовано 344 футболиста в возрасте от 15 до 35 лет. В режиме интегральной двухчастотной импедансометрии определялись основные показатели состава тела. Исследования показали, что общая тенденция в динамике основных компонентов состава массы тела по результатам целого игрового сезона выражается в заметном приросте активной клеточной массы – аналога мышечной массы, в виде выраженного снижения абсолютного содержания жира, увеличения внутриклеточной жидкости и эритроцитарного объема. Сопоставление изменяемых показателей с внешними критериями успешности соревновательной и тестируемой результативности, своеобразием приспособительных реакций и устойчивостью мотивации привело к выводу о возможности количественной оценки спортивного мастерства и прогнозирования роста достижений.

რეზიუმე

პროფესიონალ ფეხბურთელთა სხეულის ოპტიმალური შემადგენლობის შესახებ

ს. გრიგორიანი

ფიზიკური კულტურის სახელმწიფო ინსტიტუტი, ერევანი, სომხეთი

სხეულის შემადგენლობა და მისი მასა წარმოადგენენ ორ მეტად მნიშვნელოვან ფაქტორს იმ მრავალ კრიტერიუმთა შორის, რომელნიც უზრუნველყოფენ ოპტიმალურ

სპორტულ მოღვაწეობას. სხეულის წონა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს სპორტსმენის სისწრაფესა, გამძლეობაზე და სიმძლავრეზე, ხოლო სხეულის შემადგენლობა განაპირობებს მის ძალის ხარისხს, მოქნილობასა და კუნთთა მოქმედების ენერგეტიკის დონეს. სპორტული ოსტატობის დახელოვნების ინდივიდუალური პროგრამის შედგენისას, სხეულის მასის შემადგენლობის შეფასება ფრიად მნიშვნელოვანია.

წარმოდგენილ ნაშრომში ავტორის მიერ შემუშავებულია მაღალი კლასის ფეხბურთელთა სხეულის მასის შემადგენლობის უმნიშვნელოვანესი მაჩვენებლების დინამიკური შესწავლის საფუძველზე, გამოსაკვლევ პირთა გამოცდილებისა და დახელოვნების მაჩვენებელთა მახასიათებლები. გამოკვლეულია 15-დან 35 წლამდე ასაკის 344 ფეხბურთელი. ორი სისწირის ინტეგრალური იმპედანსომეტრიის რეჟიმში განისაზღვრა სხეულის შემადგენლობის მთავარი მახასიათებლები.

დადგინდა, რომ სხეულის მასის შემადგენლობის მთავარი კომპონენტები, მთელი სათამაშო სეზონის დინამიკაში მიღებული მონაცემების მიხედვით, ხასიათდებიან გარკვეული ზოგადი ტენდენციით, რაც ვლინდება აქტიური უჯრედების მასის (კუნთთა მასის ანალოგის) მატებით, ცხიმის შემცველობის აშკარად გამოსატყლ შემცირებისა უჯრედშიდასითხისა და ერითროციტთა მოცულობის ზრდის სახით. კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები მეტად მნიშვნელოვანია, ვინაიდან სპორტული ოსტატობის ზრდის რაოდენობრივი შეფასებისა და მიღწევების პროგნოზირების საშუალებას იძლევა.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ НА ПЕРВИЧНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР

Берадзе Г.Н., Шерозия М.Б., Шанкулашвили Г.В.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия

Рост физической активности, как и прием грубо-волоконистых пищевых продуктов, является общепринятой рекомендацией пациентам с первичным хроническим запором (ПХЗ) [3,4,6]. Однако, отсутствие конкретных схем и форм физической нагрузки ограничивает эффективность данного направления лечебной стратегии. Такое же положение в отношении лечебного питания [5]. Потребление отрубей, при общей положительной оценке, не считается совершенно безобидной нагрузкой, тем более при длительном применении [3,5]. В результате сохраняется акцент на лекарственную терапию [3,6] и эта тенденция, подкрепленная дефицитом необходимой разъяснительной работы, находит отражение при самолечении запора.

Неоспоримым фактом является сочетание запора с последствиями малоподвижной жизни, психоэмоционального стресса, генетической предрасположенности к излишнему весу, при которых с успехом применяется лечебная физкультура (ЛФК). В научной литературе нам не удалось обнаружить сообщений о конкретных результатах применения физических упражнений при ПХЗ.

Целью исследования явилось определение целесообразности использования лечебной физкультуры в лечении первичного хронического запора.

Материал и методы. В исследовании участвовали 15 пациентов с симптомами ПХЗ – 13 женщин и 2 мужчин, в возрасте от 18 до 60 лет, из них 3 женщины страдали ожирением, 5 женщин и 2 мужчин – сколиозом, 3 женщины – сочетанием обеих патологий. Сеанс ЛФК включал общую физическую разминку, упражнения с гимнастической палкой, на шведской стенке и лежа, дыхательные упражнения и релаксацию. Пациенты, лежа на спине, поочередно выполняли подтягивание согнутой ноги к животу, разведение согнутых ног в стороны, упражнение «велосипед». Всем больным помимо общего массажа, проводили массаж живота; продолжительность сеанса составляла от 60 до 75 минут. Сеансы проводились через день – в по-

недельник, среду и пятницу. Продолжительность наблюдения составила от 1 до 2 месяцев.

5 обследуемых в течение всего периода наблюдений проводили только сеансы ЛФК, 10 – кроме ЛФК, ежедневно принимали отруби; 4 – с первого дня, а 6 – позднее. После стабильного улучшения показателей дефекации, ежедневный прием был прекращен и в случае надобности возобновлялся 2-3 дневными курсами.

Пациенты перед каждым сеансом упражнений при участии врача-гастроэнтеролога заполняли дневник самооценки. Характер дефекации оценивался по пятибалльной системе. 5 баллов – дефекация без натуживания, оформленным калом, 4 балла – свободная дефекация после приема отрубей, 3 балла – свободная дефекация на фоне лекарственной терапии, 2 балла – дефекация схваткообразным натуживанием, малыми порциями экскрементов, без чувства полного освобождения прямой кишки, 1 балл – дефекация с помощью клизмы или приема слабительных средств. Обработку данных производили последовательным «скользящим» усреднением показателей трех дней. Показатель степени нарушения дефекации (СНД), отклонение от нормы выражали в процентах [1].

Контрольную группу составили 8 пациентов с ПХЗ, которые согласились самостоятельно вести идентичный дневник наблюдений. Среди них было 5 женщин в возрасте от 29 до 60 лет и трое мужчин 19, 21 и 39 лет. Всем больным был поставлен диагноз – «синдром раздраженной кишки» (СРК). В период наблюдения больные ежедневно принимали панкреатин, диметикон, мебеверин, настойку корней валерианы и отрубей. Одна больная заполняла дневник в течение 2 месяцев, 4 больных в течение одного месяца и 3 – в течение 20 дней.

Анализ полученных результатов производили методом непараметрической статистики – вычислением критерия знаков (КЗ), парного критерия

Вилкоксона (Т) и непарного критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (U) [2].

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе по данным первых 10 дней комплексного лечения показатель СНД колебался в пределах от 20 до 60%, что статистически достоверно ниже ($U=15$ $p<0,01$) адекватных показателей (31-84%) 11 больных, которым проводили только сеансы ЛФК.

Показатели СНД первых 10-ти дней (пять сеансов ЛФК) у четырех пациентов, одновременно принимающих отруби (27-43%), оказались статистически достоверно ниже ($U=4$ $p=0,01$) показателей остальных 11 пациентов, проводивших только сеанс ЛФК. Они идентичны данным первых 10 дней у больных с СРК, получавших комплексное лекарственное лечение.

В контрольной группе на фоне длительного лекарственного лечения в 7 случаях произошло дальнейшее снижение показателя СНД на 10-24% и составило 20-36%, в одном случае показатель остался без изменения. В случае двухмесячного наблюдения показатель СНД в течение последних 40 дней стабильно держался на уровне 20 %.

В основной группе 9 пациентов и в последующие 10 дней продолжали лечение только сеансами ЛФК. В 5 случаях было выявлено снижение показателей СНД, в 3-х случаях они оставались без изменений и в одном было увеличение на 16%. Разница по КЗ недостоверна, по критерию Вилкоксона – слабо достоверна ($K3=2,5$ $p>0,05$; $T=5,5$ $p<0,05$). Данные СНД (11%-76%), полученные в этот период, не отличались от данных первых 10 дней контрольной группы, однако, были статистически достоверно выше ($U=16$ $p<0,05$) показателей СНД последующих дней у пациентов той же группы.

Показатели СНД 15 пациентов, в течение всего периода наблюдения проводивших только сеансы ЛФК, в последующих 10-дневных интервалах в 13-ти случаях были ниже (на 13-59 %), в одном случае показатель не отличался и в одном был выше (на 3%) соответствующих показателей первых 10 дней. Улучшение статистически достоверно ($n=15$ $K3=1$ $p<0,01$). Однако, поступательное снижение показателей отсутствует, они остаются на низком уровне с колебаниями.

2 пациентам на 9 и 12 дни, а 4 на 19-24 дни к ЛФК ежедневно добавляли отруби. Во всех случаях произошло снижение 10-дневного показателя на 15-62% ($K3=0$ $p<0,05$, $T=0$ $p<0,01$).

9 пациентов, после 10 дневного приема отрубей, продолжали их прием еще в течение 7-14 дней. В 8 случаях произошло дальнейшее снижение показателя (на 1-23 %), в одном – повышение (на 3%). Тенденция статистически достоверна ($K3=1,5$ $p=0,05$, $T=2$ $p<0,05$).

Из 4 пациентов, в самом начале принимающих ЛФК и отруби, в 2 случаях нормализация стула сохранялась и после прекращения приема в течение всего последующего 15 и 21-дневного периода наблюдений. В остальных 2-х случаях, после прекращения приема отмечалось ухудшение состояния, требующее периодического возобновления приема отрубей короткими курсами.

Среди 6 пациентов, начавших прием отрубей на 3-4 неделе лечения, в одном случае после прекращения приема нормализация стула сохранялась 7 дней, в остальных 5-ти случаях – в течение всего периода наблюдений (8-23 дней).

В основной группе больных по результатам последних 3-х недель лечения нормальный стул (0%) отмечался в 2-х случаях, в 11 случаях показатель СНД составил от 1 до 23%, в одном случае -28% и в одном случае 54%.

Во всех 15-ти случаях показатель последних двух недель был ниже показателя первых 10 дней ($K3=0$ $p<0,01$).

Предлагаемый нами метод количественно-качественной характеристики дефекации ранее был апробирован для выявления и оценки нарушений процесса опорожнения кишечника [1].

Необходимость оригинального подхода к этой проблеме вызвана непригодностью Бристольской шкалы оценки формы кала для массового использования [4].

Используемый нами метод отличается от Бристольского тем, что опирается не столько на оценку формы кала, насколько на частоту и характер, са-

мостоятельность и провоцированность процесса дефекации. Кроме того, необходимо учитывать различие вспомогательных мероприятий дефекации по степени приближенности их к естественным факторам. Этим объясняются изменения, внесенные в первоначальный вариант оценки.

Так, дефекацию, вызванную клизмой, свечами и лаксативами оценивали наименьшим баллом - 1; самостоятельную, затрудненную дефекацию малыми порциями кала и/или без чувства удовлетворения – 2 баллами; свободную дефекацию на фоне комплексной лекарственной терапии - 3, свободную дефекацию на фоне приема отрубей – 4 и свободную дефекацию без вспомогательных мероприятий, в том числе на фоне повышенной физической нагрузки, включая ЛФК -5 баллами.

Последующим выражением усредненных показателей в процентах относительно к норме, вычисляли СНД. Наихудший показатель – 100% отклонение от нормы, соответствует отсутствию дефекации в течение 3-х последовательных дней. Наивысшим показателем нормальной дефекации на фоне приема отрубей и/или проводимого лекарственного лечения является 20%. 0% отражает стабильно нормальную дефекацию на фоне повышенной физической нагрузки, специальной диеты или без всяких добавочных усилий.

Полученные результаты подтверждают положительное влияние физической активности на функциональное расстройство толстой кишки, в частности, выявлено улучшение показателя дефекации в процессе регулярных сеансов ЛФК. При одновременном с ЛФК приеме отрубей в значительной степени выражена положительная динамика.

Хотя комплексное лечение панкреатическими ферментами, селективным спазмолитиком и отрубями дает более быстрый эффект улучшения состояния пациентов, однако ЛФК и специальные упражнения, особенно с одновременным приемом отрубей, представляются вполне перспективным стратегическим направлением в лечении ПХЗ, тем более, что интенсивность, как физических нагрузок, так и дозировки отрубей, при соответствующих рекомендациях вполне могут контролироваться самими пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. ბერაძე გ., შეროზია მ., ლურსმანაშვილი ნ., კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური დარღვევების გამოვლენა და მართვა თვითშეფასების კითხვარების და დღიურის გამოყენებით., საქ. მეცნ. ეროვნ. აკად. მაცნე, ბიომედიც. სერია. 2011; 37(1-2): 15-23.
2. Гублер Е.В., Генкин А.А., Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: 1969; 39.
3. Camilleri M., Murray J.A., Diarrhea and constipation, in Harrison's Gastroenterology and Hepatology, 2010, 42-57.
4. Longstreth G. F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C., Functional bowel disorders, Gastroenterology, 2006, 130, 1480-1491.
5. McQuaid K.R. Gastrointestinal disorders, in LANGE Corrent Medikal Diagnosis & Treatment, Medikal, 49 edition, 2009, 487-581.
6. Miller-Lissner S., Kamm M., Scarpignato C., Wald A., Miths and misconceptions about chronic constipation, Am.J.Gastroenterology, 2005, 100, 232-242.

SUMMARY

INFLUENCE OF AN EXERCISE THERAPY ON PRIMARY CHRONIC CONSTIPATION

Beradze G., Sherozia M., Shankulashvili G.

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy, Georgia

During the primary chronic constipation increase of exercise stress is a commonly recognized recommendation, but not existence of specific schemes and forms of tension, restricts wide usage of this method. Subject of the research was the evaluation of exercise therapy effectiveness in patients with primary chronic constipation. The research was carried out on 15 patients, who were undergone exercise therapy sessions for their stoutness and spinal pathologies. Research group consisted of 8 patients with irritable intestine syndrome, who were provided by standard treatment. All researched patients kept a diary, with numeral evaluation of defecation type. Analysis of the findings displayed satisfactory effectiveness of the exercise therapy during the primary chronic constipation.

Keywords: exercise therapy effectiveness, primary chronic constipation.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ НА ПЕРВИЧНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР

Берадзе Г.В., Шерозия М.Б., Шанкулашвили Г.В.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия

При первичном хроническом запоре увеличение физической активности является общепринятой рекомендацией, однако широкое применение этого метода ограничено отсутствием конкретных схем и форм. Целью исследования является оценка эффективности лечебной физкультуры у пациентов с первичным хроническим запором. Наблюдались 15 пациентов, которым были назначены сеансы лечебной физкультуры проводились. Контрольную группу составили 8 пациентов с синдромом раздраженной кишки, которым проводили стандартное медикаментозное лечение. Все обследованные составляли дневники, с балльной оценкой характера дефекации. Анализ полученных данных показал положительную эффективность лечебной физкультуры при первичном хроническом запоре.

რეზიუმე

სამკურნალო ფიზიკულტურის ზეგავლენა პირველად ქრონიკულ ყაბზობაზე

გ. ბერაძე, მ. შეროზია, გ. შანყულაშვილი

პ. შოთაძის სახელობის თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

პირველადი ქრონიკული ყაბზობის დროს ფიზიკური დატვირთვის გაზრდა საყოველთაოდ აღიარებული რეკომენდაციაა, მაგრამ დატვირთვის კონკრეტული სქემებისა და ფორმების არ არსებობა ზღუდავს ამ მეთოდის ფართოდ გამოყენებას. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სამკურნალო ფიზიკულტურის ეფექტურობის შეფასება პირველადი ქრონიკული ყაბზობით პაციენტებთან. გამოკვლევა ჩატარდა 15 პაციენტზე, რომლებსაც უტარდებოდათ სამკურნალო ფიზიკულტურის სეანსები. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 8 პაციენტმა გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომით, რომლებსაც უტარდებოდათ სტანდარტული მედიკამენტოზური მკურნალობა. ყველა გამოკვლეული ავსებდა დღიურს, დეფეკაციის ხასიათის ციფრობრივი შეფასებით. შეფასება ხდებოდა მიღებული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე. ანალიზის შედეგებმა ცხადყო სამკურნალო ფიზიკულტურის დამაკმაყოფილებელი ეფექტურობა პირველადი ქრონიკული ყაბზობის მკურნალობაში.

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ РОСТА В ТКАНИ ЗОБНОИЗМЕНЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОРРЕЛЯЦИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Никобадзе Е.Г., Дгебуадзе М.А., Квачадзе Т.И.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили,
Институт морфологии им. А. Натишвили, Грузия*

В последние годы в различных регионах Грузии резко возросло число заболеваемости щитовидной железы (ЩЖ) особенно, в детском и репродуктивном возрасте, что может оказать серьезное влияние на физическое, психическое здоровье и демографическое состояние населения [2,8]. В период 2007-2009 гг. частота выявления случаев гиперплазии ЩЖ возросла до 51,3% [1]. Значительно изменились также клиничко-морфологические проявления патологии ЩЖ. Вышесказанное подтверждают итоги проведенных нами многофакторных клиничко-морфологических исследований как на ретроспективном, так и проспективном материале за 2007-2011 гг.

В настоящее время весьма актуальны исследования по улучшению диагностических критериев по раннему выявлению дисфункции ЩЖ по совокупности данных морфологических и молекулярных особенностей ткани органа. Дисфункция ЩЖ в виде гипо-и гипертиреоза может характеризоваться различным клиничским течением и проявляться как в виде латентных форм, так и агрессивного клиничского течения, одной из причин чего могут быть наметившиеся в последние годы тенденции патоморфоза морфологического проявления зоба [5,6,14], а именно:

- 1) увеличение числа пролиферирующих вариантов узлового (многоузлового) зоба;
- 2) учащение случаев субклиничского гипотиреоза у взрослых на фоне снижения частоты диффузного токсического зоба [3,11].

Цель исследования:

1. Выявление основных тенденций нозо-и патоморфоза зобноизмененной ЩЖ на операционно-биопсийном материале из различных регионов Грузии (многоузловой зоб, аденоматоз, аутоиммунный тиреоидит).
2. Оценка полученных данных с точки зрения морфологической картины форм проявления тиреоидной патологии (иммуноселективные

молекулярные маркеры: рецептор эпидермального фактора роста, эндотелиальный сосудистый фактор роста, тиреостимулирующий гормон), изменения оперативной тактики и прогноза.

Материал и методы. В работе использован как ретроспективный, так и проспективный материал за период 2007-2011 гг.:

1. Научно-практического центра клиничской патологии г. Батуми.
2. Национального интервенционного центра г. Кутаиси.
3. Отделения эндокринных нарушений и эндовидеохирургии IV клиничской больницы и других клиник г. Тбилиси.

Обработка клиничских данных проводилась по разработанной нами анкете, состоящей из 15 вопросов, в которой учитывались: возраст, пол, длительность анамнеза, характер дооперационного лечения, фактор наследственности (наличие эндокринной патологии), другие хирургические вмешательства.

Исследование основано на анализе данных 2529 случаев с 2007 по 2011 гг., из них мужчин - 152 (6,05%), женщин 2377 (93,95%). Возраст пациентов от 12 до 71 (средний возраст $45 \pm 2,66$ лет). Анамнез – от нескольких месяцев до 20 лет. По длительности анамнеза материал распределялся следующим образом: до 1 года – 20%, 1-5 лет – 38%, 5-10 лет – 22%, 10-15 лет – 15%, более 20 лет – 5%. (рис. 1-3).

Из 2529 случаев в 1743 случаях была произведена тонкоигольная аспирационная биопсия (FNA) с учетом размера узла. Показательно, что частота узлов размером до 4 см составила 38%; узлы меньших размеров выявились в 20% случаев (рис. 1).

Контрольную группу - 25 наблюдений, составили судебномедицинские случаи без эндокринной патологии в анамнезе (условно “норма”).

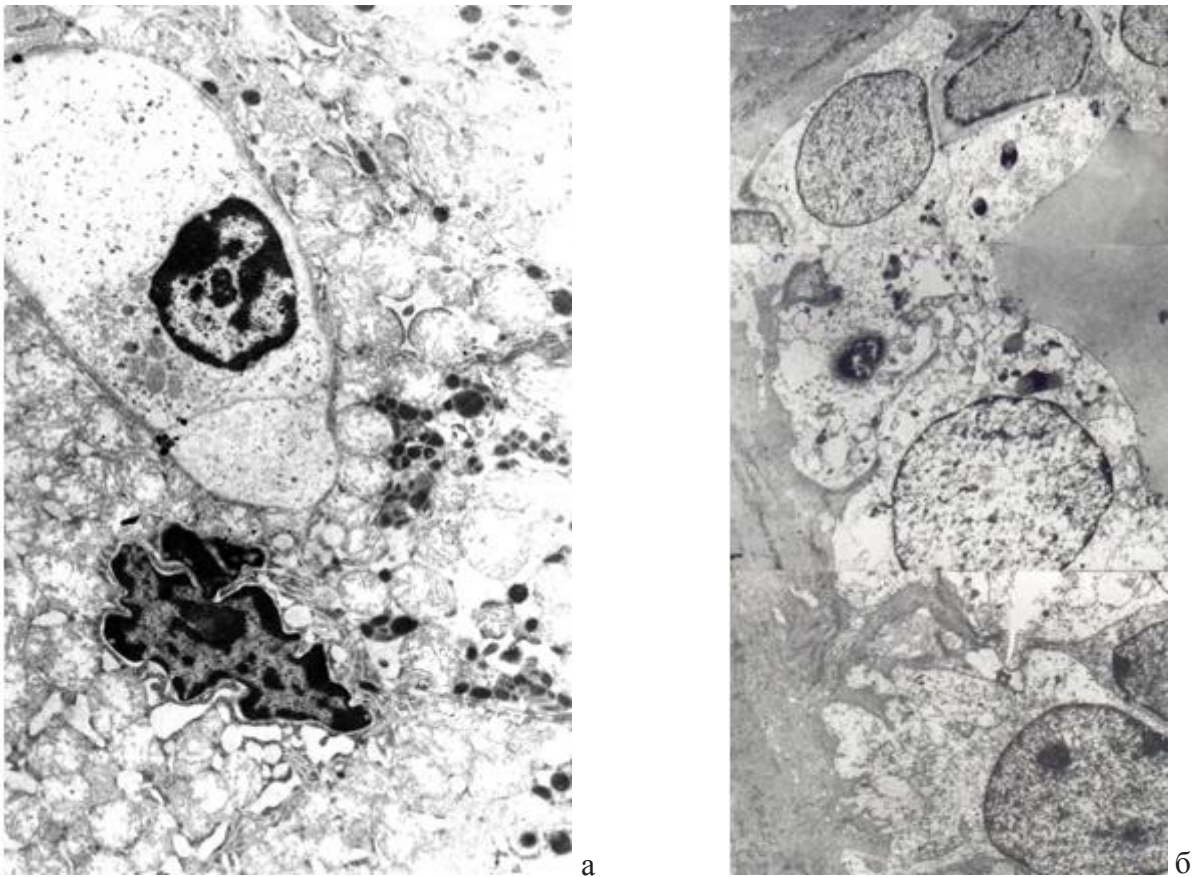


Рис. 1. Ультраструктура ЩЖ при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), X 12 000

а - набухшие тиреоциты, ядра с деформацией нуклеолеммы;

б - резкое утолщение базальной мембраны фолликула с коллагенизацией не клеточного компонента

У 784 (37,54%) пациентов выявлена наследственная предрасположенность (мать, сестры, братья, тети, бабушки) в виде различных форм заболеваний ЩЖ.

Для морфологического исследования были использованы следующие образцы:

1. Пункционный аспират под эндоскопическим контролем (n=1743);
2. Пункционный биоптат (n=82);
3. Постоперационный материал (n=2529).

Морфологические методы исследования включали гистологический, цитологический, электронно-микроскопический, иммуногистохимический, морфометрический методы исследования.

Цитологические исследования аспирата проводили на препаратах, окрашенных методом Diff-Quik (азур-П-эозином) и Papanicolaou. Результаты оценивали по следующим показателям: фон среза, присутствие коллоида, виды, формы и распределение клеток, состояние цитоплазмы и ядра клетки,

степень атипизма, дополнительные данные. Диагностическими критериями заболеваний ЩЖ по данным FNA служили рекомендации Ассоциации Клинических Эндокринологов США (AACE-hhp/www/aace/com; 10).

Изучение биоптатов и постоперационного материала проводили на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Когортную группу исследования составили пациенты с узловым (многоузловым) зобом III и IV степеней и диффузным токсическим зобом, всего 789 случаев.

Для целей электронной микроскопии материал фиксировали и обрабатывали по общепринятым методикам, ультратонкие срезы окрашивали методом двойного контрастирования и изучали в электронном микроскопе Tesla-BS-500 (Чехия) при ускоряющем напряжении прибора 70 кВт. На препаратах щитовидной железы, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью окуляр-микрометра определяли площадь фолликулов, ти-

реоцитов, их цитоплазмы и ядер, диаметр просвета капилляров, а также среднее число фолликулов в поле зрения, среднее число тиреоцитов в одном фолликуле, количество ядер в одном тиреоците. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли коэффициент митотической активности (МК) тиреоцитов и индекс отмирания ядер в ‰.

Морфометрический анализ был проведен на 50 образцах в пределах 50 полей зрения. Образцы исследовались в световом микроскопе Daffidil MCX-100 (Австрия).

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено по следующим факторам: тиреостимулирующий гормон (TSH), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF).

Обоснованием выбора указанных молекулярных маркеров послужили следующие положения:

1. TSH, экспрессия которого находится в прямой корреляции со степенью дифференциации клеток, позволяет определить пролиферативный потенциал узлового эутиреоидного, гипер- и гипотиреоидного зоба и аденоматозного роста.
2. EGFR определяет рост тиреоцитов, при котором они теряют свою дифференциальную функцию. EGFR выявляется не только в злокачественных опухолях, но и сосудодержащей строме зобноизмененной ЩЖ и в доброкачественных аденомах, хотя роли положительной экспрессии EGFR в последнем случае не доказано [9]. Прогностическая ценность данного маркера связана с прогнозом послеоперационного рецидива. Аналогичных исследований по материалам из различных регионов Грузии ранее не проводилось.

ИГХ реакции проводились на серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм. Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции. Демаскировка антигенов для ИГХ-реакции проводилась в микроволновой печи при мощности 600 Вт с использованием цитратного буфера (pH-6,0). В качестве первичных антител использовались моно- и поликлональные антитела к VEGF-165, EGFR-25, TSH-clone Hc1/E1/g8 ("BioGenex", США). Результаты ИГХ-реакции оценивались полуколичественным методом по числу позитивно окрашенных клеток в баллах [4]. ИГХ реакции

ставились из расчета по 50 наблюдений на каждый из исследованных факторов (TSH, VEGF, EGFR) и по 10 - в контрольной группе, всего – 180. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2007. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На материале регионов Грузии при узловом (многоузловом) зобе выявлены два основных морфологических варианта: I – преимущественно пролиферирующий с гиперплазией эпителиального компонента в фолликулах и парафолликулярном домене, II – не пролиферирующий зоб. Аденоматоз ЩЖ наиболее часто встречается в многоузловом токсическом зобе (МТЗ) и определяет высокий риск рецидива и малигнизации зоба в отдаленном послеоперационном периоде.

Аденоматоз имеет четкие морфологические критерии, среди которых мы выделяем наиболее значимые:

1. Клетки с явной пролиферацией (большие ядра, светлая цитоплазма);
2. Отсутствие ядрышек;
3. Ядерный и клеточный мноморфизм;
4. Повышение количества различных гистологических структур изученных образцов (трабекулы, фолликулы различной степени зрелости);
5. Уменьшение количества кровеносных сосудов в строме.

Электронномикроскопические особенности включали при аденоматозной трансформации МТЗ изменения базальной мембраны фолликулярного эпителия, а именно, утолщение базальных мембран, иногда их фиброз, что, несомненно, замедляет транспорт веществ, особенно проход гормона через базальную мембрану в кровь. С другой стороны, четко выявляются набухшие эндотелиоциты с расширенными фенестрами и гладким рельефом плазмолеммы. В утолщенной базальной мембране имеются коллагеновые фибриллы, что является показателем ухудшения трофики фолликулярного эпителия и характерно для низкой функциональной активности органа.

При аденоматозном многоузловом зобе, в отличие от диффузного токсического зоба (ДТЗ), выявляется более высокий коэффициент отмирания ядер (1,1%), более низкий митотический коэффициент

(0,2%). Вместе с тем, при МТЗ диаметр просвета капилляров, цитоплазмы и ядра тиреоцитов, количество фолликулов и тиреоцитов достоверно больше по сравнению с диффузным токсическим зобом. ДТЗ характеризуется выраженным расширением просветов капилляра. Их диаметр достигает $91,2 \pm 0,03$ мкм и является максимальным значением во всех сравниваемых группах.

На электронограммах для токсического, также как и для многоузлового зоба, характерно утолщение базальной мембраны капилляра, набухание эндотелия с уменьшением фенестров, что, предположительно, блокирует высвобождение лишнего количества тиреоидного гормона. Среди пациентов с ДТЗ. 90% больных в течение различного времени получали тиреостатики, что, возможно, является причиной усиления продукции межклеточного вещества и коллагеновых фибрилл. Очевидно, подавление активной функции ЩЖ реализуется путем увеличения количества стромы, сужения фенестр эндотелия и утолщения базальной мембраны капилляров (рис. 1 а,б).

Таким образом, при ДТЗ - статистически достоверно увеличиваются: диаметр просвета капилляров, площадь тиреоцитов, их цитоплазмы и ядер, а также средние показатели количества фолликулов и тиреоцитов; Коэффициент митотической активности тиреоцитов, достигает наибольших значений при данной форме зоба.

При узловом эутиреоидном зобе (УЭЗ) имеет место резкое увеличение размеров фолликулов ($p < 0,001$), что обусловлено увеличением количества коллоида. Обращает на себя внимание, что в отличие от диффузного токсического и многоузлового зоба, при узловом эутиреоидном зобе в 40% случаев отмечается увеличение числа онкоцитов, т.н. клеток Гюртля (Hürtle). При УЭЗ характерен стаз крови в просвете капилляров, иногда с повреждением стенки сосуда и диапедезными кровоизлияниями.

При количественном анализе установлено, что при УЭЗ статистически достоверно возрастает, в сравнении с контрольной группой, площадь тиреоцитов, их цитоплазмы и ядер, в то же время средний показатель количества тиреоцитов не отличается от аналогичного показателя в контрольной группе. По данным электронной микроскопии, УЭЗ характеризуется наименьшей

степенью структурной перестройки тиреоцитов, выделяются мембраны гранулярной эндоплазматической сети и коллоидные пузырьки, а также малое количество митохондрий (рис. 2).

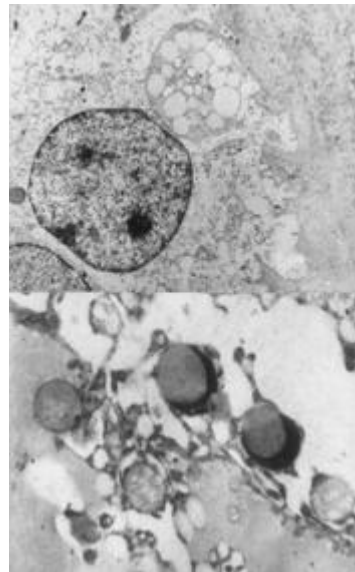


Рис. 2 Ультраструктура ЩЖ при узловом коллоидном зобе. Пузырьки коллоида и мембраны гранулярной цитоплазматической сети в тиреоците. X 12 000

Результаты ИГХ исследования:

1. TSH. При ДТЗ имеет место интенсивная экспрессия TSH на базальных мембранах и ядрах тиреоцитов ($4,7 \pm 0,5$ балла); в парафолликулярных пространствах реакция отрицательная. При узловом (многоузловом) пролиферирующем зобе и аденоматозе экспрессия TSH была от слабой до умеренной ($2,33 \pm 0,6$ балла).
2. VEGF, как мощный стимулятор ангиогенеза, при ДТЗ выявлялся в фолликулах в виде фоновой окраски, а в стенке сосудов - в виде светлокорицевого неоднородной слабо положительной ($0,5 \pm 0,08$); при аденоматозе - имеется умеренная экспрессия в строме аденоматозных очагов в виде отдельных участков коричневой окраски ($2,66 \pm 0,7$).
3. Изучение EGFR выявило следующую картину: при диффузном токсическом зобе на базальных мембранах фолликулов и ядрах тиреоцитов очень высокая экспрессия ($4,66 \pm 0,1$ балла).

При пролиферирующем узловом зобе содержание EGFR нарастало в центральных участках коллоида, на ядрах тиреоцитов и базальных мембранах. Умеренно положительная реакция отмечалась также в строме и составляла $2,8 \pm 0,7$ балла (рис. 3).

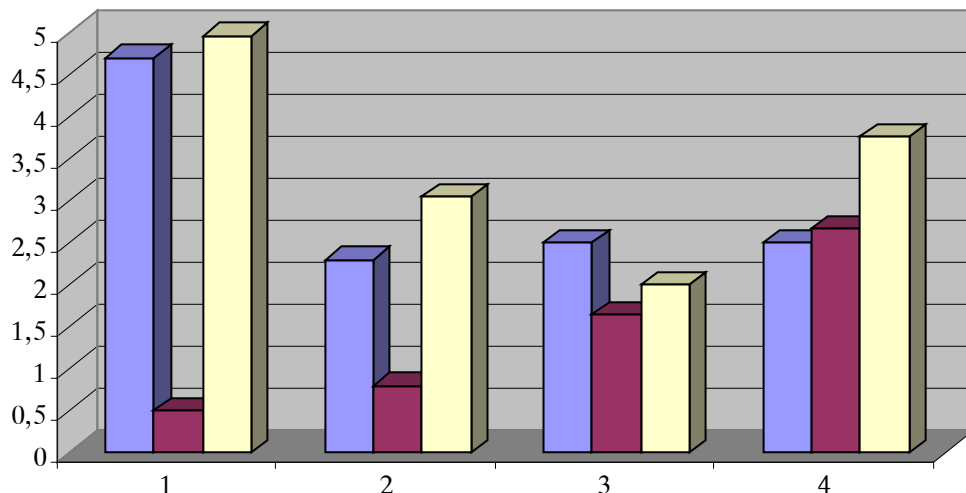


Рис. 3. Экспрессия TSH (А), VEGF (Б), EGFR (В) (в линейном порядке) в ткани щитовидной железы при различных клинико-морфологических вариантах зоба: 1 – ДТЗ; 2 – УПЗ; 3 – МТЗ; 4 - аденоматоз

В контрольной группе при сравнении экспрессии изученных маркеров, они отсутствовали либо были достоверно ниже во всех образцах щитовидной железы.

Результаты ИГХ исследования указывают на четкую корреляцию экспрессии TSH и EGFR в структурах фолликулов, ядрах тиреоцитов и их базальных мембранах при токсических формах зоба. Выявилось слабое сродство сосудистой стромы к VEGF, что может свидетельствовать о вторичности ангиогенеза при токсическом зобе. Высокая экспрессия VEGF при аденоматозе противоречит представлениям об уменьшении количества кровеносных сосудов при данной трансформации. Сравнивая результаты ИГХ исследования TSH и EGFR при ДТЗ и многоузловом аденоматозном зобе можно заключить, что высокая экспрессия VEGF наблюдается в ткани щитовидной железы, теряющей чувствительность к тиреостимулирующему гормону и, наоборот [7,13].

Необходимо отметить, что достаточно сильным ангиогенным фактором является также EGFR, поэтому усиление его продукции может приводить к стимуляции неоангиогенеза при гиперпластических процессах. Однако при аденоматозе, учитывая мономорфный характер пролиферации и низкий МК, чувствительность к данному рецептору оказалась низкой.

Эти данные соответствуют гисто- и ультраструктурной картине тиреоидной паренхимы при ДТЗ, которая представлена клетками с темной

цитоплазмой, многочисленными секреторными гранулами. Отмечалось увеличение МК тиреоцитов, размеров их ядер и цитоплазмы. Кроме того, определялись утолщенные базальные мембраны фолликулов, при этом, экспрессия TSH и EGFR была высокой.

При пролиферирующем варианте узлового зоба и аденоматозе гисто- и ультраструктурные особенности щитовидной железы указывали на наличие доброкачественных гипертрофических очагов с образованием многочисленных сосудов малого диаметра, что подтверждается высокой экспрессией сосудистого фактора роста (VEGF) в этих же образцах. Аналогично, сравнительно низкую интенсивность реакции в небольших площадях узловых (многоузловых) патологических образований отмечали и другие исследователи [12].

Сравнивая полученные данные, можно заключить, что TSH увеличивает секрецию VEGF фолликулярных клеток и считается мощным активирующим сигналом. Данный гормон, со своей стороны, реализует свое действие на эндотелиоциты внутри ЩЖ посредством VGFR либо EGFR. Более того, полимеразная цепная реакция определила наличие мРНК эндотелиального фактора роста в клетках щитовидной железы [13].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что гиперэкспрессия TSH, VEGF и EGFR в узловом пролиферирующем и аденоматозном зобе указывает на усиление способности к гиперпластическим процессам, дисбаланс между

клиническим проявлением заболевания и биологическим потенциалом роста, что играет ключевую роль в определении клинического прогноза узловых образований щитовидной железы, в том числе, послеоперационного рецидива.

Выражение признательности. Работа выполнена в рамках проекта 09-609-6-315 Национального фонда науки им. Ш. Руставели.

ЛИТЕРАТУРА

1. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის სტატისტიკური ცნობარი. საქართველო: 2007; 87-92.
2. Беручашвили М.В., Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Квачадзе Т.И., Датунашвили Е.Д. Особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров в эпителии шейки матки при дисфункции щитовидной железы. Georgian Medical News 2011; N6 (195): 32-37.
3. Гогиашвили Л.Е., Гиоргадзе Е.Р., Никобадзе Е.Г., Чачибая В.А., Цагарели З. Г. Значение тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы в диагностике аутоиммунной патологии и оптимизации лечения. Аллергология и иммунология 2008; 9 (5): 527-529.
4. Коган У.А., Унанян А.А., Демура Т.А. и др. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза. Архив патологии 2008; 5: 8-12.
5. Лушников Е. Ф. Итоги двадцатилетних морфологических исследований медицинских последствий Чернобыльской аварии. Архив патологии 2006; 68: 3-7.
6. Свани Н. Морфометрическая, гистологическая и электронномикроскопическая исследования тиреоидной паренхимы при различных формах зоба. Автореф. дисс... канд. биол. наук. Тбилиси: 2004; 27.
7. Спринджук М.В., Демдичик Ю.Е., Ковалев В.А., Дмитрук А.А., Богуш А.Л. и др. Анализ злокачественных опухолей щитовидной железы и яичников. Возможность цифровой обработки микроскопических исследований. Ars. Medica 2010; N1(21): 9-24.
8. Хазарадзе К.Р., Гонджилашвили Н.П., Цицкишвили Н.Б. и др. Медико-географические анализ онкоэпидемиологических ситуации в Грузии, Mat. 2-й Межд. конф. стран Черноморского Бассейна.

2000; 5: 117-118.

9. Agini-lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano Survey, J. Clinical and endocrinology and metabolism 2007; 84 (2): 561-566.
10. Faquin W.C., Cibas E.S., Renshaw A.A. "Atypical" cells in Fine-needle aspiration biopsy. Spacemens of Bening Thyroid cyst. Cancer/Cytopathology 2005; 105 (2): 71-79.
11. Gogiashvili L., Giorgadze E., Nikobadze E. et al., - Spectrum of thyroid gland injury during goiter (Morphofunctional parallels) in various regions of Georgia. GMN 2007; 146 (5): 77-81.
12. Hoffman S., Hofbauer L.C., Scharrenbach V., Wunderlich A. et al. Thyrotropin (TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis – stimulating growth factors. J. Clin. Endocrinol. 2000; 166: 475-80.
13. Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland. J. Endocrinol. 2000; 166: 475-80.
14. Williams E. D., Abrosimov A., Bagdanova T. et al. Thyroid carcinoma after Chernobil latent period, morphology. British Jour. of Cancer 2004; 90: 2219-2224.

SUMMARY

EXPRESSION OF THE GROWTH FACTORS IN THE GOITERTRANSFORMED THYROID GLAND: CORRELATION WITH THE CLINICAL-MORPHOLOGICAL AND ELECTRON-MICROSCOPIC CHARACTERISTICS

Tsagareli Z., Gogiashvili L., Nikobadze E., Dgebuadze M., Kvachadze T.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, A.N. Natishvili Institute of Morphology, Georgia

The purpose of the investigation consisted in the study of morphological versions and activity of immunoselective markers in the epithelial component of the goitertransformed thyroid gland with the association of electron-microscopic changes and clinical manifestation of disease. As the primary antibodies were used mono- and polyclonal antibodies to the thyroid stimulating hormone (TSH), the vascular endothelial growth factor (VEGF) and the epidermal growth factor receptor (EGFR). It is established that

the high expression of VEGF is observed in thyroid tissue, which loses sensitivity to the thyroid stimulating hormone, and vice versa. Hyperexpression of TSH, VEGF and EGFR in the nodular proliferating and adenomatous goiter indicates intensification of hyperplastic processes, the unbalance between clinical manifestation of disease and its biological potential of growth, which plays the key role in the determination of clinical prognosis of malignant potential of the nodular formation and postoperative relapse.

Keywords: thyroid goiter, immunohistochemistry, loses sensitivity, endothelial growth factor, epidermal growth factor receptor.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ РОСТА В ТКАНИ ЗОБНОИЗМЕНЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КОРРЕЛЯЦИЯ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ И ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Никобадзе Е.Г., Дгебуадзе М.А., Квачадзе Т.И.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Натишвили, Грузия

Цель исследования заключалась в изучении морфологических вариантов и активности иммуноселективных маркеров в эпителиальном компоненте зобноизмененной щитовидной железы с учетом электронномикроскопических изменений и клинической картины заболевания. В качестве первичных антител использовались моно- и поликлональные антитела к тиреостимулирующему гормону (TSH), сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) и рецептору эпидермального фактора роста (EGFR).

Установлено, что высокая экспрессия VEGF наблюдается в ткани щитовидной железы, теряющей чувствительность к тиреостимулирующему гормону, и наоборот. Гиперэкспрессия TSH, VEGF и EGFR в узловом пролиферирующем и аденоматозном зобе указывает на усиление способности к

гиперпластическим процессам, дисбаланс между клиническим проявлением заболевания и биологическим потенциалом роста, что играет ключевую роль в определении клинического прогноза узловых образований щитовидной железы, в том числе, послеоперационного рецидива.

რეზიუმე

ზრდის ფაქტორების ექსპრესია ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში ჩიყვის დროს: კორელაცია კლინიკურ-მორფოლოგიურ და ელექტრონულ-მიკროსკოპიულ მახასიათებლებთან

ზ. ცაგარელი, ლ. გოგიაშვილი, ე. ნიკობაძე, მ. დგებუაძე, თ. კვაჭაძე

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის (ფ/ჯ) ჩიყვისებრი ტრანსფორმაციის დროს მორფოლოგიური ვარიანტებისა და ეპითელურ კომპონენტში იმუნოელექციური მარკერების აქტივობის კვლევა ელექტრონულ-მიკროსკოპიული სურათისა და კლინიკური მიმდინარეობის გათვალისწინებით. პირველადი ანტისხეულების სახით გამოყენებულ იქნა მონოკლონური ანტისხეულები თირეომასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH), სისხლძარღვოვანი ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) მიმართ. VEGF მაღალი ექსპრესია აღინიშნება ფ/ჯ ქსოვილში, რომელსაც დაკარგული აქვს მგრძობელობა TSH მიმართ და, პირიქით.

TSH, VEGF და EGFR ჰიპერექსპრესია ფ/ჯ კვანძოვანი პროლიფერაციული და ადენომატოზური ჩიყვის დროს მიუთითებს ჰიპერპლასტიკური პროცესების გაძლიერების ტენდენციაზე, დისბალანსზე დაავადებების კლინიკურ მიმდინარეობასა და ზრდის ბიოლოგიურ პოტენციალს შორის, რაც საკვანძო როლს თამაშობს ფ/ჯ კვანძოვანი წარმონაქმნების, მათ შორის, პოსტოპერაციული რეციდივების პროგნოზის თვალსაზრისით.

β-CELLS OF RATS PANCREAS AND THEIR SUPPOSED PRECURSORS DURING ALLOXAN DIABETES AND AFTER THE ACTION OF PLAIFERON LB

Latsabidze I., Machavariani T., Gachechiladze I., Gvamichava T., Kavtiashvili K.

Iv. Javakishvili Tbilisi State University. A. Natishvili Institute of Morphology, Georgia

Absence of the effective methods for prevention and treatment of diabetic lesions of the pancreas is basically caused by uncomplete knowledge of the pathogenesis of these disorders. We can assure that the starting moment which determines disease manifestation time is the mechanism and degree of β-cells lesion. Insufficient quantity of β-cells during diabetes mellitus and slow renewal of their populations, slowing down the proliferation rate leads to inability of the β-cells to provide the organisms complete need for insulin.

Nowaday it is discussed two way of normalized blood glucose level- transplantation and increase of the β -cell mass in the pancreas. The restore of β-cell mass in the pancreas may be by the following ways: regeneration, proliferation of pre-existing β-cell, neogenesis from precursors or stem cells and transdifferentiation from differentiated cells [1,2,4-6,9-13,18,19,21]. Many studies have demonstrated that it is feasible to regenerate β -cell mass, by the action of hormones and growth factors. like glucagone-like peptides, gastrin, exendin-4, epidermal growth factors and others. Treatment with these external factors can restore a functional β-cell mass in diabetic animals [11,15,17,22].

Diabetes mellitus is chronic disease and it is impossible to study structural changes in pancreas in patients, so we decided to do research on experimental model so called alloxan diabetes. For activation renewal, regenerative and proliferative processes of β-cells of pancreas was used Plaferon LB (Amniotic Interferon). Plaferon is placenta derived biologically active substrate, which has wide range of action - immunomodulatory, antioxidant, antiinflammatory, antiapoptotic, antibacterial. Plaferon LB was developed in the Institute of Medical Biotechnology of the Academy of Sciences of Georgia.

The present study was directed at investigating renewal changes at cellular and sub cellular level in the rats pancreas during alloxan diabetes and after the action of Plaferon LB.

Material and methods. Wistar laboratory rats (n=30) served as an experimental subjects. Experimental animals were divided on three groups. First group involved 10 rats with alloxan diabetes; second group -10 rats with alloxan diabetes and Plaferon LB; third. group -10 control animals. Alloxan solution (10% 150 mg.) was used to induce alloxan diabetes. Plaferon LB (0,25 mg/g) was administrated 10 consequent days after experimental induction of diabetes in 10 rats. Lethal injection of sodium pentobarbital mixture (1%) was used for cessation of experiment.

Sub-cellular and cellular changes in pancreas were studied after one month from diabetes manifestation. Special attention was paid on changes which were developed in extra-islet cells of the pancreas. Possibility of formation of special granules, specific to insulin producing β-cells were of principal concern in this respect.

The level of the sugar in blood was used as a marker for the development of alloxan diabetes.

Pieces of the pancreas of experimental rats were sampled in the first month after alloxan injection and after the action of Plaferon LB.

To prepare samples for morphological study, pancreas was fixed in Carnua mixture and Buen fluid. Paraffin sections (5 mc) were stained by hematoxylin and picrofuchsin (Van Gison method).

To prepare electron microscopy samples, pieces of pancreas were:

1. fixed in the fresh 2% solution of osmium tetra-oxide on colloid buffer (PH 7.2 - 7.4) for 2 hr at + 4 °C;
2. dehydrated in spirits with increasing concentration;
3. poured over araldite mixture and 4. polymerized for 24 hr at +58 °C. Ultramicrotom Reichert-42 was used to prepare sections. Reynolds method was used for Uranil Acetate contrasting of the samples. Sections were covered with silver containing emulsion (1) and observed in microscope ("Tesla-BS 500", Czech

Republic, magnification of 3000-22000). Negative images were magnified 3-5 times when printed.

Results and their discussion. Positive correlation between the severity on damage of pancreas islet β -cells and hyperglycemia was revealed. Data obtained point to the principal role of the damage of β -cells in the manifestation of diabetes mellitus.

Pancreas islets were found markedly changed one month after the alloxan administration (content of sugar in the blood 250-320 mg%); Some of the cells were atrophied. Destruction, degranulation as well as vacuolization of β -insulocytes has been revealed. There were large regions of necrosis surrounded by connective tissues (Fig.1).

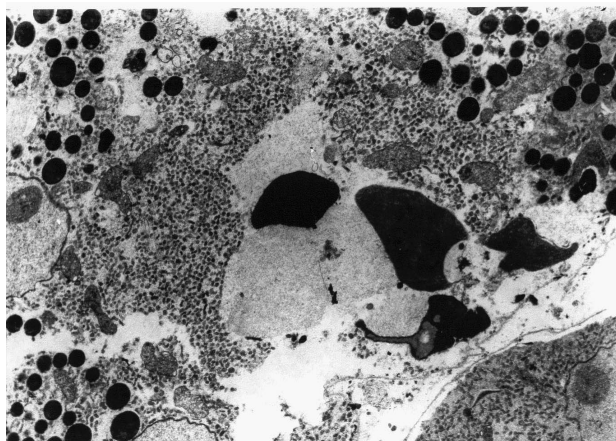


Fig. 1. Pancreas islet during alloxan diabetes (1 month after alloxan injection). Large region of necrosis. TEM X10000

One month after the beginning of the experiment, islet and adjacent tissue were found markedly infiltrated with macrophages, lymphocytes and fibroblasts.

After one month from the beginning of the experiment by electron microscopy method has revealed extra-islet cells adjacent to acinar cells and cells which were close to pancreatic ducts and islets. These cells are at low levels of differentiation. The border between acinar and extra-islet cells was well preserved.

Sugar content in blood was shown to decrease to 50-60 mg% after one month from administration of alloxan against the background of treatment with plaferon (10 injection of plaferon after one month from beginning of alloxan diabetes). Extra-islet cells with different degree of maturation were revealed in electronogram of treated rats. The border between acinar and extra-islet cells was well preserved (Fig. 2).

© GMN

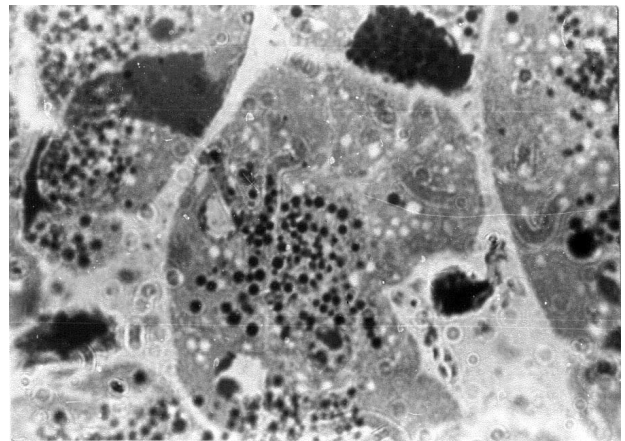


Fig. 2. The border between acinar and extra-islet cells was well preserved TEM X2000

Insulin granules with dense interior and light asymmetric aureole were found in most of the cells. Large nucleus with prevailing content of euchromatin was detected. In some extra-islet, intermediate cells dystrophy and desorganisation of acinar parts were revealed. Some of the cells contain two parts (Fig.3).

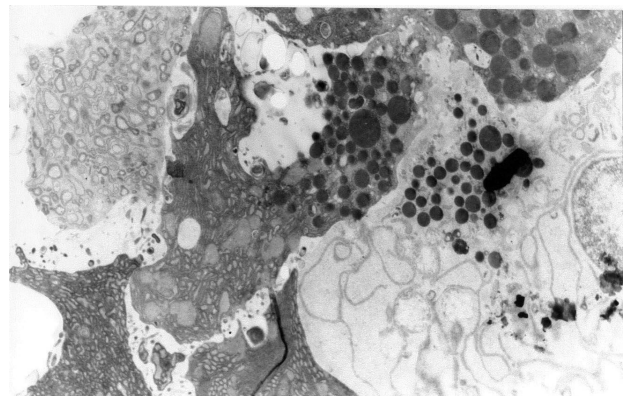


Fig. 3. Extra-islet cells including 2 parts: 1. specific to β -cell; 2. specific to acinar cell TEM X8000

Presence of granules with dense light matrix and isolated cristae, as well as small number of organelles, cisterns and vesicles in the rough endoplasmic reticulum in the part of the cell, oriented towards the islet, were specific to islet β -cells. Large spherical and oval mitochondria with dense matrix and numerous cristae, rough endoplasmic reticulum with cisterns placed in parallel as well as zymogenic granules presented in opposite part of the extra-islet cell were specific to acinar cells. In some cells were detected disconnection between exocrine and endocrine region. Numerous less differentiate extra-islet cells with single granules of insulin were detected well (Fig. 4).

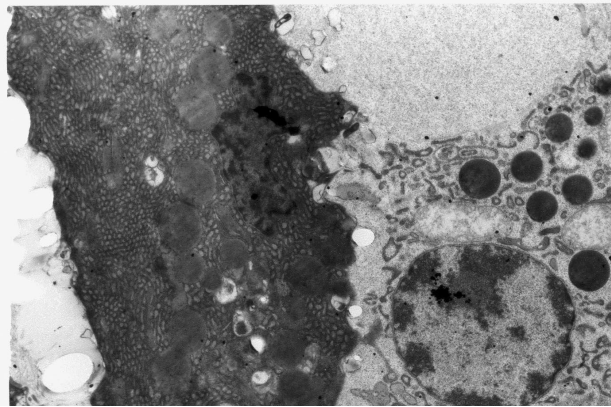


Fig. 4. Extra-islet cells with single granules of insulin.
TEM X10000

Endothelial lining of capillaries adjacent to intermediate cells in the islet were fenestrated. Marked infiltration with macrophages, lymphocytes and plasmocytes were found close to islets and inside the islets as well.

The origin and nature of the cells precursors are controversial and has been discussed earlier and are problematic today. The precursors cells which can be potentially differentiated into β -cells can belong to extra and intra-islet cells of the pancreas [9,13,18,20,21]. Most recent research and hypothesis show that new β -cells could potentially originate from pancreatic (acinar or ductal) cells through a process so called transdifferentiation. Neogenesis of β -cells from duct epithelium have been observed by many researchers [3,8,18,19,21]. Acino- insular transdifferentiation has been detected during pancreas regeneration by [10,12,15,16]. Some authors [7,14], showed that in the pancreas, cells undergo epithelial-mesenchymal transition; Marjorie et al 2010; described mesenchymal transition in the formation of islets of Langerhans from ductal epithelium. Some authors account, that in the pancreas are resting precursor cells inside ducts, which has the ability to differentiate into β -cell upon a specific stimulation.

During the development of pathological processes, there were detected intermediate, extra-islet, pluripotential cells. Most of these cells were in low level of differentiation.

Experimental results gave us possibility to hypothesize, that the cells which can potentially differentiate into β -cells are extra-islet, intermediate cells. They are in resting condition and after stimulation has ability

to differentiate into β -cells. Some of them can belong to the pancreas acinar or ductal cells.

Plaferon LB has shown positive influence on the content of sugar level in the blood of the rats with alloxan diabetes. Presumably, Plaferon LB stimulates maturation and differentiation of precursor cells and takes part in the renewal processes of β -insulocites.

Investigation have shown, that damaged pancreas has capacity of generating new β -cells after activation with external stimuli.

REFERENCES

1. Bonal C., Avril I., Herrera Pedro L. Experimental models of β -cell regeneration Biochemical Society Transactions 2008; 36: 286-289.
2. Bonner-Weir S, Smith F.E. Islet cell growth And the growth factors involved. Trends in Endocrinology and Metabolism 1994; 5: 60-64.
3. Bonner-Weir S., Inada A., Yatoh S., Li Cay T., Toschi E., Shama A. Transdifferentiation of pancreatic ductal cells to endocrine β -cells. Biochem. Soc. Trans. 2008; 36(Pt3): 353-6.
4. Bouwens L, Pipelleers D. Extra-islet β -cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas. Diabetologia 1998; 41:629-633.
5. Brubaker P.L, Dmcker D.J, Minireview: Gi cell proliferation and apoptosis in the pancreas system. Endocrinology 2004; 145(6): 2653-59.
6. Collombat P, Xu X, Heimberg H, Mansouri A. Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. Seminar in Cell and Developmental Biology. 2010; 21, 8: 838-844.
7. Gershengorn MC., Hardicar AA, Hardicar A, Wei C, Geras-Raaka E, Marcus-Samuels B, Raaka BM. Epithelial to mesenchymal transition generates proliferative human islet precursor cells. Science 2004; 306; 2261-2264
8. Inada A., Nienaber C, Katsuta H, Fujitani Y, Levine J, Morita R, Sharma A, Bonner-Weir S. Carbonic anhydrase 2-positive pancreatic cell are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2008; 105 (50): 19915-9.
9. Juhl K, Bonner-Weir S, Sharma A. Regenerating pancreatic [beta] cells;plasticity of adult pancreatic cells and the feasibility of in vivo neogenesis. Current Opinion in Organ Transplantation. 2010; 15(1): 79-85.
10. Lardon J, Huyens N, Rومان I, Bouwens L. Exo-

crine cell transdifferentiation in dexamethasone treated rat pancreas. *Virchows Arch.* 2004; 44: 451-55.

11. Li L, Yi Z, Seno M, et al. Activin A and B regeneration of pancreatic β -cells in neonatal rats. *Diabetes* 2004; 53(3): 608-615.

12. Lipset M, Finegood DT. Beta-cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats. *Diabetes* 2002; 51: 1834-1841.

13. Luc Bouwens, Iise Rooman. Regulation of pancreatic β -cell mass. *Physiological Reviews* 2005; 85 (4): 1255-1270.

14. Marjorie Fanjul, Valery Gmyt, Coralie Sengenès, Ginette Ratbovo, Mariene Dufresne et al. Evidence for Epithelial-Mesenchymal Transition in adult Human Pancreatic Exocrine Cells *J. Histochem.* 2010; 58(9): 807-823.

15. Mashima H., Ohnishi H., Wakabayashi K. et al. Betacellulin and Activin A coordinately convert amylase-secreting pancreatic cells into insulin-secreting cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 97(1): 647-1654.

16. Minami K., Okuno M., Okumachi A. et al. Lineage tracing and characterization of insulin-secreting cells generated from adult pancreatic acinar cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2005; 102(42):15116-15121.

17. Rooman I., Bouwens L. Combined gastrin and epidermal growth factor treatment induces islet regeneration and restores normoglycemia in C57B16/J.mice treated with lloxan. *Diabetologia* 2004; 47(2): 259-265.

18. Rosenberg L. In vivo cell transformation: neogenesis of beta-cells from pancreatic ductal cells. *Cell Transplant.* 1995; 4(4): 371-83.

19. Soares-Pinson W.L., Lakey J.R., Brand S.J. et al. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin induces neogenesis of human islet β -cells from pancreatic duct cells and an increase in functional β -cells mass. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2005; 90(6): 3401-3409.

20. Thorel F., Nepote V., Avril I., Kohno K., Desgraz R., Chera S., Herrera Pedro I. Conversion of adult pancreatic α -cell to β -cells after extreme β -cell loss. *Nature* 2010; 464:1149-1154.

21. Xia B., Zhan XR., Yi R., Yang G. Can pancreatic duct-derived progenitors be a source of islet regeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2009; 383(4):383-385.

22. Xu J, Stoffer Da, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin 4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48:2270-2276.

SUMMARY

β -CELLS OF RATS PANCREAS AND THEIR SUPPOSED PRECURSORS DURING ALLOXAN DIABETES AND AFTER THE ACTION OF PLAIFERON LB

Latsabidze I., Machavariani T., Gachechiladze I., Gvamichava T., Kavtashvili K.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University. A. Natishvili Institute of Morphology, Georgia

Using the methods of light and electron microscopy, pancreas was studied in the experimental model (Rats-30) of alloxan diabetes – one month from alloxan injection and after the action of Plaferon LB (amniotic interferon).

Special emphasis was made on display of extra-islet cells. Data obtained suggest that extra-islet cells exist in the rats pancreas with alloxan diabetes. Some of these cells were located near the acini, others were in close contact with duct cells. The border between acinar and extra islet cells were well preserved.

Plaferon LB has shown positive influence on the content of sugar in the blood of the rats with alloxan diabetes. After the action of Plaferon LB there were detected extra- islet cells which contained insulin granules. Investigation have shown that most of these cells which can potentially differentiated into β -cells are extra-islet cells with granules specific for insulin secreting β -cells. Some of these extra-islet cells including exocrine and endocrine granules. Some of them can belong to the pancreas acinar or ductal cells. It is possible, that these extra-islet cells have ability differentiate into β -cells and are their precursors.

Currently, during pathological processes extra-islet cells are in the resting condition and have transitory structure under differentiation into insulin producing β -cells. Presumably Plaferon LB promote maturation and differentiation of extra-islet cells and takes part in the renewal processes of β -insulocytes. Investigation have shown, that damaged pancreas has capacity of generating new β -cells after activation with external stimuli.

Keywords: rats pancreas, alloxan diabetes, plaferon, extra-islet cell, precursor cell.

РЕЗЮМЕ

β-КЛЕТКИ ПАНКРЕАСА КРЫС И ИХ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ И ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОМ ПЛАФЕРОН ЛБ

Лацабидзе И.Н., Мачавариани Т.Г., Гаччиладзе И.А., Гвамичава Т.А., Кавтиашвили К.Г.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Натишвили, Грузия

Методами гистологического и электронно-микроскопического исследования изучены изменения, происходящие в панкреасе крыс (30) с аллоксановым диабетом (1 месяц) и после воздействия плафероном ЛБ (амниотический интерферон).

Особое внимание уделялось выявлению внеостровковых клеток панкреаса. Электронно-микроскопическое исследование панкреаса животных с аллоксановым диабетом выявило внеостровковые клетки около протоков панкреаса и вблизи островков, которые непосредственно соприкасаются с ацинозными клетками. Граница между ацинарными и внеостровковыми клетками была четко сохранена.

Установлено, что препарат плаферон ЛБ оказывает положительное влияние на содержание сахара в крови при аллоксановом диабете. После воздействия плафероном ЛБ в панкреасе крыс выявлены внеостровковые клетки различной степени дифференциации. Часть клеток содержит функционально активные гранулы инсулина, в других клетках обнаружены гранулы, характерные для экзокринных и эндокринных клеток. Наличие большого количества внеостровковых клеток, находящихся в различной степени зрелости, а также содержащих гранулы, характерные для β-клеток, позволяет авторам заключить, что плаферон ЛБ способствует процессу созревания и дифференциации β-клеток, участвуя, тем самым, в процессе их неогенеза. Поврежденный панкреас, по всей вероятности, имеет возможность генерировать новые β-клетки в случае воздействия извне.

რეზიუმე

ვირთაგვას პანკრეასის β-უჯრედები და მათი სავარაუდო წინამორბედები ალოქსანური დიაბეტის დროს და პრეპარატ პლაფერონ LB ზემოქმედების შემდეგ

ი. ლაცაბიძე, თ. მაჭავარიანი, ი. გაჩეჩილაძე, თ. ღვამიჩავა, ქ. კავთიაშვილი

თბილისის ივანე ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ალექსანდრე ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

ჰისტოლოგიური და ელექტრონულ-მიკროსკოპული მეთოდების გამოყენებით (30 ვირთაგვა) შესწავლილია პანკრეასში მიმდინარე ცვლილებები ალოქსანური დიაბეტის დროს და პლაფერონ LB (ამნიოტური ინტერფერონის) ზემოქმედების შედეგად.

განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭებოდა პანკრეასში არსებულ კუნძულგარეშე უჯრედებს. დადგინდა, რომ ალოქსანური დიაბეტის დროს ვირთაგვას პანკრეასში კუნძულგარეშე უჯრედები მდებარეობენ აცინოზებთან, სადინრებთან და კუნძულებთან ახლოს, თუმცა საზღვარი აცინოზებსა და ამ უჯრედებს შორის მკვეთრად გამოხატულია. დადგინდა, რომ პლაფერონ LB-ს ზემოქმედების შედეგად ვირთაგვების სისხლში შაქრის რაოდენობა მცირდება. პანკრეასში აღინიშნება დიფერენციაციის სხვადასხვა ხარისხში მყოფი კუნძულგარეშე უჯრედები, რომელთა ნაწილი შეიცავს ინსულინისათვის დამახასიათებელ ფუნქციურად აქტიურ, მწიფე გრანულებს, ხოლო ნაწილში ვლინდება ეგზოკრინული და ენდოკრინული უჯრედებისათვის დამახასიათებელი გრანულები.

ავტორთა ვარაუდით: ალოქსანური დიაბეტის დროს ვირთაგვების პანკრეასში არსებული კუნძულგარეშე გარდამავალი ტიპის უჯრედები წარმოადგენენ β-უჯრედების წინამორბედებს. პლაფერონი LB დადებითად მოქმედებს შაქრის შემცველობაზე სისხლში, ხელს უწყობს კუნძულგარეშე არსებული უჯრედების

მომწიფებას და დიფერენციაციას; ასტიმულირებს β -ინსულოციტებს და მონაწილეობს მათ ნეოგენეზში; დაზიანებულ პანკრეასს

აქვს უნარი გარეშე ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად აწარმოოს β -უჯრედების გენერაცია.

STUDY OF PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF INSULIN ACTION ON THE EMOTIONAL STATE OF ANXIETY

Sakandelidze R., Lomsianidze I., Shalamberidze A.

A. Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

Pancreatic hormone - insulin plays an important role in the regulation of metabolic processes of the body. It is an anabolic hormone with a broad spectrum of action. The effect of its action is manifested by activation of syntheses of carbohydrates, fats and proteins. Insulin stimulation of glucose metabolism is very important to ensure these processes. Insulin provides the syntheses of the amino acids that takes place through reamination.

Level of insulin effect on the substrate like glucose is quite high. The increase of the amount of glucose in blood is the main stimulus for insulin biosynthesis.

According to the scientific data in an intact animal model as well as in the one with the experimental diabetes artificially developed hyperinsulinemia state stimulates the anabolism of proteins, changes the speed and direction of the reactions caused by enzymes, intensifies the synthesis of nucleic acids and proteins, and simultaneously acts against their decomposition [2,7].

When linked with the specific receptors of the cell membrane insulin causes the changes in the whole plasmatic net of the cell and favourable conditions are created for complex biochemical processes [6,10].

There are modern scientific data concerning the specific regulative functions of the insulin receptor signalling systems of the brain. According to the data insulin penetrates through hematoencephalic

barrier and is expressed in different regions of the brain, takes part in regulation of biochemical, energetic homeostasis and cognitive functions. The data obtained during the last decade suggest that insulin and insulin receptor signalling system of the brain are necessary for the normal functioning of neurons. The system dysfunction may cause neurodegenerative diseases [3].

Despite the fact that the effects of the insulin on the body have comprehensively been studied the issue of its effect on the neural tissue, the structure of central neural system and generally on certain patterns of behaviour still remains to be debatable. In particular, the models of inborn emotional behaviours like circumstantial anxiety are meant.

Anxiety is a normal emotional state of any healthy human and has no outward expression, but the feeling itself is very homogenous and is essentially revealed when expecting danger, failure and trouble that is vitally important [11].

One of the forms of anxiety disorders is so-called panic disorder, when a man periodically has groundless severe feelings of fear accompanied with a wide range of vegetative changes - tachycardia, shortness of breath and etc. It can be followed by various psychosomatic diseases.

The goal of the research is to study the metabolic effect of insulin on the emotional state of the anxiety

according to the animal model (rats). In order to reach the aim the following objectives have been set:

Study of insulin action on the emotional state of anxiety in passive avoidance test “punished water drinking”: a) a normal (intact) animal model; b) an experimental animal model of diabetes mellitus.

Material and methods. Tests were carried out on fully grown male Wistar rats with body weight not less than 200 gr. Before starting the tests and during the test intervals animals were housed in specially designed plastic cages, 4-5 animals together. Dry, granulated, high-quality food and water were given to animals in cages. Unlimited supply of water was guaranteed except experimental requirements (in “the punished water drinking”). The environmental temperature in the cages was within the range of 18-20 °C and the lightning wavered according to the natural day length. For testing anxiety behaviour before and after insulin introduction widely recognized “punished water drinking” test and pharmacological substances - insulin and dithizone were used [12,13].

For obtaining an experimental model of diabetes mellitus chemical method of introducing dithizone was used. The substance selectively affects β -cells of the pancreatic islands causing their necroses and as a result absolute insulin deficiency is developed. However, outer secretory function of the pancreas is not violated and the morphological unity of the gland is kept. Therefore, the animal can be used for observations for a long period that gives the possibility to study the disorders caused by the redundancy or deficiency of insulin in the body without digestive changes [4,5,9].

The tests were carried out on 16 fully grown rats with the body weight 200-250 gr. They were divided into four groups.

Group 1. For conducting “punished water drinking” test the intact animals were used. 5 minutes prior to the tests physiological solution was injected. This group is considered to be the control one.

Group 2. In the punished water drinking tests intact animals were used, and 5 minutes prior to the test insulin “Actrapid” was injected (injection dose - 0.5-1 units). After the experiment the blood sugar level was checked on glicometer - JME DC.

Group 3. Experimental diabetes was produced by chemical substance dithizone. The blood sugar level was checked every day. It was slightly deviated from the norm (5,05-6,88 mol/L) with increasing value within the 2nd and 5th days. After insulin therapy, the day 6, the blood sugar level reached the norm again.

Group 4. Similar to the ones from the group 3 experimental diabetes was produced by injecting physiological solution. The results turned out to be identical to those from the group 1.

The animals were used to drinking water in Skinner box beforehand once in 24 hours. As they were deprived of drinking water during 24 hours the acquisition process was quite fast.

After acquisition the second stage of the experiment was carried out: before housing the animals into Skinner box for further observations 5 minutes prior before putting them into Skinner box they were injected with physiological solution or insulin according to the schemes provided below. They were subjected to an electric alternating current in the floor of the chamber and water tube (50H and 50V). This way the animal got the painful stimulus when reaching the tube. It responded by immediately running away from the water tube. Right after the animal was punished it was withheld and returned to the home cage where he was water-deprived. Anxiety state was checked by measuring the latent time of water drinking.

In order to process obtained data a very simple but sufficient approaches were used. Average values and deviations of the numeric data were calculated. The data obtained through the control and changes caused by substance effects were compared. The reliability of the data was checked through Student’s t-test [8,12-14].

Results and their discussion. It turned out that in groups 1 and 4 the number manifestations of the anxiety state was fewer and varied within the rates close to the anxiety reaction of intact animals. As for the animal groups 2 and 3 animals, the anxiety state was revealed in a stronger and more different way. In the group 2 it was very intensive than in the group 3. Supposedly, it might be directly connected to the increased amount of insulin level in blood and not to the changes of sugar level produced by diabetic state

(the group 4) or by the later decomposition period of insulin in the body.

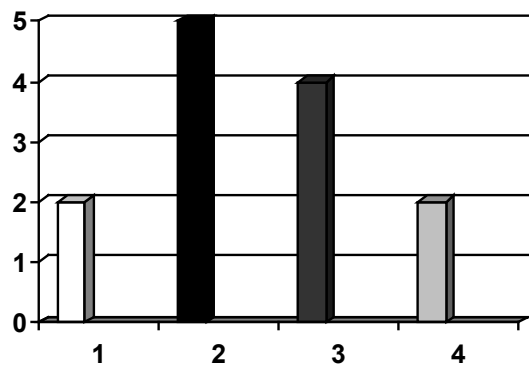


Fig. Effect of insulin and physiological solution injections on the development of the anxiety state

From the results of conducted tests and according to the existing scientific data it is supposed that insulin causes activation of protein synthesis, i.e. stimulation of protein anabolism, through its action the amount of somatic, structural proteins and enzymes is increased in the body. Insulin intensifies amino acid synthesis and their transport especially transmembranic one. It causes activation of enzymes namely thirozin-amino-transpherasa and in its turn conditions and stimulates formation of glutamine acid, that is involved in protein biosynthesis. Glutamine acid is found in brain in its large amounts. Almost one third of brain neurons are glutamatergical. It plays a vital role in carbohydrate exchange of the body, assists calcium penetration through hematoencephalic barrier. It is used during complication of insulin therapy. There is an opinion about excitative influence of glutamine acid on neurons of the brain tunic. Their strong depolarization and deterioration of postsynaptic membrane resistance is of note. These amino acids have the ability of freeing in outer synaptic space. Therefore, neurotransmitting amino acid makes corresponding receptors active in two ways: synaptically (specific) and outer-synaptically [1].

Practical importance and scientific novelty. It should be assumed that after insulin injection the intensification of anxiety state in central neural system is connected to the activation of the enzyme (thirozin-amino-transpherasa), which in its turn intensifies formation of amino acids (glutamine). The latter through either synaptic or outer-synaptic ways effects hippocampus and neurons of the brain tunic causing the increase of their excitation and consequently intensifies the anxiety state that should be considered by an endocrinologist within the whole treatment period

of insulin-dependent diabetic patients.

The key point supported by the above presented data is the following: the main emotional state of a man - anxiety along with the other neuromodulatory and neurotransmitter mechanisms takes place through insulinergetic mechanisms as well.

Conclusions:

1. In the body exogenic introduction of insulin temporarily (before its decomposition) causes intensification of metabolism that is expressed in activation of innate behaviour.
2. Exogenic introduction of insulin besides carbohydrate exchange actively participates in intensification of enzymes and amino acid synthesis, namely in formation of glutamine acid. Therefore, it becomes the reason of intensification of the anxiety state.
3. Exogenic introduction of insulin undisputedly participates in generation of anxiety state and supposedly it may cause the intensification of some innate behaviour.
4. The results obtained through the experiment should be considered by an endocrinologist within the whole treatment period of insulin-dependent diabetic patients. In parallel with insulin therapy drug prophylaxis is necessary to regulate the emotional state of anxiety. Otherwise it will cause neurotic condition of the patient and other types of psychosomatic diseases.

REFERENCES

1. Naneishvili T. Psychophysiology of Behaviour. Tbilisi: 2003; 387.
2. Аметов А.С., Карпова Е.В. Современный взгляд на инсулинотерапию у больных сахарным диабетом. Фарматека 2009; 17; 73-77.
3. Бондарева В.М., Чистякова О. В.- Инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга. Нейрохимия 2007; 24(1): 8-20.
4. Горбенко Н.И., Полторак В.В., Гладких А.И., Иванова О.В. Влияние сочетанного применения витаминов Е и С на липидный профиль и активность параоксоназы в сыворотке крови кроликов с дитизоновым диабетом. Вопр. биол., мед. и фарм. химии 2002; 4: 41-44.
5. Инчина В.И., Букина С.Ю. Исследование нейропротективной активности мексидола и 3-оксипиридинацетилцистеината на фоне ишемии головного мозга в комплексе экспериментального сахарного диабета и экзогенной гиперхолестери-

- немии. Бюл. exper. биол. 2008; 145(6): 685-687.
6. Маньковский Б.Н. Современные принципы лечения СД: точка зрения известного ученого, основанная на данных доказательной медицины. *Здоровье Украины* 2007; 22(1): 47-49.
7. Медведева Н.Б., Телушкин П.К., Стельмах А.Ю. Показатели азотистого обмена при инсулиновой гипогликемии у крыс с аллоксановым диабетом. *Бюл. exper. биол.* 2008; 146(8): 168-170.
8. Саканделидзе Р., Шаламберидзе А., Ломсианидзе И. Участие ацетилхолина в нейрхимической модуляции тревожного поведения. Материалы Всероссийской конференции «Структурно-функциональные и нейрхимические закономерности асимметрии и пластичности мозга-2006». РАМН, НИИ Мозга 2006; 272-274.
9. Хависон В.Х., Гавришева Н.А. и др. Влияние панкреатина на уровень глюкозы крови, проницаемость и адгезивность микрососудов крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Бюл. exper. биол.* 2007; 144(10): 441-444.
10. Bode B.W., Schwartz S., Stubbs H.A. et. al. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2361-2366.
11. Rolls E. T. *The Brain and Emotion*. Oxford University Press: 2001; 75-149.
12. Sakandelidze R., Lomsianidze I., Shalamberidze A., Chkhartishvili N. Effect of biologically active substance. Heparin on the activity of anxiety behavior. 9th "Gagra Talks" International Conference of fundamental questions of neuroscience. Tbilisi: 2010; 85-87.
13. Shalamberidze A., Sakandelidze R. Comparative study of central and peripheral anticholinesterase drugs in the passive avoidance test in the rats. *Bulletin of the Georgian Academy of Sciences* 2002; 165(3): 544-546.
14. Townend J. *Practical statistics for environmental and biological scientists*. Chichester, England: John Wiley Sons; 2003: 71-75.

SUMMARY

STUDY OF PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF INSULIN ACTION ON THE EMOTIONAL STATE OF ANXIETY

Sakandelidze R., Lomsianidze I., Shalamberidze A.

A. Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

Insulin is an anabolic hormone with a broad spectrum of action.

When linked with the specific receptors of the cell membrane insulin causes the changes in the whole plasmatic net of the cell and favourable conditions are created for complex biochemical processes.

The goal of the research is to study the metabolic effect of insulin on the emotional state of the anxiety according to the animal model (rats). In order to reach the aim passive avoidance test ("punished water drinking") was used in an intact animal model as well as in the one with the experimental diabetes mellitus. Pharmacological substances: insulin and dithizone were applied.

After insulin injection the intensification of anxiety state in central neural system is connected to the activation of the enzyme (thiopyridin-aminotransferase), which in its turn intensifies formation of amino acids (glutamine). The latter through either synaptic or outer-synaptic ways effects hippocampus and neurons of the brain tunic causing the increase of excitation and consequently intensifies the anxiety state.

It was confirmed that exogenic introduction of insulin causes activation of innate behaviours, in particular the generation of anxiety emotion, that should be considered by an endocrinologist within the whole treatment period of insulin-dependent diabetic patients.

Keywords: metabolic effect of insulin, anxiety emotion, animal model.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРЕВОГИ

Саканделидзе Р.В., Ломсианидзе И.Д., Шаламберидзе А.З.

Государственный университет им. А. Церетели, Кутаиси, Грузия

Инсулин представляет собой анаболический гормон широкого спектра действия.

После связи инсулина со специфическими рецепторами мембраны клетки происходят изменения плазматической сети всей клетки и создаются благоприятные условия для развития сложных биохимических процессов.

Целью исследования являлось изучение метаболического эффекта инсулина при эмоциональном состоянии тревоги на экспериментальной модели животных (крысы). Для достижения цели использовался тест пассивного избегания - «наказуемое питье воды» в группе интактных животных при экспериментальной модели сахарного диабета с использованием фармакологических веществ - инсулина и дитизона.

После инъекции инсулина усиление состояния тревоги связано с активизацией фермента (тирозинаминотранс-

феразы), что усиливает образование аминокислот (глутамин); последние, действуя внешнесинаптическими или синаптическими путями на нейроны гиппокампа и кору головного мозга, вызывают их возбуждение и, соответственно, усиление состояния тревоги.

Установлено, что инсулин, введенный в организм экзогенным путем, вызывает активизацию врожденного поведения; в частности, генерацию эмоционального состояния тревоги, что необходимо учитывать при лечении инсулинзависимого больного диабетом.

რეზიუმე

ინსულინის მოქმედების ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური მექანიზმების შესწავლა შფოთვის ემოციურ მდგომარეობაზე

რ. საკანდელიძე, ი. ლომსიანიძე, ა. შალამბერიძე

ა. წერეთლის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი, საქართველო

ინსულინი წარმოადგენს ფართო სპექტრის ანაბოლური ტიპის ჰორმონს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინსულინის მეტაბოლური ეფექტის გავლენის შესწავლა შფოთვის ემოციურ მდგომარეობაზე (ცხოველური მოდელი - ვირთაგვები). მიზნის მისაღწევად გამოყენებულია პასიური განრიდების ტესტი - „წყლის დასჯადი სმა“, როგორც ნორმალურ, ასევე შაქრიანი დიაბეტის ექსპერიმენტულ ცხოველურ მოდელზე; აგრეთვე ფარმაკოლოგიური ნივთიერებები - ინსულინი და დითიზონი.

ავტორთა ვარაუდით, ინსულინის ინექციის შედეგად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში განვითარებული შფოვითი მდგომარეობის

გაძლიერება დაკავშირებულია ფერმენტის (თიროზინამინოტრანსფერაზა) გააქტიურებასთან, რომელიც, თავის მხრივ, აძლიერებს ამინომჟავების (გლუტამინის) წარმოშობას, ეს უკანასკნელი კი სინაფსური ან გარესინაფსური გზებით მოქმედებს ჰიპოკამპისა და ქერქის ნეირონებზე, იწვევს მათი აგზნებადობის მატებას და, შესაბამისად, შფოთვის მდგომარეობის გაძლიერებას. დადგინდა, რომ ორგანიზმში ეგზოგენურად შეყვანილი ინსულინი იწვევს ნივთიერებათა ცვლის გაძლიერებას, რაც გამოიხატება თანდაყოლილი ქცევების, კერძოდ, შფოთვის ემოციის გენერაციის გააქტივებაში, რაც გასათვალისწინებელია ინსულინდამოკიდებული დიაბეტით დაავადებულ ავადმყოფთა მკურნალობის დროს.

ALTERATION IN VIABILITY AND PROLIFERATION ACTIVITY OF MITOGEN STIMULATED JURKAT CELLS

Lomsadze G., Gogebashvili N., Enukidze M., Machavariani M., Intskirveli N., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The basic function of the immune system is to clear “nonself” or “foreign” antigens from the body, to maintain host homeostasis and survival. The T cell-dependent antibody response is a critical component of adaptive immunity. It serves living organism against bacterial and viral infections, contributed to the development of autoimmune diseases [2,3]. The balance of lymphocyte proliferation and death is crucial in lymphocyte homeostasis. A properly functioning immune system is dependent on programmed cell death at virtually every stage of lymphocyte development. Apoptotic program operates during positive and negative selection of T and B-lymphocytes. Apoptosis occurs in functionally active cells (T and B lymphocytes) at the last stages of infectious processes when there is no more need in antibody production in organism; apoptosis occurs in mutant cells potentially danger to an organism – in this case cytotoxic T lymphocytes (T killers) trigger apoptotic program. Hence, apoptosis performs 3 major physiologic functions: regulates individual development and differentiation of an organism (ontogenesis), maintains tissue homeostasis and protects from pathogens.

The aim of our study is to establish the mechanisms of alteration in viability and proliferation activity of mitogen-stimulated T lymphocytes.

Material and methods. In order to study the alteration of viability and proliferation activity of phytohaemagglutinin (PHA)-stimulated T lymphocytes, the culture of Jurkat leukemic T cells was used.

Jurkat leukemic T cell line is useful model for studying T cell activation conditions. The latter is commonly determined by IL-2 secretion. IL-2 promotes T cell proliferation. Jurkat T cell line, stimulated by phytohemagglutinine or Con A, is capable to produce 100 and 300 times as much IL-2 as lectin-stimulated normal human peripheral blood lymphocytes. Jurkat cell derived IL-2 maintains the capability to induce proliferation of antigen-stimulated human effector cells *in vitro*. Therefore Jurkat cell model system is valuable reagent for the researchers interested in

proliferation T clonal human lymphocytes of various antigen and effector specificity.

Cell culture. The research involved human leukemic mature T cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germany)). Cells were proliferated in bioactive medium RPMI 1640 (GIBSO), inactivated embryonic bovine serum (Sigma), L-glutamine (4mM), penicillin (100un/ml) and streptomycin (100un/ml) containing suspension at 37°C T, moist 5% CO₂ containing medium. Experiments were carried out on cell concentration 0,3 – 0,6 x 10⁶ cells in 1ml of medium. Stimulation of Jurkat cells (4 x 10⁵ cells/ml) involved incubation with 50 µg/ml PHA at 37° for 24 hours. PHA was then removed by brief centrifugation, cells were washed three times with RPMI-1640 and resuspended in complete medium.

Viability and proliferative activity of intact and PHA-stimulated Jurkat cells were studied.

Trypan blue exclusion test. To determine the viable cell number before and after treatment, trypan blue exclusion test was used. 20 µl of medium and equal volume of trypan blue were mixed and viable and dead cells were counted by haemocytometer (11). Proliferation intensity was determined according ratio of living and die cells.

Cell Viability Assay. The effects of PHA (50 µg/ml) on cell viability were assessed by a colorimetric assay based on the cleavage of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) into a blue-colored formazan product by mitochondrial dehydrogenases. PHA was added directly to the culture medium and incubated for 24 h. Cells were then washed twice with HEPES-buffered incubation medium (HBM; 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM NaHCO₃, 1.1 mM MgCl₂, 1.2 CaCl₂, 5.5 mM glucose, and 20 mM HEPES, pH 7.4) and incubated for 45 min at 37°C in HBM containing MTT (0.5 mg/ml). After this period, the HBM was removed carefully and the blue formazan product was dissolved in 300 µl of

100% dimethylsulfoxide (DMSO). The absorbance (A) was read at 570 nm.

We calculated the coefficient of viability through the formula below:

$$K = A_{\text{trial}}/A_{\text{control}}$$

Evaluation of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) by flow cytometry. To evaluate $\Delta\Psi_m$, the cationic lipophilic fluorochrome 3,3-dihexiloxacarbocyanine iodide DiOC6(3) was used (12). Cells (1.5×10^5 in 100 μ l) were incubated with 20 nM DiOC6(3) for 15 min at 37°C. DiOC6(3) was prepared from a 40 μ M stock solution in DMSO. This solution was diluted with sterile PBS, pH 7.4, to a 400 nM working solution, followed by a further dilution with the medium containing cells. Cells were diluted with PBS to a final volume of 1 ml and analyzed by flow cytometry.

Table. Characteristics of determining methods of proliferation ability and life of cells

Probe	Principle	Detection Method	Dead	Viable	Proliferating
Trypan blue	Membrane exclusion	Microscopy	++	++	++
MTT	Membrane exclusion, more soluble	Colorimetric	-	++	+++
Propodium iodide	Membrane permeability	Fluorimetric	+++	-	-

The use of tetrazolium salts, including MTT formazan dyes, to assay cell proliferation, cell viability, and/or cytotoxicity is now a widespread, established practice. The procedure is safe, allows rapid determination in microplates, and gives reproducible and sensitive results. The tetrazolium salt is converted in metabolically active cells by cytoplasmic enzymes, generating a staining. MTT assay does not give information upon the amount of dead cells, but is sensitive to the activity of mitochondrial dehydrogenase of cells and is valuable to establish live cells viability. It should be noted that the MTT reaction is attributed mainly to mitochondrial enzymes and electron carriers, but a number of other non-mitochondrial enzymes have been implicated.

New membrane integrity probes are used for flow cytometry, and for apoptosis (AnnexinV, Propidium Iodide). Specific probes allow measurement of specific cell viability, based on cytoplasmic and mitochondrial redox potential. Fluorimetric method measures mitochondrial membrane redox potential,

Statistic processing of the obtained results was conducted according to SPSS 11.0 program. Student's t-test was used for analysis of differences between means and a change with a p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results and their discussion. Below there is the comparative table of characteristics of determining methods of proliferation ability and viability of cells. Trypan blue is used to differentiate live cells from dead or dying cells. Trypan blue was found to be an ideal stain for this purpose because it easily diffuses across cell membrane of dead or dying cells, but cannot cross membranes of live cells. According to the analysis of the table 1 that trypan blue exclusion method gives a possibility to differentiate live cells from dead or dying cells, but it is not informative to assess live cells viability.

one major energy marker of cells, which determines death/life cycle of the cells. Specific probe, Propodium iodide, allows specific cell viability measurement, based on mitochondrial redox potential. This method provides information of cell physiologic response useful for in immunological and pathophysiological investigations.

We have studied the alterations of viability and proliferation intensity of intact and PHA-stimulated Jurkat cells by Trypan blue exclusion test, MTT cell viability assay and by evaluation of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) by flow cytometry. The results of our investigations are shown on the figs. 1A, 1B, 2.

As follows from results of our investigation, after 24 hour co-incubation of Jurkat cells with PHA increase the intensity of proliferation (rising of the total amount of the living cells detected by Trypan blue exclusion test (figure 1A)) and apoptosis rate (revealed by increase in the area under curve representing the

distribution of mitochondrial potential of live and dead cells (figure 2B)) of Jurkat cells were revealed. At the same time decreased (by 20%) absorbance (A) of the cleaved MTT into a blue-colored formazan by

activated mitochondrial dehydrogenases was detected (figure 1B), which indicates on the impairment of mitochondrial electron transport chain (ETC) and reduction of viability of the PHA-stimulated Jurkat cells.

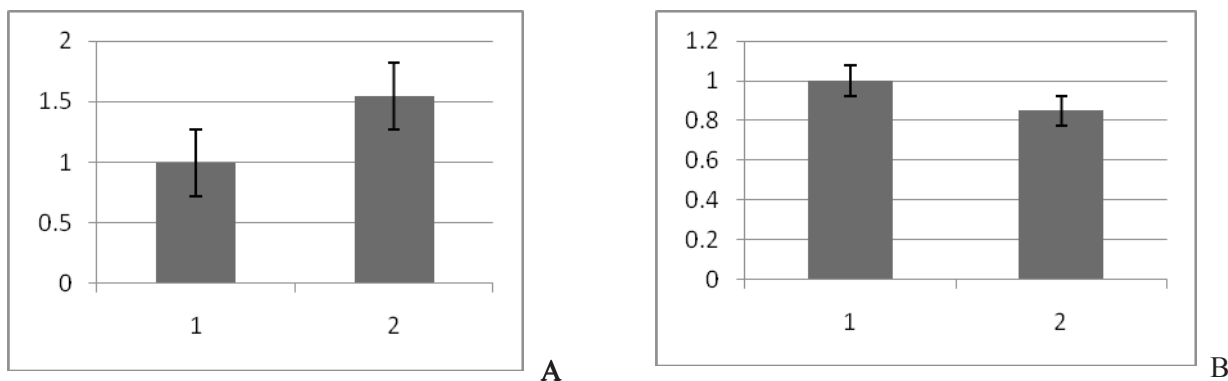


Fig. 1. Jurkat cells viability (A - tripan blue assay, B - MTT test)
1 - intact Jurkat cells; 2 - PHA-stimulated Jurkat cells

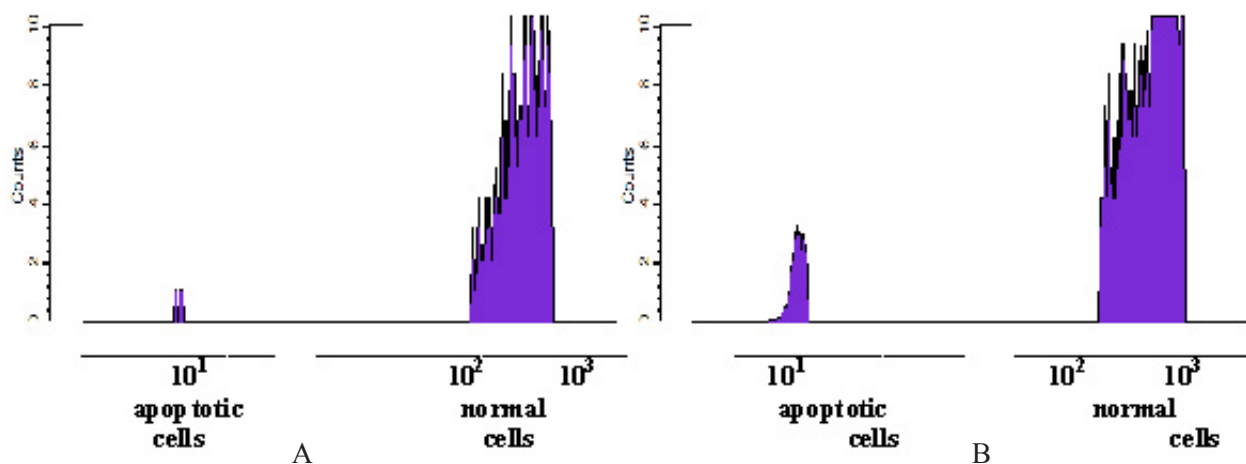


Fig. 2. Evaluation of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) during influence of PHA
(A - Jurkat control; B - Jurkat + PHA)

Mitogen (PHA) activation of T-cell is normally triggered by the interaction of T cell surface receptors (TCR). This event triggers the rapid hydrolysis of phosphatidylinositol 4,5-biphosphate by phospholipase C (PLC) and to the subsequent production of inositol 1,4,5-triphosphate and diacylglycerol (DAG) that result in the elevation of intracellular calcium concentration and the activation of protein kinase Cs (PKCs) isoforms, which trigger Ca^{2+} release and mobilization, resulting in a cascade of additional cellular responses mediating T lymphocyte activation, cytokine secretion, and proliferation [13,14]. In essence, PKC α and PKC θ are recruited to the inner leaflet of the plasma membrane of activated human T cells within minutes after stimulation, and play critical roles in TCR-induced activation [5].

Isoform PKC θ is crucial for T-cell development and activation of transcription factors AP-1 and NF- κ B, which mainly regulate the IL-2 [6] and CD95L (FasL) [4] genes expression. Since these transcription factors are the reactive oxygen species (ROS) sensitive and, and taking into account that reactive oxygen species (ROS) play important role as second messengers regulating T-cell signal transduction and related genes expression [15], we can conclude that PKC θ is essential for activation-induced ROS production in T cells [7].

The most prominent intracellular source of ROS production is mitochondria; the primary sites for mitochondrial ROS production are complexes I and III of ETC [10]. Commonly used inhibitor of complex I, rotenone, inhibits spindle microtubule formation

and tubulin assembly, leading to cell cycle arrest, disassembly of the Golgi apparatus, disturbance of the cytoskeleton, and tubulin-dependent cell-signaling events [7]. In addition, rotenone involves in T-cell activation-induced CD95L (FasL) expression [1]. Therefore, it is likely complex I of mitochondria ETC may interfere in regulation of viability and proliferative activity of T cells [8,9].

We demonstrate that in PHA-stimulated Jurkat cells along with increased proliferative activity the reduction in activity of mitochondrial dehydrogenases and an elevation of the cells number with low mitochondrial membrane potential was revealed. We can propose that in PHA-stimulated Jurkat cells TCR activated PKC θ induces suppression of the electron transport on complex I (NADH-dehydrogenase:ubiquinone-oxidoreductase) of mitochondrial ETC, which is accompanied by decrease of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) and intensification of superoxide radicals (O_2^-) generation into the mitochondrial matrix. Due to enhanced activity of mtSOD upon TCR stimulation, superoxide radicals are converted into H_2O_2 . H_2O_2 -s cross the mitochondrial membrane in the cytosol and as a second messengers through the transcription factors AP-1 and NF- κ B are responsible for the induction of IL-2 and CD95L genes expression [3,6] and by this way involve in the regulation of activated induced Jurkat cells death and living cycle mechanisms.

REFERENCES

1. Bauer M.K., Vogt M., Los J., Siegel S., Wesselborg K. Schulze-Osthoff. Role of reactive oxygen intermediates in activation-induced CD95 (APO-1/Fas) ligand expression. *J. Biol. Chem.* 1998; 273:8048-8055.
2. Boitard C. The differentiation of the immune system towards anti-islet autoimmunity. *Clinical prospects. Diabetologia* 1992; 35(12):1101-12.
3. Goodnow CC. Balancing immunity, autoimmunity, and self-tolerance. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 5; 815:55-66.
4. Gulow K., Kaminski M., Krammer P. The role of CD95/CD95 ligand signaling in apoptosis and cancer in apoptosis and cancer therapy, part I. Wiley-VCH, Germany, Weinheim: 2006.
5. Hsu Hsein-Yeh, Kuo-Feng Hua, Wei-Chi Wu, Jason Hsu, Shih-Ting Weng, Tsai-Leng Lin, Chun-Yi Liu, Ruey-Shyang Hseu, Ching-Tsan Huang. Reishi Immuno-Modulation Protein Induces Interleukin-2 Expression via Protein Kinase-Dependent Signaling Pathways Within Human T Cells. *J. Cell. Physiol.* 2008; 215: 15-26.

6. Isakov N, Altman A.. Protein kinase C (theta) in T cell activation. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20:761-794.
7. Kamin'ski M., Kiebling M., Suss D., Krammer P.H., Gulow K. Novel role for mitochondria: signaling organelles in activation-induced T-Cell Death. *Molecular and Cellular Biology* 2007; 3625-3639.
8. Li L., Lorenzo P.S., Bogi K., Blumberg P.M., Yuspa S.H. Protein kinase C δ targets mitochondria, alters mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis in normal and neoplastic keratinocytes when overexpressed by an adenoviral vector. *Mol. Cell. Biol.* 1999; 19: 8547-8558.
9. Majumder P.K., Pandey P., Sun X., Cheng K., Datta R., Saxena S., Kharbanda S., Kufe D. Mitochondrial translocation of protein kinase C delta in phorbol ester-induced cytochrome c release and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:21793-21796.
10. McLennan H.R., Esposti M.D. The contribution of mitochondrial respiratory complexes to the production of reactive oxygen species. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2000; 32:153-162.45.
11. Morgan SJ, Darling DS. *Animal cell culture: A practical approach.* 2nd ed. IRI press: 1992.
12. Petit P.X., Lecoer H., Zorn E., Dauguet C., Mignotte B., Gougeon M.L. Alterations in mitochondrial structure and function are early events of dexamethasone-induced thymocyte apoptosis. *J. Cell Biol.* 1995; 130:157.
13. Weiss A., Littman D.R. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell* 1994; 76:263.
14. Weiss A., Iwashima M., Irving B., Oers N.S. van, Kadlecck T.A., Straus D., Chan A. Molecular and genetic insights into T cell antigen receptor signal transduction. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1994; 365:53.
15. Williams MS, Kwon J. T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37:1144-1151.

SUMMARY

ALTERATION IN VIABILITY AND PROLIFERATION ACTIVITY OF MITOGEN STIMULATED JURKAT CELLS

Lomsadze G., Gogebashvili N., Enukidze M., Machavariani M., Intskirveli N., Sanikidze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of our study was the establishment of mechanisms of alterations in viability and mitogen stimulated T lymphocyte proliferation activity.

In PHA-stimulated Jurkat cells along with increased proliferation level the reduction of mitochondrial dehydrogenases activity (by 20%) and rising number of cells with low mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) was revealed.

It was concluded that interaction of mitogen (PHA) with T cells receptors (TCR) contributes reduction activity of mitochondrial NADH-dehydrogenase (via phospholipase C-diacylglycerol (PLC-DAG)-induced PKCs (PKC α , PKC θ) activation pathway). Suppression activity of I complex (NADH-dehy-

drogenase) of mitochondrial respiratory chain and reduction of mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) is accompanied with intensification of superoxide radicals production. Superoxide radicals as secondary messengers involve in the induction of T cells viability and proliferative activity regulating genes (CD95L and IL-2) and by this way contribute modification of cell proliferation and apoptosis intensity.

Keywords: Jurkat leukemic T cells, T cell viability, superoxide radicals.

РЕЗЮМЕ

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И ПРОЛИФЕРАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ РНА-СТИМУЛИРОВАННЫХ КЛЕТОК JURKAT

Ломсадзе Г.О., Гогобашвили Н.В., Енукидзе М.Г., Мачавариани М.Г.,
Инцкирвели Н.А., Саникидзе Т.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Нами исследованы жизнеспособность и пролиферационная активность интактных и РНА-стимулированных клеток Jurkat (МТТ тест, оценка способности клеток окрашиваться трипановым синим, и метод проточной цитометрии - $\Delta\Psi_m$).

Показано, что в РНА-стимулированных клетках Jurkat на фоне увеличения интенсивности пролиферации выявлено снижение активности митохондриальных дегидрогеназ (на 20%) и увеличение числа клеток с низким значением митохондриального потенциала ($\Delta\Psi_m$). Обсуждаются механизмы изменений жизнеспособности и пролиферативной активности РНА-стимулированных клеток Jurkat.

Сделано заключение, что взаимодействие митогена (РНА) с мембранными рецепторами обуславливает модификацию (снижение) активности митохондриальной NADH-дегидрогеназы. Подавление активности I комплекса дыхательной цепи митохондрий и снижение значения митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) сопровождается интенсификацией генерации супероксидрадикалов. Супероксидрадикалы в роли вторичных месенджеров индуцируют экспрессию генов, участвующих в регуляции жизненного цикла Т клеток (CD95L, IL-2), и обеспечивают модификацию интенсивности пролиферации и апоптоза.

რეზიუმე

РНА-სტიმულირებული ჟურკატ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა
და პროლიფერაციული აქტივობა

გ. ლომსაძე, ნ. გოგებაშვილი, მ. ენუქიძე, მ. მაჭავარიანი, ნ. ინწკირველი, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია სიცოცხლისუნარიანობა და პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილებები ინტაქტურ და РНА-სტიმულირებულ ჟურკატ უჯრედებში (МТТ ტესტით, უჯრედების ტრიპან ლურჯით შედეგების უნარისა და

მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის ($\Delta\Psi_m$) განსაზღვრის საშუალებით). კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ РНА-სტიმულირებულ ჟურკატ უჯრედებში პროლიფერაციის ინტენსივობის ზრდის ფონზე

ვლინდება მიტოქონდრიული დეჰიდროგენაზების აქტივობის შემცირება (20%) და დაბალი მიტოქონდრიული პოტენციალის ($\Delta\Psi$) მნიშვნელობის მქონე უჯრედების რაოდენობის ზრდა. სტატიაში განიხილება PHA-სტიმულირებული ჟურკატ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობისა და პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილებების მექანიზმები. გაკეთებულია დასკვნა, რომ მიტოგენის (PHA) მემბრანულ რეცეპტორებთან ურთიერთქმედების შედეგად ადგილი აქვს მიტოქონდრიული NADH-დეჰიდროგენაზის აქტივობის მოდიფიკაციას. მიტოქონდრი-

ული სუნთქვითი ჯაჭვის I კომპლექსის (NADH-დეჰიდროგენაზას) დათრგუნვას და მიტოქონდრიული მემბრანული პოტენციალის ($\Delta\Psi$) დაქვეითებას თან ახლავს სუპეროქსიდრადიკალების გენერაციის ინტენსიფიკაცია. სუპეროქსიდრადიკალები მეორადი მესენჯერების როლში აინდუცირებენ T-უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობისა და პროლიფერაციული აქტივობის რეგულაციაში მონაწილე გენების (CD95L (FASL) და IL-2-ის) ექსპრესიას და უზრუნველყოფენ უჯრედების პროლიფერაციისა და აპოპტოზის რეგულაციას.

ПОДГОТОВКА КАДРОВ - ПРОФОРИЕНТАЦИЯ МЕДИКА (обзор)

Джорбенадзе Т.А., Шакаршвили М.В., Джикия И.Д., Хвичия Н.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия

Стремление занять достойное место на Международной арене ставит перед необходимостью повышения качества подготовки кадров. В современном мире лидирующее положение занимают страны, которые, обладая кадрами высокой квалификации, способны не только производить новые технологии, но и применять научные достижения в практической деятельности. В современных условиях интерес к вопросам профессиональной ориентации возрастает практически во всем мире.

Одним из важнейших моментов в жизни человека является выбор профессионального пути, начинающийся с выбора профессии. Удовлетво-

ренность работой зависит от того, в какой мере индивид находит возможности для реализации своих способностей, интересов и свойств личности.

Идеи экспериментализма в педагогической практике, предложенные педагогом Дж. Дьюи, предполагают изменение традиционно применяемого процесса запоминания, усвоения готовых истин. Экспериментализм Дж. Дьюи заложил основу для внедрения в повседневную практику западного образования идей демократии, экзистенциализма и, в последние десятилетия XX века, постмодернизма. Эти течения активно поддерживают в своей иерархии ценностей подготовку молодежи к различным

аспектам самоопределения через организацию ситуаций экспериментирования. В середине XX века на Западе на развитие педагогики большое влияние оказала гуманистическая психология, согласно которой основное внимание необходимо уделять будущему человека. Гуманистической психологии оказались близки идеи педагогической организации экспериментов, насыщения образовательного пространства дополнительными возможностями для пробы своих сил с целью становления личности. Последователи этого направления указывали на необходимость расширения образовательного пространства. В 70-80 гг. прошлого столетия среди стран, в известной степени являющихся эталоном межцивилизационного культурно-педагогического синтеза, преуспевает Япония с ее системой профессиональной ориентации, формирующейся на фоне высокой динамики социального и экономического развития. С точки зрения идеолога, теоретика и организатора японской системы профориентации, профессора университета Асия С. Фукуяма, профессиональная ориентация представляет собой динамичный процесс развития человека, когда формируется способность к профессиональному самоопределению, который включает три основных компонента: самоанализ, анализ профессий и профессиональные пробы [13,14].

Мотивы выбора профессии многообразны и находятся в сложной взаимосвязи, среди них основными являются: материально-бытовые, мотив получения высшего образования, самоутверждения в труде, социального статуса, социальной значимости труда. Весьма интересна мотивация выбора профессиональной деятельности в системе здравоохранения. Выбор медицинских профессий молодежью происходит под влиянием ряда факторов. Среди них наиболее часто встречаются: влияние семьи, чтение специальной литературы, просмотр тематических фильмов. Выявлен высокий процент абитуриентов, поступающих в медицинский вуз по совету родных, знакомых, друзей-медиков, или по призванию в оказании помощи людям. Мотивацию часто определяет атмосфера семьи, которая, в определенной мере, как бы программирует человека на поступление в медицинский вуз, что особенно характерно для семьи потомственных врачей, когда родители считают, что их профессия наиболее интересна и бла-

городна. Специфическими для медицинских вузов факторами, влияющими на выбор профессии врача, являются болезнь близких или их собственная, вследствие чего появляется стремление получить образование для оказания помощи себе и близким. Одной из мотиваций является также чувство самоуважения - спасти жизнь других людей. Постулат - врач достоин уважения - не оспаривается ни в одном обществе в мире. К сожалению, бывают и аморальные мотивации выбора профессии врача. Весьма характерна познавательная мотивация, которая одних людей приводит к выбору работы с техникой - сложными машинами и аппаратами, других же - чтобы заниматься познанием самого сложного механизма - организма человека: как устроен человек, каков механизм изменений в организме при патологии и каковы пути нормализации нарушений в этой системе? Престижными мотивами выбора профессии являются стремление достичь видного положения в обществе, быстрое продвижение по службе. Анализ данных показал, что в настоящее время престиж профессии врача оказался малозначимой причиной, влияющей на выбор профессии: некогда модные профессии врача и учителя сегодня потеряли свой высокий рейтинг. Место престижа в современном обществе занимает уровень материального дохода [8].

Причинами неудовлетворенности выбранной профессией являются: случайный выбор профессии, совершенный под влиянием внешних обстоятельств, отсутствие выраженных интересов и склонностей, устаревшие представления о характере и условиях труда медицинского работника, неумение сопоставить индивидуальные способности с требованиями профессии, отождествление учебного предмета с профессией [7].

Профессиональный отбор молодежи в медицинские вузы в зарубежных странах происходит с учетом различных критериев, связанных с традициями конкретных стран и местными особенностями системы образования. При отборе поступающих широко используются различные критерии оценки уровня подготовленности, в том числе психологической готовности к медицинской деятельности [14].

Американская система поступления в медицинскую школу является сложной и дорогостоящей. Тест для поступающих определяет: способность

претендента пользоваться специальными терминами, определениями и обозначениями, степень его осведомленности о современных научных медицинских открытиях и достижениях ее отдельных профильных дисциплин. Пригодность абитуриентов к обучению определяется общей подготовленностью, особенностями характера, состоянием здоровья, умственными способностями, уровнем интеллектуального развития.

В большинстве европейских стран подготовка медицинских кадров осуществляется на основе планирования приема абитуриентов на медицинские факультеты с учетом их способностей и достижений в определенных сферах. Система отбора включает определение уровня знаний (средние баллы), оценку навыков по профильным предметам и результаты по тестам выявления мануальных способностей, наличие рекомендательных писем, интервью.

Профессиональная подготовка специалиста – это сложная поэтапная система управления профессиональным развитием личности с учетом ее индивидуальных особенностей, которая основывается на деятельности по распространению в мире идеологии продуктивного образования [15].

В последнее время во многих странах критерии отбора студентов меняются в зависимости от требований национальной политики государств, что обусловлено острой необходимостью разработки единых моделей подготовки специалистов, соответствующих мировым стандартам. Требования, предъявляемые к системе образования специалистов в Грузии, приближаются к таковым в развитых странах. Ориентация на мировые стандарты диктует необходимость изучения и детального анализа опыта и достижений других стран без «слепого» подражания и копирования их методов.

Учебный процесс в различных странах складывается из разных составляющих. Большинство студентов в нашей действительности считает, что в учебных планах слишком много обязательных теоретических предметов, сложных для понимания и далеких от практики, в то время как интересные и полезные спецкурсы, которые, по их мнению, пригодны в будущей профессиональной деятельности, приходится выбирать. По сей день ведутся споры,

какие специалисты узкого или широкого профиля более пригодны. Однако следует отметить, что усилия, прилагаемые для изучения обязательного или самостоятельно выбранного студентом предмета несопоставимы, и что оптимальным выходом в данной ситуации является преподавание любого теоретического курса в связи с возможностями его практического применения.

Всемирная конференция по медицинскому образованию в Копенгагене в 2002г. сформулировала и приняла критерии трехфазного непрерывного медицинского образования – преддипломного, последипломного и непрерывного профессионального развития [6].

В Европе и США выпускник вуза проходит резидентуру, которая, в зависимости от основной специальности, длится от 2 до 6 лет, включая как практическую, так и теоретическую подготовку. Выпускник работает в лечебном учреждении как помощник врача и получает определенную зарплату [11].

Постоянное повышение профессиональных знаний, совершенствование навыков, овладение современными технологиями являются основой формирования современного врача – специалиста. Несмотря на проводимые реформы, в некоторых странах качество медицинского образования по отдельным специальностям остается неудовлетворительным, вследствие недостаточной продолжительности преподавания того или иного предмета, отсутствия стандартизированной программы обучения, недостаточного уровня освоения практических навыков и слабой материальной базы. Исходя из основного принципа современной модели образования - «образование через всю жизнь», необходима разработка принципиально новой системы повышения квалификации врачей – специалистов [1].

Для усовершенствования учебного процесса следует подготовить методические рекомендации как для преподавателей, так и студентов, в которых будут определены хронометраж занятий, последовательность разбора каждой темы, выделение наиболее важных аспектов, требующих особого внимания, определение перечня вопросов для самостоятельной подготовки к занятиям [10].

В США врач - педиатр имеет возможность выбрать желаемое из тридцати направлений (здоровье подростков, аллергия и иммунология, кардиоваскулярные расстройства и др.). В рамках непрерывного медицинского образования проводятся ежегодные национальные конференции по образовательным программам, включающие целый ряд курсов, семинаров, интерактивных занятий [12].

А. Лазаренко [9], анализируя особенности врачебного образования в Нидерландах, Великобритании, Германии и Франции, отмечает, что в данных странах в регулировании и обеспечении функционирования систем здравоохранения, в том числе и подготовке медицинских кадров, активно и ответственно участвует государство. Последипломная подготовка, специализация, непрерывное образование и постоянное повышение квалификации являются обязательными для повышения качества медицинской помощи.

Обучение является непрерывным процессом профессионального совершенствования врача в течение довузовского, додипломного и последипломного этапов подготовки. Довузовская профориентация рассматривается как система выявления интересов, склонностей, способностей. Ее содержание и организационные формы определяются необходимостью выявления определенных абитуриентов.

Выбор профессии для студентов – медиков не заканчивается моментом поступления в вуз. Мотивация выбора профессии, ее динамика и устойчивость направляют и регулируют различные стратегии поведения студента, определяют уровень личностной заинтересованности в обучении. Качество профессиональной подготовки специалиста обусловлено, с одной стороны, высокой квалификацией педагогического состава, а с другой - уровнем активности самого студента, его интеллекта, компетенции, профессиональной ориентации. Задачами додипломной профориентационной деятельности являются формирование профессиональной культуры врача, его творческого потенциала, оказание помощи студентам старших курсов в выборе специальности в рамках профессиональной специализации. Вузовский период профессиональной ориентации непосредственно связан с деятельностью кафедральных коллективов и включает воспитание у студентов любви к своей профессии, навыков овладения профессио-

нальными знаниями. Большое значение имеет как теоретическая подготовка, так и практические занятия в форме упражнений, разного рода ситуационных заданий, работы на различных видах современной аппаратуры и оборудований. Выбор конкретной врачебной специальности осуществляется студентами на старших курсах по мере прохождения различных клинических дисциплин. Непосредственное общение с больными и врачами различной специальности позволяет глубже понять специфику медицинского труда, оценить свои возможности и профессионально определиться. Необходима специальная подготовка для работы в конкретной области. В своем развитии профессиональные интересы проходят несколько этапов. Сначала интересы носят эпизодический характер и проявляются в положительном отношении к определенной дисциплине. Если их не развивать, они ослабевают или совсем угасают. По мере глубокого и систематического изучения того или иного предмета, или области трудовой деятельности, интересы закрепляются, усиливаются и постепенно становятся устойчивыми. Такие интересы часто перерастают в устойчивое стремление заниматься определенной деятельностью, постоянно накапливать знания и совершенствовать навыки в данном направлении [1].

В последипломном периоде профориентация содействует адаптации молодого специалиста к условиям избранной профессиональной среды, реализации навыков самообразования, квалификационному росту, удовлетворенности своим трудом.

На всех этапах подготовки врача особое внимание следует уделять использованию современных информационных технологий с целью обеспечения дистанционной коммуникации и освоения новых достижений [5].

Для того, чтобы успешно трудиться и получать удовлетворение от своей работы, врач должен обладать конкретными качествами, отвечающими требованиям, предъявляемым конкретной профессией к личности: умение находить общий язык с людьми, терпение, отзывчивость, доброжелательность, ответственность, деловитость, аккуратность, требовательность к себе и другим, решительность и осторожность, самокритичность и др. [2]

В общей панораме проблемы квалифицированной медицинской помощи населению наиболее значимым является взаимоотношение между населением и медицинским персоналом, медицинскими организациями и учреждениями, которые должны строиться на соответствующих правовых основах.

Результаты социологических исследований по выяснению отношения населения и врачей амбулаторно-поликлинического звена к развитию семейного медицинского обеспечения показали, что положительный ответ варьирует в широких пределах [4,6].

Определить требования, предъявляемые профессией к личностным качествам, психологическим способностям и возможностям человека, позволяют исследования, проведенные специалистами в сфере здравоохранения. Выбор профессии без учета индивидуальных психофизиологических и личностных особенностей приводит не только к потере интереса к учебе и будущей специальности, но и к комплексу неблагоприятных социально-биологических последствий медицинского работника, как-то: неудовлетворенность профессией, низкая производительность труда, ухудшение состояния здоровья, текучесть кадров. Причина их - конфликты, большая ответственность и риск, функциональные перегрузки. Ряд медицинских специальностей предъявляет определенные требования к здоровью врача. В этом плане решение вопроса о выборе профессии заслуживает специального внимания. Современный научно обоснованный арсенал профессиональной ориентации включает изучение личностных особенностей, детерминированных наследственностью, условиями жизни, материальной обеспеченностью, образованием. Изучению подлежат темперамент, характер, интеллектуальные способности, интересы, ценности. При этом недостатком как классических, так и современных психотехник, связанных с проблемами профориентации, является оперирование отдельными психофизиологическими качествами и личностными особенностями. Отдельные характеристики памяти, внимания, мышления, характера, коммуникабельности не всегда создают полного представления о целостности личности.

Анализ статистических данных последних лет показал, что существенного роста молодых кадров

в области здравоохранения не происходит. Возникает вопрос: почему нередко молодые кадры, подготовленные для работы в системе здравоохранения, не идут работать в эту систему? [3].

Следует выделить три критерия, по состоянию которых можно судить о логике развития системы воспроизводства кадров, в том числе и здравоохранения.

Первый критерий – это получение профессионального образования в вузе; второй - уровень освоения еще в процессе обучения в вузе этики профессионального поведения, а третий - профессиональная реализация, которая проявляется в виде субъективного желания (хотя по своему содержанию он имеет объективное основание, обусловленное организацией работы в рамках выбираемой профессиональной деятельности и той общей социально-экономической ситуацией, в которой осуществляется профессиональная деятельность.

Выбор профессии происходит с учетом возможностей достижения намеченной цели (оценка характера труда, потребность в специалистах по избранной профессии в регионе и возможность трудоустройства, финансовые возможности для получения профессионального образования; пути и возможности получения избранной профессии; типы учебных заведений, условия поступления и обучения; перспективы профессионального роста, получение вознаграждения за труд) [13].

Выявлена тесная связь между процессами получения и реализацией знаний в системе подготовки кадров. Противоречие между потребностью социальной системы в кадрах, способных получать новое знание, применять его на практике и тенденцией подготовки кадров, готовых, прежде всего, к реализации определенного навыка в процессе профессиональной деятельности, разрешается благодаря реализации принципа «образования через всю жизнь». Безусловной является подготовка специалистов, способных получать современные научные знания, дополняя тем самым подготовку кадров, имеющих навыки реализации профессиональной деятельности в системе здравоохранения. Однако, желая реализовать себя в профессиональной деятельности, молодой специалист сталкивается с рядом объективных трудностей, которые являются следствием современного этапа

развития нашего общества и требуют постоянного изучения, анализа и поиска оптимальных путей их разрешения [1].

Исходя из вышеизложенного, ориентация системы медицинского образования в Грузии на мировые стандарты требует безотлагательного детального изучения собственного опыта, достижений других стран в области здравоохранения, постоянного совершенствования: отбора наиболее подготовленных к медицинской деятельности абитуриентов; оптимизации учебной деятельности, критериев оценки и профессионального воспитания студентов; активизации самовоспитания, профессиональных интересов; формирования профессиональной этики и профессионально значимых качеств; реализации системы содействия трудоустройства выпускников в соответствии с потребностями здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Казанченко А.В., Ходырова Л.А., Москалева Н.Г., Бедретдинова Д.А., Российская система последипломного образования: нужны ли перемены? Экспериментальная и клиническая урология 2010; 3.
2. Бодров В.А. Психология профессиональной пригодности. М.: ПЕР СЭ; 2001: 511.
3. Ганглер П., Вриэс Д., Акота И., Бальчюнене И. и др. Отбор студентов как гарантия профессионализма будущего врача. *Cathedra* 2004; 9: 50-53.
4. Дашанимаева И.М. Мнение пациентов о качестве медицинской помощи в общей врачебной практике. Бюлл. НИИ общественного здоровья РАМН: 2006; 5.
5. Здоровцов Г.И. Формирование общественно необходимой профессионально-квалификационной структуры кадров медицинских работников. *Экономика здравоохранения* 2000; 7: 22-29.
6. Канунникова Л.В., Бабенко А.И., Мураховский А.Г., Татаурова Е.А. Некоторые аспекты правового регулирования медицинской деятельности специалистов общей врачебной практики. *Медицинское право*: 2010.
7. Климов Е.А. Психология профессионального самоопределения. Ростов-на-Дону: Феникс; 1996:512.
8. Кузьмина Е. Профориентация: эффективность и качество. *Высшее образование в России* 2002; 3: 24-31.
9. Лазаренко А. Особенности врачебной учебы. *Медицинская газета* 2011: 48.
10. Насыров Р.А., Попова Е.Д., Красногорская О.Л., О возможностях подготовки специалистов по патологической анатомии детского возраста. *Архив пат. т.* 2010; 6: 6-8.
11. Оруджев Р. Кабмин ввел правила западной резидентуры вместо советской интернатуры. *Мировой стандарт подготовки врачей*. 2010, апрель.
12. Попов С.В. Последипломная подготовка врачей: перспективы развития. *Здоровье ребенка* 2008; 3: 12.
13. Сухарева Л.М., Павлович К.Э., Рапопорт И.К., Шубочкина Е.И. Профессиональная ориентация молодежи: медицинский и психофизиологический аспекты. *Гигиена и санитария* 2000; 1: 48-52.
14. William G. What is the future of problem based learning in medical education? *Adv. Physiol. Educ.* 1998; 20(1): 12-15.
15. Williams K.N., Lockcett B.A. Migration of foreign physicians to the United States: the perspective of health manpower planning. *Int. J. Hith Serv.* 1974; 213-243.

SUMMARY

PROFESSIONAL ORIENTATION OF MEDICAL STUDENTS - PERSONAL TRAINING (review)

Jorbenadze T., Shakarashvili M., Jikia I., Khvichia N.

I. Javaxishvili Tbilisi State University, Medical faculty, Georgia

An innate intention of subjects to reach the leading position on a regular job scale substantially accentuates the interest to the training study processes. The country that owns well-educated physicians possesses a better chance to attain the superior position in medical managing innovations. The modern scientific knowledge has to invade systematically thus into the ordinary common practice. The ambition to qualify the professional resources via regular training courses is systematically intensified therefore.

Any person happens to possess several alternatives for successes in life. The particular important among is the choice of a concrete profession that being motivated by the job dynamics while regulates subjects' activities and intensifies personal interests to the training events.

The carrier options of young peoples are influenced by various factors. The most efficient items from appear the family, friends, surroundings, reading literature, television, movies. The selection of a profession is not finished at all by the university entering: due to life circumstances the dramatic shifts in definite job objectives can occur later. Correctly organized personal trainings along with conventional group exercises, generally, for medical students and young physicians, particularly, can promote the proper choice of fixed carrier aims.

Detailed description and showing of appropriate contacts of physicians with patients can enrich the capacities of medical students and young physicians and can improve their behavior in own practice. University study as well as combined group and personal graduate and postgraduate training courses increase the activities of involved persons, intensify the trusts for knowledge and love to the profession, favor the desire to advance the level of theoretical and practical skills, and improve consequently the occupational level.

Keywords: professional orientation, professional orientation.

РЕЗЮМЕ

ПОДГОТОВКА КАДРОВ - ПРОФОРИЕНТАЦИЯ МЕДИКА (обзор)

Джорбенадзе Т.А., Шакаршвили М.В., Джикия И.Д., Хвичия Н.В.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия

Намерение субъектов занять лидирующие позиции в работе существенно повышает интерес к процессам подготовки кадров. Страна, которая владеет хорошо подготовленными врачами, имеет больше шансов достичь высокого положения в управлении медицинскими инновациями. Современные научные знания должны широко применяться в практике. Овладение профессиональными ресурсами достигается путем систематической активизации регулярных учебных курсов.

Любое лицо имеет несколько альтернатив для

успеха в жизни. Особенно важным является выбор конкретной профессии, что мотивирует работу, динамика которой регулирует деятельность субъектов.

Избранные молодыми варианты находятся под влиянием различных факторов. Среди них наиболее эффективными являются: семья, окружение, друзья, литература, телевидение, кино. Выбор профессии не заканчивается поступлением в университет. Ввиду жизненных обстоятельств, изменения могут произойти позже. Правильно организованные тренировки, наряду с обычными упражнениями, как правило, для студентов – медиков и молодых врачей, способствуют правильному выбору основных целей и путей их достижения.

Подробное описание и демонстрация взаимоотношений врачей с пациентами, могут обогатить возможности студентов – медиков и молодых врачей, повысить их практическую деятельность. Учеба в университете, а также групповые и персональные учебные курсы, любовь к профессии, желание освоить теоретические и практические навыки способствуют повышению нравственности и профессионального уровня.

რეზიუმე

კადრების მომზადება - მედიკოსის პროფორიენტაცია (მიმოხილვა)

თ. ჯორბენაძე, მ. შაქარაშვილი, ი. ჯიქია, ნ. ხვიჩია

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, საქართველო

სუბიექტების განზრახვა დაიკავონ ლიდერის პოზიციები მუშაობაში, არსებითად აძლიერებს ინტერესს მკვლევართა მომზადების პროცესისადმი. ქვეყანას, რომელშიც მოღვაწეობენ ფართოდ განათლებული ექიმები, მეტი შანსი გააჩნია მიაღწიოს მნიშვნელოვან წარმატებას სამედიცინო ინოვაციების მართვაში. თანამედროვე სამეცნიერო ცოდნა ფართოდ უნდა იქნას გამოყენებული პრაქტიკაში. პროფესიული რესურსების ათვისება მიიღწევა რეგულარული სასწავლო კურსების სისტემატური აქტივიზაციით.

ნებისმიერ პიროვნებას ცხოვრებაში წარმატებებისათვის აქვს რამდენიმე ალტერნატივა, რომელთა შორის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კონკრეტული პროფესიის არჩევა, რაც წარმოადგენს სამუშაოს მოტივაციას, რომლის დინამიკა არეგულირებს სუბიექტების მოღვაწეობას.

ახალგაზრდების მიერ შერჩეული ვარიანტები იმყოფება სხვადასხვა ფაქტორის ზემოქმედების ქვეშ, მათ შორისაა: ოჯახი, გარემოცვა, მეგობრები, ლიტერატურა, ტელევიზია, კინო. პროფესიის არჩევა არ მთავრდება უნივერსიტეტში ჩარიცხვით. ცხოვრებისეული გარემოებების გამო ცვლილებები შეიძლება

მოხდეს უფრო მოგვიანებით. სწორად ორგანიზებული ტრენინგები, როგორც წესი, სტუდენტი – მედიკოსებისა და ახალგაზრდა ექიმებისათვის უზრუნველყოფს ძირითადი მიზნების ოპტიმალურ შერჩევას.

ექიმების პაციენტებთან ურთიერთდამოკიდებულების დეტალური აღწერა და დემონსტრირება დადებითად მოქმედებს ახალგაზრდა ექიმების მოღვაწეობაზე. უნივერსიტეტში სწავლა, ამასთანავე ჯგუფური და პერსონალური სასწავლო კურსები, პროფესიის სიყვარული, თეორიული და პრაქტიკული სიახლეებისთვის და სურვილი, უზრუნველყოფს ზნეობრიობისა და პროფესიული დონის ამაღლებას.

MENTAL DISORDERS OF PEOPLE WITH DISABILITY PENSION IN GEORGIA

¹Danelia M., ²Gyr N., ³Boer W. de, ³Zurabashvili D., ¹Chigladze L., ⁴Tsereteli D.

¹Institute for Strategic Research, Tbilisi, Georgia; ²Academy of Swiss Insurance Medicine, University of Basel, Switzerland; ³M. Asatiani Research Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia;

⁴National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia

Mental health is an indivisible part of public health and significantly affects countries and their human, social and economic capital. In the past few decades, mental health problems have increasingly contributed to sickness absence and long-term disability in the western countries [9]. The Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) reports in a recent paper that mental health problems now account for one third of all new disability benefit claims on average, rising to as high as 40-50% in some member states and the inflow into disability benefits due to mental health conditions has almost doubled in the past 10-15 years [11]. Besides huge economic costs at population level, long term disability in general and due to mental health conditions in particular, is associated at the individual level with reduced quality of life and higher morbidity/mortality rates [1]. A lot of research is devoted to mental health problems

in Georgia, though there is lack of studies estimating the effects of specific psychiatric disorders on disability.

This information is especially important in the light of a new concept for social integration of people with disabilities adopted by the Parliament of Georgia. The concept ranks the current disability assessment methodology as non-adequate and requires new approach for disability assessment based on individual's functional abilities. WHO advocates for functional assessment based on International Classification for Functioning, Disability and Health (ICF). However ICF in its complete form is too lengthy and impractical for everyday use. Several authors have recommended that short lists (or core sets) of relevant concepts should be drawn up for specific health conditions and health care situations, to encourage the use of relevant

outcome measures and interventions [5]. Other authors suggest that generic core sets might be more fit for the situation of social insurance [2,4]. In order to know which way to choose up to date information is needed on disorders that most frequently lead to disability in Georgia. This information depends on not only prevalence or health and social outcomes of diseases, but the country legislation as well. For example in Georgia Major Depression is not a possible cause for disability and for that reason Major Depression will not be found in the statistics.

The study aimed at identification of the mental diseases that are prevalent among disability pensioners in Georgia in 2010.

Material and methods. Study design: Cross-sectional study of the population of pension beneficiaries.

In total 607 persons were diagnosed with disability due to psychiatric diseases in 2010 at the Research Institute of Psychiatry and therefore granted a pension.

Based on considerations of statistical power, 10% of 607 persons with such disabilities were included in the survey. They were selected using random sampling method. The sampling interval (k) was calculated by dividing the total number of people diagnosed with disability in 2010 (N=607) by the number of cases to be selected (n=60.7). $k = 607/60.7 = 10$. As a starting point we have selected a random number (x) in the range from 1 to k, using random numbers table. In our case this number was 9. Thus, patients #9, #19, #29, etc. from the registration book starting from N9 were selected for the survey – this provided a total of 60 patients.

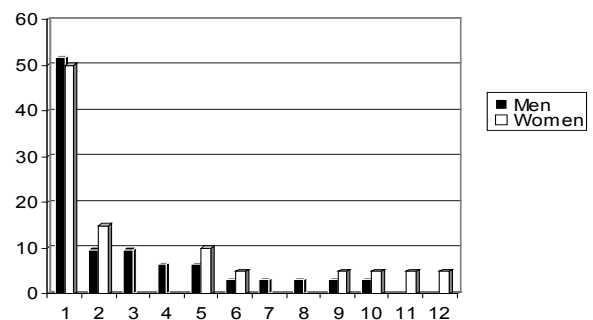
A structured questionnaire was developed capturing the following items: patients ID, age, sex, address, profession, occupation, main diagnosis (in accordance with ICD 10), co morbidity, cause of disability, disability status, primary of secondary admission, duration of pension, recommendations related to work. The questionnaire was filled in by physicians based on information from patients case histories.

Results and their discussion. We carried out retrospective review of 60 medical records of patients receiving disability pension for mental disorders (among them: children – 9 (15.0%), men – 31 (51.7%) and women – 20 (33.3%). These persons are diagnosed with severe or significant degree disability. There is

the third group of people with moderate degree disability that were not captured by our survey, as they are not eligible for disability pension. We did not look at claimants for disability benefit so we do not know the pathologies of the claiming population nor do we know the pathologies of the people who were refused a benefit.

Mean age of patients with mental disorders was 36 years, median age was 33 years, the mode was at 50 years (in men: mean = 39.2 years, median = 36 years, mode = 26 years; in women: mean = 41.9 years, median = 42 years, mode = 50 years; in children: mean = 11.6 years, median = 12 years, mode = 16 years. Sixty percent of patients were urban residents, 40.0% were from rural areas. Two are internally displaced.

Paranoid schizophrenia (F 20.0) was the leading cause of disability both in men and women – 51.6% in men and 50% in women (fig.). This finding is consistent with other publications [7,8] according to which schizophrenia has the highest disability rating.



- 1 - Paranoid schizophrenia
- 2 - Persistent delusional disorder,
- 3 - Mild mental retardation with significant impairment of behavior
- 4 - Organic delusional (schizophrenia-like) disorder
- 5 - Moderate mental retardation
- 6 - Schizoaffective disorder, mixed type
- 7 - Mild mental retardation
- 8 - Organic hallucinosis
- 9 - Simple schizophrenia
- 10 - Residual schizophrenia
- 11 - Schizoaffective disorder
- 12 - Recurrent depressive disorder, current episode severe with psychotic symptoms.

Fig. Prevalence of mental disorders that led to disability in adults in 2010

Major depression is estimated to be one of the most important illness leading to disability worldwide [10,12] and at the same time is rather prevalent condition. However it was not revealed among top disabling mental diseases in our survey. This difference can be explained by Georgian legislation, according to which patients with major depression are not eligible for disability pension even if they are functionally impaired.

In men persistent delusional disorder and mild mental retardation with significant impairment of behavior accounted for 9.7% each, while in women persistent delusional disorder led to disability in 15.0% of cases and moderate mental retardation – in 10.0%.

The following diseases: mild mental retardation with significant impairment of behavior, organic delusional (schizophrenia-like) disorder, mild mental retardation and organic hallucinosis were not registered in women in contrast to men, while schizoaffective disorder and recurrent depressive disorder, severe current episode with psychotic symptoms were diagnosed in men only.

Persistent delusional disorder (F 22) represents the leading diagnosis in persons aged 50 years and more (both men and women 37.5% – 37% correspondingly). There is no person with such a diagnosis under 50. It should be also mentioned that in general strong evidence is found that older age (> 50 years) is associated with continuing or even permanent disability [6,7]. In contrast to this only 27% of our sample was aged 50 or over. This could be explained by sampling method – our study population captures those who receive disability pension. Women are eligible for age pension from 60 years and men from 65 on, therefore representatives of these population groups do not apply for disability pension and were not included in our survey.

All children receiving disability pension are mentally retarded. It should be also noted that 66.7% of children with disabilities have concomitant diseases as opposed to 7.9% - among adults. In children 55.6% were primary patients (registered as persons with disability for the first time), in adults – 9.8%.

The disability status was given for life to 12 persons (including all adults with moderate mental retardation). The most common practice is to assign disability pension for one year, but the majority of patients in our survey have received one year prolongation for

the 3rd of 4th consecutive year. All children were given disability status till 18 years.

Paranoid schizophrenia – a relatively rare disorder has high associated impairment among adults in Georgia, whereas in children mental retardation is the most frequent disabling condition. Apart from Paranoid Schizophrenia there are many other diseases that lead to disability. Considering the concept for social integration this leaves open the option for using a core set for Paranoid Schizophrenia but it might be too demanding to develop core sets for all other diseases as well. The best way to move further might be to first develop a generic core set for all psychiatric disability. After testing this core set one can reconsider the use of one or more specific core sets.

Acknowledgement. The authors would like to thank Dr. Christian Schindler for contribution to this survey.

REFERENCES

1. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;109(420):38–46.
2. Baron S, Linden M. The role of the “International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF” in the description and classification of mental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Nov;258 Suppl 5:81-5.
3. Bowie ChR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, Luke J, Patterson ThL, Harvey PD, Pulver A. Prediction of Real-World Functional Disability in Chronic Mental Disorders: A Comparison of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1116 - 1124.
4. Brage S, Donceel P, Falez F. Development of ICF core set for disability evaluation in social security. *Disabil Rehabil.* 2008;30(18):1392-6.
5. Cieza A, Ewert T, Üstün B, Chatterji S, Kostanjsek N, Stucki G. Development of ICF core sets for patients with chronic conditions. *J Rehabil Med* 2004;(suppl. 44):9-11.
6. Cornelius LR, van der Klink JJ, Groothoff JW, Brouwer S. Prognostic factors of long term disability due to mental disorders: a systematic review. *J Occup Rehabil.* 2011; 21(2):259-74.
7. Dekkers-Sanchez PM, Hoving JL, Sluiter JK,

- Frings-Dresen MH. Factors associated with long-term sick leave in sick-listed employees: a systematic review. *Occup Environ Med.* 2008; 65(3):153–7.
8. Eaton W, Martins S, Nestadt G, Bienvenu OJ, Clarke D, Alexandre P. The Burden of Mental Disorders. *Epidemiol Rev* 2008; 30(1): 1-14.
9. Hensing G, Wahlstrom R. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Chapter 7. Sickness absence and psychiatric disorders. *Scand J Public Health Suppl.* 2004;63:152–80.
10. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys *Lancet.* 2007; 370(9590):851-8.
11. OECD. Sickness, disability and work: keeping on track in the economic downturn-background paper. 2009. <http://www.oecd.org/dataoecd/42/15/42699911.pdf>.
12. Ormel J, Petukhova M, Chatterji S, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world. *The British Journal of Psychiatry* 2008; 192: 368-375.

SUMMARY

MENTAL DISORDERS OF PEOPLE WITH DISABILITY PENSION IN GEORGIA

¹Danelia M., ²Gyr N., ³Boer W. de, ³Zurabashvili D., ¹Chigladze L., ⁴Tsereteli D.

¹*Institute for Strategic Research, Tbilisi, Georgia;* ²*Academy of Swiss Insurance Medicine, University of Basel, Switzerland;* ³*M. Asatiani Research Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia;* ⁴*National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia*

Correct assessment due to mental diseases is rather important. WHO developed International Classification for Functioning, Disability and Health (ICF) and there are two approaches to its implementation – development of disease specific or generic core sets. In order to know which way to choose up to date information is needed on disorders that most frequently lead to disability in Georgia.

The study aimed at identification of the most prevalent mental diseases that led to disability pension in Georgia in 2010.

Cross-sectional study of the population of pension beneficiaries was conducted. We have calculated 10% of 607 (diagnosed with disability in 2010) to be included in the survey. They were selected using random sampling method. Patient data were collected from the case histories.

Paranoid schizophrenia (F 20.0) was the leading cause of disability both in men and women – 51.6% in men and 50% in women. In men persistent delusional disorder and mild mental retardation with significant impairment of behavior accounted for 9.7% each, while in women persistent delusional disorder led to disability in 15.0% of cases and moderate mental retardation – in 10.0%. All children receiving disability pension are mentally retarded.

Paranoid schizophrenia - relatively less common disorder has high associated impairment among adults in Georgia, whereas in children mental retardation is the most frequent disabling condition. However, there are many other diseases that lead to disability. Therefore the best way to move further might be to first develop a generic core set for all psychiatric disability.

Keywords: mental diseases, psychiatric disability.

РЕЗЮМЕ

ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕНСИЮ ПО ИНВАЛИДНОСТИ

¹Данелиа М.Д., ²Гир Н., ²де Боер В., ³Зурабашвили Д.З., ¹Чигладзе Л.Л., ⁴Церетели Д.Г.

¹*Институт стратегических исследований, Тбилиси, Грузия;* ²*Академия швейцарской страховой медицины, Университет Базеля, Швейцария;* ³*Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия;* ⁴*Национальный центр контроля заболеваний и общественного здравоохранения, Тбилиси, Грузия*

Несмотря на успехи в лечении, психические расстройства в настоящее время представляют собой основу одной трети всех новых требований пособия по нетрудоспособности, составляя, в некоторых европейских странах, в среднем,

40-50%. Поэтому правильная оценка инвалидности, включая функциональный компонент, вследствие психических заболеваний весьма важна. ВОЗ разработала Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья; существует два подхода к ее реализации - использование наборов для конкретных болезней или общих основных наборов. Для осуществления выбора необходима новейшая информация о нарушениях, которые чаще всего приводят в Грузии к развитию инвалидности.

Целью исследования явилось выявление наиболее распространенных психических заболеваний, которые вызвали необходимость пенсионирования по инвалидности в Грузии в 2010 году.

Проведено перекрестное исследование популяции лиц, получающих пенсию по инвалидности. В исследование были включены 10% из 607 лиц, получивших статус инвалидности в 2010 году. Подбор проведен с помощью метода случайного отбора. Данные пациентов были изучены из историй болезни.

Параноидная шизофрения (F 20.0) оказалась основной причиной инвалидности как мужчин, так и женщин (51,6% и 50%, соответственно). У мужчин стойкие бредовые расстройства и легкая умственная отсталость составили 9,7%, в то время как среди женщин стойкие бредовые расстройства привели к инвалидности в 15,0% случаев, а умеренная умственная отсталость - 10,0%. Все дети, получающие пенсию по инвалидности, были умственно отсталыми.

Параноидная шизофрения - относительно менее распространенное заболевание, часто приводящее к нетрудоспособности среди взрослого населения Грузии, в то время как у детей, умственная отсталость является наиболее частой инвалидирующей причиной. Вместе с тем, список заболеваний, вызывающих развитие инвалидности, весьма многочисленен, вследствие чего целесообразнее предварительно разработать общий основной набор критериев для всех психиатрических нарушений.

რეზიუმე

ფსიქიკური დაავადებები შეზღუდული შესაძლებლობების სტატუსით პენსიონერთა შორის საქართველოში

¹მ. დანელია,²ნ. გირი,²გ. დე ბოერი, ³დ. ზურაბაშვილი, ⁴ლ. ჭილაძე, ⁴დ. წერეთელი

¹სტრატეგიული კვლევის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო; ²შვეიცარიის სადაზღვევო მედიცინის აკადემია, ბაზელის უნივერსიტეტი, შვეიცარია; ³მ. ასათიანის სახ. ფსიქიატრიის კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო; ⁴დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

მკურნალობის მეთოდების სრულყოფის მიუხედავად, ფსიქიკური პრობლემები შეზღუდული შესაძლებლობების გამო პენსიის მოთხოვნის საფუძველი ხდება ახალ შემთხვევათა საშუალოდ ერთ მესამედში, ხოლო ევროპის ზოგიერთ ქვეყანაში 40-50%-ს აღწევს. ამდენად, ფსიქიკური დაავადების დროს შესაძლებლობების ზუსტი შეფასება ფუნქციური მდგომარეობის გათვალისწინებით ძალიან მნიშვნელოვანია. ჯანმო-მ შეიმუშავა ფუნქციონირების შესაძლებლობების შეზღუდვისა და ჯანმრთელობის საერთაშორისო კლასიფიკაცია და ამჟამად არსებობს ორი მიდგომა მისი დანერგვისადმი – დაავადების სპეციფიკური ან ზოგადი ნაკრების გამოყენებით. მათგან უფრო შესაფერისის არჩევა მოითხოვს უახლეს ინფორმაციას საქართველოში გავრცელებულ დაავადებებზე, რომლებიც ყველაზე ხშირად იწვევენ შესაძლებლობების შეზღუდვას.

კვლევა მიზნად ისახავდა იმ ფსიქიკური დაავადებების დადგენას, რომლებიც 2010 წელს საქართველოში ყველაზე ხშირად გახდენ შეზღუდული შესაძლებლობების სტატუსით პენსიის დანიშვნის საფუძველი.

ჩატარდა შეზღუდული შესაძლებლობების სტატუსით პენსიის მიმღებთა პოპულაციის ჯვარედინ-სექციური კვლევა. მასში შევიდა 2010 წელს რეგისტრირებული 607 პაციენტის 10%, რომელნიც შეირჩენ რანდომიზებული

მეთოდით. პაციენტთა მონაცემების შეკრება ჩატარდა ავადმყოფობის ისტორიის საფუძველზე.

პარანოიდული შიზოფრენია (F 20.0) წარმოადგენდა შესაძლებლობების შეზღუდვის ძირითად მიზეზს, როგორც მამაკაცებში, ასევე ქალებში – 51.6% და 50% შესაბამისად. მამაკაცებში ხანგრძლივი ბოღვითი აშლილობა და მსუბუქი გონებრივი ჩამორჩენილობა მნიშვნელოვანი ქცევითი აშლილობით დადგინდა შემთხვევათა 9.7%, ქალებში ხანგრძლივი ბოღვითი აშლილობა გამოვლინდა შემთხვევათა 15%, ხოლო ზომიერი გონებრივი ჩამორჩენილობა – 10%. გამოვლინდა, რომ

ყველა ბავშვი, რომელიც იღებს პენსიას შესაძლებლობების შეზღუდვის სტატუსით გონებრივად ჩამორჩენილია.

პარანოიდული შიზოფრენია საქართველოში შედარებით ნაკლებად გავრცელებული დაავადებაა, მაგრამ მას ხშირად უკავშირდება მოზრდილი მოსახლეობის შესაძლებლობების შეზღუდვა, ხოლო ბავშვებში გონებრივი ჩამორჩენილობაა წამყვანი მიზეზი. ყურადსაღებია, რომ მრავალი სხვა დაავადებაც იწვევს შესაძლებლობების შეზღუდვას. ამდენად, კრიტერიუმების ზოგადი ნაკრების გამოყენება ყველა ფსიქიატრიული მდგომარეობისათვის საუკეთესო არჩევანია.

SAFETY OF PATIENTS - ACTUAL PROBLEM OF MODERN MEDICINE (review)

^{1,2}Tsintsadze Neriman, ²Samnidze L., ¹Beridze T., ¹Tsintsadze M., ¹Tsintsadze Nino

¹Sh. Rustaveli State University, Faculty of Education and Sciences, Batumi;

²LTD "Batumi Maritime Medical Center - 2010", Georgia

The Significant success in different directions of medicine that was reached last years is the result of implementation of different high quality and highly active medicaments in clinical practice. Efficiency of modern pharmacotherapy is over the discussions. At the same time day by day are representing the new cases of post-therapeutical complications after taking medicines, that must work as an alert for physicians. Those aftereffects are more complicated and painful than the basic diseases that are treated by the doctors. Sometimes such kind of complications is the reason of not only invalidism, but the reason of even the lethal outcome, as well.

On the 1st of October 1957 the German Pharmaceutical Company "Grünenthal" has presented for marketing the new pharmaceutical substance/medicament "Thalidomide" under the trade mark of "Contergan". "Thalidomide" had sedative (anxiolytic) and soporific action, was not habit-forming and did not seem like

dangerous; therefore it was prescribed for all categories of patients without any limitation, including pregnant women against nausea in the 3-rd trimester of pregnancy [4].

In November 1961 W. Lenz – Hamburg University clinic pediatrician had announced to company "Grünenthal" about the possible connection between "Thalidomide" take in by pregnant women and some congenital malformation among newborns. Two weeks after the preparation was withdrawn from the market but during four years being sold it have been became as the reason of 10 000 newborns with the complicated congenital disorders (birth defects), which from the more specific ones were – the hands and feet development disorders – "flipper-like extremities" or Phocomelia Syndrome (PS) (The word Phocomelia combines phoco- (seal) and melia (limb) to designate a limb like a seal's flipper). Phocomelia Syndrome is a rare birth defect that causes severe

birth defects (especially of the upper limbs), in which the hands and feet are attached to abbreviated arms and legs. Besides this, the cases of intestinal disorders, structural anomalies of the kidneys and absence of eyes and ears have been observed. A result of "Thalidomide tragedy" was relatively weak, while the system of control for the safety of medications in Europe was that time weak [4]. Whereas in the USA, because of very strong system of pharmacological supervision this medicine wasn't registered [4,6]. The problem of the patients' safety is scaling up. The grave, serious, unfavorable secondary effects (USE) are often quite sufficient even during taking of high-quality medicines. This may be connected with unusual reaction of patient against medicine as well as with an inadequate choosing and irrational taking of medicines.

Currently the problems of unfavorable secondary effects (USE) of medicines are very actual in all over the World. In many countries the special services of control for the medicines safety are established; the new direction of medical science – Pharmacological Audit - is arisen. The World Health Organization (WHO) implements the special Program of the monitoring of medications; the Society of Pharmacological Audit is established also.

Among overwhelming majority of patients the medicines' unfavorable side effects are observed; they are sometimes very hard and irreversible. These facts are connected with the implementation in medical practice the pharmacological preparations with the high biological activity, with the population sensitization to biological and chemical substances, irrational taking of medicines, medical errors, sub-quality, off-grade and adulterated medicines using.

In 2007 the European Regional Committee of the World Health Organization carried out the Forum in relating to the questions of Future deals with only subject, namely - "Administration for the Patients' Safety". It was underline there, that the probability of accidents due to plane-crash may be one of three million (1:3 000000), whereas the risk of accident due to the treating process is one of three hundred (1:300). In the judgment of authors, to be undergo a cure is much more dangerous currently, than to fly by airplanes [8].

The working group of European Committee, researches the quality of medical aid, determined that in 2000 every each tenth patients of European hospitals are

suffered due to unfavorable effects of medical care. It was registered 250 000 patients of unfavorable side effects due to medical aid on the territory of Australia in 2003, where 50 000 of them have lost ability of work and 10 000 patients – were died. The experience has been similar in other countries: in New Zealand, Great Britain and Denmark [3].

In 1997 about 10% of all hospitalized patients in France were the patients with unfavorable aftereffect of treatment. More than 1 300 000 patients had the complications after medications therapy: 33% of them – very serious and 1.4% - lethal [3].

In the United States, the full magnitude and impact of errors in health care was not appreciated until the 1990s, when several reports brought attention to this issue. In 1999, the Institute of Medicine (IOM) of the National Academy of Sciences released a report "To Err is Human: Building a Safer Health System", where were published some data, in according of which from 3500 000 to 8 800 000 patients in the country (USA) are hospitalized due to unfavorable effects of medical care and from 100 000 to 200 000 patients are died every year due to complications connected with medicines taking [2,9].

In July 2004 the "Healthgrades"- a leading health care ratings organization, published the study "Patient Safety in American Hospitals", concluding that there were over one million adverse events associated with Medicare hospitalizations during 2000–2002, resulting in up to 195 000 accidental deaths per year in American hospitals [9].

These statistical data makes the problem of patients' safety as the matter of political and public discussions in all over the World.

The IOM called for a broad national effort to include establishment of a Center for Patients' Safety, expanded reporting of adverse events, development of safety programs in health care organizations, and attention by regulators, health care purchasers, and professional societies.

The USA President Bill Clinton had ordered a government-wide investigation Program to solve this problem. The special Committees to estimate the quality of medical aid for population were established in many countries.

The pharmacotherapy complications are not only the serious medical and social problem; they are also a huge ecological problem. Unfavorable side effects prolong the term of hospitalization of patients, request the additional medications for the aftereffects of illnesses treatment; expenses for hospitalization and for the patients' care are grown relatively.

So in the USA the economical expenses, connected with the medication complications, are more than 70 billions dollars in a year [9].

In Germany the expenses for hospitalization due to medications' aftereffects are achieved to 588 million dollars in a year. In according to Moore investigation, the expenses, connected with the medication complications, - constitute 5.5 – 17 % from the total expenses of Health Care in the developed country [2,8].

The National Health Service of Great Britain has carried out more than 30 investigations of catastrophic consequences of medical aid. In all cases some systemic defaults in the management of medical aid were revealed.

The Electronic Health Record (EHR), previously known as the Electronic medical record (EMR), reduces several types of errors, including those related to prescribed drugs, to emergent and preventive care, and to tests and procedures. Important features of modern EHR include automated drug-drug/drug-food interaction checks and allergy checks, standard drug dosages and patient education information. Also, these systems provide recurring alerts to remind clinicians of intervals for preventive care and to track referrals and test results. Clinical guidelines for disease management have a demonstrated benefit when accessible within the electronic record during the process of treating the patient. Advances in health informatics and widespread adoption of interoperable electronic health records promise access to the patient's records at any health care site. Recent surveys in the United Kingdom have shown physicians' deficiencies in understanding the patient safety features of government approved software [3].

Portable offline emergency medical record devices have been developed to provide access to health records during widespread or extended infrastructure failure, such as in natural disasters or regional conflicts.

Computerized Physician Order Entry (CPOE) is a process of electronic entry of physician instructions for the treatment of patients (particularly hospitalized patients) under his or her care. These orders are communicated over a computer network to the medical staff (nurses, therapists, pharmacists, or other physicians) or to the departments (pharmacy, laboratory or radiology) responsible for fulfilling the order. CPOE decreases delay in order completion, reduces errors related to handwriting or transcription, allows order entry at point-of-care or off-site, provides error-checking for duplicate or incorrect doses or tests, and simplifies inventory and posting of charges. Although manufacturers use the term Computerized Physician Order Entry, a more accurate term would be Computerized Prescribe Order Entry. Physicians are not the only ones to order on CPOE, nurse practitioners and physician assistants order on CPOE as well [3].

In 2002 the World Health Care Assembly has taken the Resolution, which recommends to take into the countries' consideration the problems of the patients' safety and to strengthen the Safer Health System, to increase a New Health System for the 21st Century and Monitoring System.

In October 2004 the World Alliance for Patients Safety was established under the World Health Organization Aegis. Chief Medical Officer of the Department of Health from 1999 (UK), a Public Health physician by training, Professor Sir Liam Donaldson (2002 New Years Honors' List) was selected as a Chair of the World Alliance for Patient Safety. The main directions of the Alliance are the harmless of medical production, accident-free using of them in medical practice, permissible and safety of clinical practice as well [4,7].

Strengthening of requirements to the preclinical and clinical trials of new pharmacological remedies, also the establishment of International and National Control Services for medicaments safety was stipulated by very serious aftereffects of treatment and their medical and economical meanings. So it was arisen a new direction of medical science and practice – Pharmacological Inspectorate/Audit, the main goal of which is the covering the medicaments safety. In according to World Health Organization, the Pharmacological Audit is scientific investigation and all kind of activity, connected with the identification, assessment, understanding and staving off the side effects of medicines and any other treatment problems.

Monitoring for safety of medicines

In according with the Legislation of all countries, the pharmaceutical Companies have to carry out the testing of their medicines for volunteers before, that these medicines became wide accessible. The main goal of pre-marketing clinical testing is the following facts determination:

- Is the medicine effective and how much effective is it?
- Has the medicine the aftereffects?
- How much seriously harmless is the medicine (– if any)? What is the ratio of its own harmless to its own benefit [8]?

Clinical investigation gives sufficient rich information about the medicines efficiency for the definite illness and gives the possibility to imagine the picture of harm effect it may to have.

Some previous (before registration) results can not demonstrate the completed picture for the larger populations of volunteers' group, which are different age, sex, concomitant diseases, ethnics etc. With that not only in populations, but the most cases among doctors is distributed the point of delusion view, concerning permitted in medical practice medicines, which are investigated thoroughly and their safety is completely are demonstrated in the applied medicine's instruction. Some rare side effects may not to be revealed during rather short time [8,9].

Statistical laws give evidence, that for the serious aftereffects revelation (which happened relatively often – one of ten thousand cases), it is necessary to investigate not less than 30 000 patients. Medical preparation may be registered after clinical testing of the few patients. In reality the patients with concomitant diseases, which are needed some different medicines, take in usually a new medical preparation. In this case, age of patients, interaction of different medicines between each other and with food, may significantly change the adaptability of organism against some medicines. Some years are necessary sometimes for side effects evidence. What's why is it necessary to search and learn new medicines during enough long time even after their registration. The more - a doctor is the observant and responsible person, the less time is needed for relatively rare negative influences founding out and timely assuming the measures for their warning - like the corresponding additions to the medicine's application instruction or restrain of medicine use in the medical practice generally. This stage

of medicines monitoring is called as post-marketing observation – Pharmacological Audit/Inspectorate or Pharmacological Supervision [1,9].

Conclusion.

As it staid above, safety of patients is a serious problem of modern medicine; especially this is acute for the New Independent Countries, which have chosen another way of healthcare system. In these countries pharmacological market is full of medicines, which are not in use in those countries, where pharmacological control is on a high level more or less.

Main goal of our research is to develop new politic of pharmacological control in our country.

REFERENCES

1. Астахова А.В., Переверзев А.П., Лепяхин В.К. Анализ назначений лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции (off-label) в Российской Федерации на основе базы данных АИС «Росздравнадзор». Безопасность лекарств и фармаконадзор 2007; 11: 34-40.
2. Грацинская А.Н. Европейская система фармаконадзора. Лекций для практикующих врачей. М.: 2008; I: 46-54.
3. Лехин В.К., Астахова А.В. Безопасность больных - глобальная проблема. Лекций для практикующих врачей. М.: 2008; I: 10-24.
4. Лукьянчук В.Д., Шпулина О.А. Взаимодействие алкоголя и кардиоваскулярных препаратов. Рациональная фармакотерапия. Киев: 2006; 11-16.
5. Переверзев А.П. Проблемы изучения безопасности лекарств в России и за рубежом. О побочных эффектах лекарств. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2008; 29-34.
6. Сообщения интернационального центра ВОЗ по мониторингу за лекарственными средствами. Рациональная фармакотерапия. Киев: 2006; 1: 23-25.
7. Guidance for doctors. Good practice in prescribing medicines. General Medical Council 2008; 9.
8. Lauren Y Cao BS, James S Taylor MD, Allison Vidimos R Ph MD Patient safety in dermatology. Clinical handover and patient safety. Australian council for safety and quality in health care. 2005; 16: 32-38.
9. National Professor Sir Liam Donaldson from National Health Service History. Retrieved 22 March 2009; <http://www.patientsafety.gov/>

SUMMARY

SAFETY OF PATIENTS - ACTUAL PROBLEM OF MODERN MEDICINE (review)

^{1,2}Tsintsadze Neriman, ²Samnidze L., ¹Beridze T., ¹Tsintsadze M., ¹Tsintsadze Nino¹

¹Sh. Rustaveli State University, Faculty of Education and Sciences, Batumi; ²LTD "Batumi Maritime Medical Center - 2010", Georgia

Safety of patients is actual problem of up-to-date medicine. The current successful treatment of various sicknesses is achieved by implementation in clinical practice such medical preparations (medications), which are characterized with the high therapeutic activity, low toxicity and prolonged effects. In spite of evidence of the pharmacotherapeutical advances, the frequency of complications after medication has grown – that is why the safety of patients is the acute actual problem of medicine and ecological state of human population today.

Keywords: side effect, clinical practice, medical error, medication, patients' safety, treatment.

РЕЗЮМЕ

БЕЗОПАСНОСТЬ БОЛЬНЫХ - АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ (обзор)

^{1,2}Цинцадзе Н.Х., ²Самнидзе Л.А., ¹Беридзе Т.М., ¹Цинцадзе М.Р., ¹ Цинцадзе Н.Р.

¹Государственный университет им. Ш. Руставели, факультет образования и науки, Батуми; ²ООО "Батумский медицинский центр моряков - 2010", Грузия

Безопасность больных является актуальной проблемой современной, неуклонно развивающейся

медицины. Успешное лечение больных в настоящее время возможно путем внедрения в клиническую практику медикаментозных средств, имеющих высокую терапевтическую активность, пролонгированное действие и низкую токсичность. Однако, несмотря на проводимые всесторонние и скрупулезные исследования препаратов, частота лекарственных осложнений все ещё остаётся высокой. Исходя из этого, безопасность больных следует признать острой проблемой медицины и экологии.

რეზიუმე

პაციენტთა უსაფრთხოება – თანამედროვე მედიცინის აქტუალური პრობლემაა (მიმოხილვა)

^{1,2}ნერიმან ცინცაძე, ²ლ. სამნიძე, ¹თ. ბერიძე, ¹მ. ცინცაძე, ¹ნინო ცინცაძე

¹შოთა რუსთაველის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, განათლებისა და მეცნიერების ფაკულტეტი, ბათუმი; ²შპს "ბათუმის მეზღვაურთა სამედიცინო ცენტრი – 2010", საქართველო

პაციენტთა უსაფრთხოება თანამედროვე, განუხრელად განვითარებადი მედიცინის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. დღესდღეობით ავადმყოფთა წარმატებული მკურნალობა შესაძლებელი გახდა კლინიკურ პრაქტიკაში ისეთი სამკურნალ-წამლო საშუალებების დანერგვის შედეგად, რომელთაც გააჩნიათ მაღალი თერაპიული აქტივობა, პროლონგირებული მოქმედება და დაბალი ტოქსიურობა. მიუხედავად ფარმაკოთერაპიული პრაქტიკის წინსვლისა, წამლისმიერ გართულებათა სიხშირე (თანამოვლენები) მაინც დიდია. ამდენად, სადღეისოდ პაციენტთა უსაფრთხოება კვლავ რჩება მედიცინის და ეკოლოგიის აქტუალურ პრობლემად.

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА ЧИСТОТЕЛА БОЛЬШОГО (CHELIDONIUM MAJUS L) И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Вачнадзе Н.С., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б.

*Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия;
Республиканский хроматографический центр, Тбилиси, Грузия;
Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

Экспериментальная и клиническая оценка фармакодинамики активных природных соединений, среди которых особую ценность представляют растительные масла, является актуальной задачей биологии и медицины. Активные компоненты растительных масел, в первую очередь нейтральные липиды, принимают особое участие в поддержании роста и развития живого организма [9]. Обладая широким спектром фармакологического эффекта, они успешно используются в виде пищевых добавок. Их биологическое действие разнонаправлено. Физиологическая функция и биологическая активность растительных липидов во многом связана с содержанием и количественным соотношением жирных кислот (ЖК) [10]. Синдром дефицита полиненасыщенных ЖК может развиваться не только в результате нарушения резорбции жиров в кишечнике, но и вследствие неполноценного режима питания [11]. Недостаточное поступление с пищей физиологически необходимых ЖК, в первую очередь эссенциальных, способствует значительным метаболическим сдвигам на клеточном уровне, что особенно характерно для печеночной ткани [8]. В этом аспекте мы сочли перспективным исследование биологической активности липидов масла широко распространенного в Грузии чистотела большого (*Chelidonium majus* L.), физико-химические константы, а также состав и количественное соотношение ЖК нейтральных липидов которого значительно отличается [5,6] от описанных рядом авторов [7] физико-химических характеристик, а также состава и количественного соотношения ЖК нейтральных липидов масла косточек винограда восточных районов Грузии. В настоящее время достаточно подробно исследована динамика изменений содержания ЖК в фосфолипидных и триацилглицеридных фракциях липидов печеночной ткани мышей, получавших в качестве пищевой добавки масло косточек винограда [8]. Оценка действия масла надземной части произрастающего в Грузии чистотела большого в качестве

пищевой добавки на состав и количественное соотношение ЖК в липидных фракциях печеночной ткани мышей практически не проводилась.

Целью исследования является количественное и качественное идентифицирование жирнокислотного состава экстрагированных из надземной части чистотела большого нейтральных липидов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и оценка динамики их действия в качестве пищевой добавки на содержание жирных кислот в фосфолипидной и триацилглицеридной фракциях липидов печеночной ткани мышей.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 40 беспородных мышах весом $50,0 \pm 2,5$ г, подразделенных на 2 группы, по 20 в каждой. Мыши первой группы содержались на стандартном пищевом рационе (контрольная группа); вторая группа мышей питалась идентичным рационом, к которому было добавлено масло чистотела большого в количестве 5,0 г на 1,0 кг рациона. Растения собраны в окрестностях г. Тбилиси в фазе цветения. Экстракция масла из надземной части чистотела большого проведена в Институте фармакохимии согласно методу, описанному в работе Кикалишвили Б.Ю., Вачнадзе Н.С. и соавт. [4]. Животных эвтаназировали на 15 день эксперимента. С целью стандартизации проводимого эксперимента и объективизации полученных данных сначала были уточнены основные физико-химические параметры пищевой добавки. Они соответствовали следующим величинам: $d^{20} - 0,926$ $n^{20} - 1,470$; йодное число $I_2 - 78,0$. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено процентное содержание ЖК, которое соответствовало следующим параметрам: $C_{10:0} - 1,8$; $C_{12:0} - 0,8$; $C_{14:0} - 6,6$; $C_{16:0} - 18,4$; $C_{18:0} - 19,5$; $C_{18:2} - 36,4$; $C_{18:3} - 12,6$; $c_{20:0} - 2,0$ [3]. Идентификация ЖК проведена согласно Положению, разработанному в Департаменте стандартизации, метрологии и

сертификации Национального стандарта Грузии (№ 138; 2000). Все данные статистически обработаны на основе компьютерной программы SPSS [2].

Результаты и их обсуждение. Из приведенных в таблице данных явствует, что в фосфоглицеридной фракции нейтральных липидов печени мышей I группы уровень стеариновой кислоты ($28,2 \pm 1,8$ ppm%) не превышает уровня пальмитиновой кислоты ($25,0 \pm 2,4$). Вариационно-статистический анализ не подтвердил достоверности различия ($p > 0,05$). Среди ненасыщенных жирных кислот в фосфоглицеридной фракции липидов печени мышей I группы существенного различия между уровнями олеиновой ($12,0 \pm 1,0$ ppm%) и арахидоновой ($10,8 \pm 0,9$ ppm%) кислот также не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица. Уровень ЖК в нейтральных липидах печени мышей (ppm%)

ЖК, ppm%	Фосфоглицериды		Триацилглицериды	
	Группы наблюдений			
	I	II	I	II
Пальмитиновая	$25,0 \pm 2,4$	$25,6 \pm 2,0$	$20,2 \pm 1,1$	$20,0 \pm 2,1$
Олеиновая	$12,0 \pm 1,0$	$16,8 \pm 1,2$	$44,1 \pm 3,4$	$42,9 \pm 3,6$
Стеариновая	$28,2 \pm 1,8$	$26,0 \pm 2,2$	$2,8 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,6$
Линолевая	$12,9 \pm 0,9$	$14,0 \pm 1,4$	$26,6 \pm 2,1$	$29,0 \pm 1,9$
Линоленовая	$2,4 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,4$
Арахидоновая	$10,8 \pm 0,9$	$8,9 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$

Заслуживает особого внимания увеличение процентного содержания линолевой ($14,0 \pm 1,4$ ppm%) и линоленовой ($3,6 \pm 0,9$ ppm%) кислот ($p < 0,001$). На 15 день эксперимента в фосфоглицеридной фракции липидов печени мышей уровень процентного содержания арахидоновой кислоты ($8,9 \pm 0,9$ ppm%, $p > 0,05$) не изменился.

В триацилглицеридной фракции печеночной ткани мышей из насыщенных ЖК не изменилось только процентное содержание пальмитиновой кислоты ($20,0 \pm 2,1$ ppm%, $p > 0,05$), содержание же стеариновой кислоты незначительно снизилось ($1,9 \pm 0,6$ ppm%) - $p < 0,01$.

Среди ненасыщенных жирных кислот достоверно увеличился уровень линолевой кислоты ($29,0 \pm 1,9$ ppm%), $p < 0,001$, в то время как процентное содержание линоленовой и арахидоновой кислот практически не изменилось и, соответственно, составляло $1,8 \pm 0,4$ ppm% и $1,1 \pm 0,1$ ppm%; в обоих

В триацилглицеридной фракции липидов печени уровень стеариновой кислоты ($2,8 \pm 0,6$ ppm%) оказался значительно ниже уровня пальмитиновой кислоты ($20,2 \pm 1,1$ ppm%), ($p < 0,001$). В ряду идентифицированных нами ненасыщенных жирных кислот уровень олеиновой кислоты ($44,1 \pm 3,4$ ppm%) оказался особенно высоким и достоверно доминировал над уровнями линолевой ($26,6 \pm 2,1$ ppm%, $p < 0,01$), линоленовой ($2,1 \pm 0,6$ ppm%, $p < 0,001$) и арахидоновой ($1,4 \pm 0,2$ ppm%, $p < 0,001$) кислот. Во II группе наблюдений вышеприведенное соотношение ЖК в фосфоглицеридной и триацилглицеридной фракциях липидов печени мышей изменилось: среди насыщенных ЖК достоверно снизился уровень только стеариновой кислоты ($26,0 \pm 2,2$ ppm%, $p < 0,01$), в то время как уровень пальмитиновой кислоты остался прежним ($25,6 \pm 2,0$ ppm%, $p > 0,05$).

случаях $p > 0,05$. В отличие от фосфоглицеридной фракции, в триацилглицеридной фракции липидов печени мышей уровень олеиновой кислоты достоверно снизился ($42,9 \pm 3,6$ ppm%) - $p < 0,01$.

Полученные данные явились основанием для следующих выводов:

1. Применение 5,0% пищевой добавки масла чистотела большого на 15 день эксперимента вызывает изменение количественного соотношения жирных кислот в фосфоглицеридных и триацилглицеридных фракциях липидов печеночной ткани мышей, причем изменения в фосфоглицеридной фракции более выражены по сравнению с триацилглицеридной фракцией нейтральных липидов.
2. Считаем, что контроль состояния липидного обмена, регуляция оптимального поступления ЖК может иметь существенное значение организации рационального питания и предикции нарушения обмена веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адекенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты. Перспективы применения в медицине и организация их производства. Конференция «Фармация Казахстана», 2009, 1; 125-132.
2. Брейтман А.Я., Голубев А.А. Рекомендации по статистической обработке результатов исследования. Наука: 1996; 146.
3. Зурабашвили З.А., Супозова Е.В. Хроматографический анализ жиров и масел. М.: 2010; 74. Кикалишвили Б.Ю., Вачнадзе Н.С., Вачнадзе В.Ю. Хроматоспектрофотометрическая методика количественного определения хелидонина в траве *Chelidonium majus*. Georgian Chemical Journal 2003; 3 (4): 362-366.
4. Кикалишвили Б.Ю., Вачнадзе В.Ю. Алколоиды *Chelidonium majus L.*, произрастающего в Грузии. Медицинские новости Грузии 2003; 11 (104): 97-100.

5. Кикалишвили Б.Ю., Муджири Г.И., Чхиквадзе Г.И., Вачнадзе В.Ю. Алколоиды *Chelidonium majus L.*, культивируемые в Грузии. Аллергология и иммунология 2004, 5, 3, с. 436-438.
6. Кикалишвили Б., Зурабашвили З., Сулаквелидзе Ц., Малания М., Турабелидзе Д. Жирнокислотный состав травы *Chelidonium majus L.*, произрастающий в Грузии. Аллергология и иммунология 2008; 9(5): 541-543.
7. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобiani И.Б. Жирнокислотный состав масла из косточек винограда и его действие в форме пищевой добавки. Медицинские новости Грузии 2011; 2 (191): 73-77.
8. Статистический обзор «Российский рынок продуктов питания». М.: Мосвнешнеформ: 2007; 12.
9. Султанович Ю.А., Нечаев А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Институт пищевой промышленности. М.: 2008; 68-76.

SUMMARY

FATTY ACID OF CHELIDONIUM MAJUS L. OIL AND ITS BYOLOGIKAL ACTIVE AS A FOOD-ADDITIVE

Kikalishvili B., Zurabashvili D., Wachnadze N., Zurabashvili Z., Giorgobiani I.

*M. Asatiani Research Institute of Psychiatry; Chromatography Center;
I. Kutateladze Institute of Pharmakochemistry, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study is individual identification of fatty acids in oil of *Chelidonium majus L.* and prediction of its effects as a food-additive. By high-effective liquid chromatographic methods, fatty acids were fractionated. Identification of the fatty acids constituents was based on comparison of their retention time. Their relative concentrations are expressed as percentages of the total fatty acid component. The impact of *Chelidonium majus L.* oil as a food-additive

supplement on the contents of fatty acid in liver lipids of mice was determined. Investigations were carried out on 40 imbred mice. The investigation showed that the 5% food-additive of *Chelidonium majus L.* oil fulfil an important role in physiological processes in imbred mice livers.

Keywords: fatty acids in oil of *Chelidonium majus L.*, food-additive, fatty acid in liver lipids of mice.

РЕЗЮМЕ

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МАСЛА ЧИСТОТЕЛА БОЛЬШОГО (CHELIDONIUM MAJUS L) И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ФОРМЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Вачнадзе Н.С., Зурабашвили З.А., Гиоргобiani И.Б.

*Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия;
Республиканский хроматографический центр, Тбилиси, Грузия;
Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия*

В работе идентифицированы жирные кислоты масла, произрастающего в Грузии чистотела

большого (*Chelidonium majus L*) и показан характер его действия в качестве пищевой добавки на

структуру печеночной ткани мышей. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии жирные кислоты фракционированы, и время удерживания каждой кислоты идентифицировано путем сравнения с таковым стандартных образцов. Биологическая активность 5% пищевой добавки масла изучена на 40 беспородных мышях. Определено действие пищевой добавки на содержание жирных кислот в фосфолипидных и триацилглицеридных фракциях липидов печеночной ткани мышей. Эвтаназия осуществлена на 15 день эксперимента.

Полученные данные явились основанием для следующих выводов:

1. Применение 5,0% пищевой добавки масла чистотела большого на 15 день эксперимента вызывает изменение количественного соотношения жирных кислот в фосфолипидных и триацилглицеридных фракциях липидов печеночной ткани мышей, причем изменения в фосфолипидной фракции более выражены по сравнению с триацилглицеридной фракцией нейтральных липидов.

2. Контроль состояния липидного обмена, регуляция оптимального поступления ЖК может иметь большое значение в аспекте организации рационального питания и предикции нарушения обмена веществ.

რეზიუმე

CHELIDONIUM MAJUS L. ზეთის ცხიმოვანი მჟავების შემადგენლობა და მისი ბიოლოგიური აქტივობა საკვები დანამატის ფორმით

ბ. კიკალიშვილი, დ. ზურაბაშვილი, ნ. ვაჩხაძე, ზ. ზურაბაშვილი, ი. გიორგობიანი

მ. ასათიანის სახ. ფსიქიატრიის ინსტიტუტი;
რესპუბლიკური ქრომატოგრაფიული ცენტრი;

ი. ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტე, თბილისი, საქართველო

იდენტიფიცირებულია საქართველოში გავრცელებული *Chelidonium majus* L. ზეთის ცხიმოვანი მჟავები და ნაჩვენებია მისი მოქმედების თავისებურება საკვები დანამატის სახით თავგების ღვიძლის ქსოვილის სტრუქტურაზე. მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით ჩატარდა ზეთის ცხიმოვანი მჟავების ფრაქციონირება და თითოეული მჟავის შეკავების დროის განსაზღვრა. ბიოლოგიური აქტივობა შესწავლილია 40 უჯრო თაგვზე. განისაზღვრა საკვები დანამატის მოქმედება ცხიმოვანი

მჟავების შემადგენლობაზე თავგების ღვიძლის ქსოვილის ლიპიდების ფოსფო-გლიცერიდულ და ტრიაცილგლიცერიდულ ფრაქციებში.

დადგინდა, რომ ლიპიდური ცვლის მდგომარეობის კონტროლს და ცხიმოვანი მჟავების ოპტიმალური მიწოდების რეგულაციას დიდი მნიშვნელობა აქვს როგორც რაციონალური კვების ორგანიზების, ასევე ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის თავიდან აცილების თვალსაზრისით.

CHANGES OF LOCOMOTOR, EXPLORATORY AND EMOTIONAL BEHAVIOR IN ANIMAL MODEL OF DEPRESSION INDUCED BY DEFICIENCY OF BRAIN MONOAMINE CONTENT

Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Butskhrikidze M., Tsomaia V., Nachkebia N.

Lab. of Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Life Science Research Centre, Tbilisi, Georgia

In attempts of searching for causal link between depression and sleep disorders, various animal models were developed. It was found that if active sleep in postnatal species that resembles paradoxical sleep (PS) of adults is suppressed by means of anti-depressants, it subsequently causes depressive-like disturbances in adults [12,16]. Animal model of this type have been developed on the bases of monoaminergic theory of depression according to which human depression is characterized by deficiency of brain monoamines content. Therefore it was believed that procedures leading to significant deficit of monoamines content in the brain must develop the depressive-like state in animals. At the beginning the depressive-like behaviors were studied on this type of animal model [6,13] but the character of changes of open field behavior was not studied extensively and obtained results are controversial. Both, enhancement [2,5,10,15] and invariability [4] of locomotor activity has been obtained. Therefore additional investigation of this question is topical that is motivated also by other reasons because open field test is designated for the measuring not only locomotor but exploratory and emotional behaviors too. These variables are especially significant for animal models [3,10,13] because it is known that depressive patients are characterized by significant loss of interests. Therefore we think that occurrence of “refractory loss of interest”, which can be indicated by suppression of exploratory behavior, is one of necessary condition for animals to be considered as the model of depression.

Hence, present study was aimed at the investigation in open field of locomotor, exploratory and emotional behavior in animal models of depression with probable deficiency of brain monoamine/serotonin content.

Material and methods. Experiments were performed on white inbred rats (n=10 in each group). Animal model of depression was developed by subcutaneous injection of Clomipramine and/or

Melipramine (15 mg/kg) in rat pups. Animals were subdivided into following groups: I) control non-depressive rats selected by Porsolt’s forced swim test; II) rat pups receiving subcutaneous injection of Clomipramine starting at postnatal day 7 (P7); III) rat pups receiving subcutaneous injection of Clomipramine starting at postnatal day 14 (P14); IV) rat pups receiving subcutaneous injection of Melipramine starting at P7; V) rat pups receiving subcutaneous injection of Melipramine starting at P14. Subcutaneous injection of drugs was continued daily during two weeks. After discontinuation of drug injection rat pups were maintained in their home cages under the condition of special care. Studies of open field behavior were started in adult age rats i.e. 8-12 weeks after the end of treatment. Control animals were the same age old as mature animal models of depression.

Behavioral changes were studied in open field represented a round arena, with 94 cm in diameter, from which escape was prevented by surrounding opaque walls (37 cm in height). The floor of open field was divided on 44 squares (11X11 cm). Open field activity was measured under conditions of bright illumination from above the centre. Rats were placed close to the walls of the apparatus without any prior habituation and the following behavioral items were registered and analyzed for a period of 10 min: (1) horizontal locomotion (number of crossings of the squares); (2) frequency of rearing and rising of a head (vertical activity); (3) time of being within the center area of the open field; (4) the number of entries into the center area of open field; (5) grooming; (6) number of defecation and urination. Testing was carried out in a temperature, noise and light controlled room.

Statistical processing of obtained results was made by Student’s t-test by computer system “Farm”.

Results and their discussion. Exposing of mature age modeled rats to the open field test procedure revealed

clear-cut changes of most behavioral items registered during 10 min period of observation. Statistical treatment of obtained results had shown that horizontal locomotor activity was significantly increased in all groups of animal models of depression (Fig.1, and Fig.3). In animals with neonatal Clomipramine administration the number of crossed squares was raised in comparison of control group ($p<0.01$). There were only small statistically insignificant quantitative differences between II and III groups of modeled rats which have been exposed to Clomipramine at P7 and P14 respectively (Fig.1).

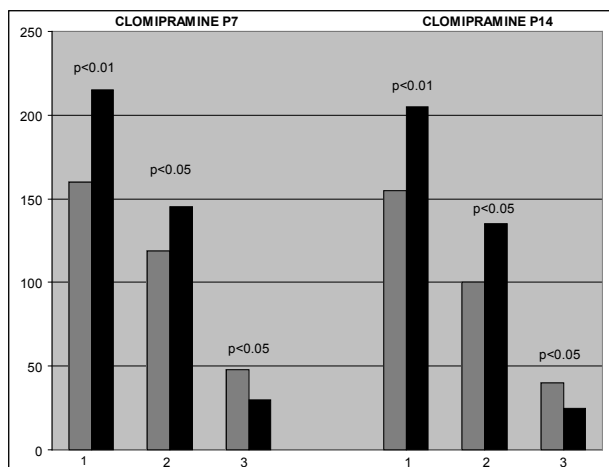


Fig. 1. Changes of open field behavior in animal models of depression with Clomipramine exposed at different postnatal periods

On the abscissa: 1 – number of crossed squares; 2 – number of head raising; 3 – number of vertical standing. On the ordinate – quantity of each measure, the first three designations – data obtained in rats with Clomipramine administration at P7, the second three designations – data obtained in rats with Clomipramine administration at P14. Spotted bars – data obtained in control non-depressive rats, dark bars – data obtained in animal models of depression

Items indicating to the modifications of vertical behavior of modeled animals were changed equally in groups II and III, but there appeared significant difference between ratings of vertical behavior. Namely, number of rising of a head was increased significantly while number of vertical standings was sharply decreased (Fig. 1; $p<0.05$).

Grooming behavior that indicates to the attempt of animals bring themselves in more comfortable state was in the range of control non-depressive

rats (Fig.2, 2). Frequency of center entrance and the time of staying in the center of open field were increased (Fig.2, 1; $p<0.05$). Statistically significant increase was found in the frequency of defecation, while the rate of urination was in the value of data of control non-depressive rats (Fig.2). There was no significant difference between II and III groups in the frequency of center entrance, defecation and urination rate.

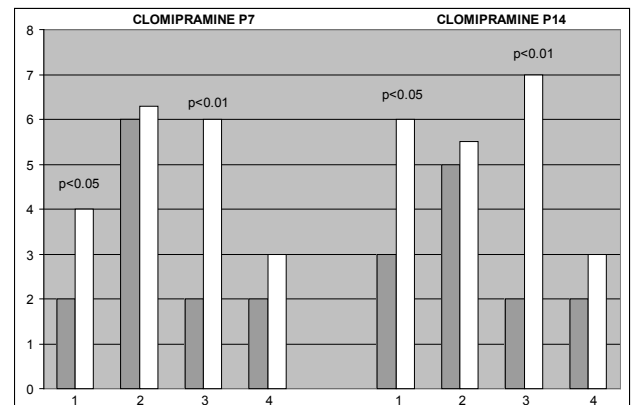


Fig. 2. Changes of open field behavior in animal models of depression with Clomipramine exposed at different postnatal periods

On the abscissa: 1 – frequency of center entrance; 2 – number of grooming; 3 – number defecation; 4 – number of urination. On the ordinate – quantity of each measure, the first four designations – data obtained in rats with Clomipramine administration at P7, the second four designations – data obtained in rats with Clomipramine administration at P14. Spotted bars – data obtained in control non-depressive rats, white bars – data obtained in animal models of depression

Thus, in animal models of depression developed with early neonatal exposure of Clomipramine changes in open field behavior were not different in P7 and P14 groups. Statistical treatment of results obtained in animals of groups IV and V exposed postnatally to Melipramine revealed that this procedure leads to the changes of open field behavior alike to the effects of Clomipramine postnatal administration. This was certified by measures of horizontal (Fig. 3.1), as well as vertical (Fig. 3.2; 3.3) locomotor activity and exploratory and emotional behavior (Fig. 4). Horizontal locomotor activity – number of crossed squares, was increased equally as in animals of groups II and III. Rising of a head was increased significantly while vertical standings was sharply decreased (Fig.3; $p<0.05$).

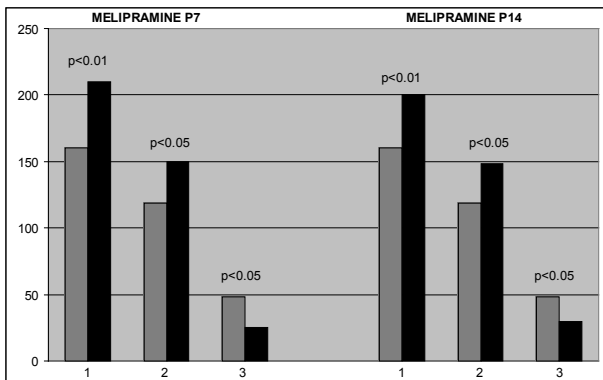


Fig. 3. Changes of open field behavior in animal models of depression with Melipramine exposed at different postnatal periods

On the abscissa: 1 – number of crossed squares; 2 – number of head raising; 3 – number of vertical standing. On the ordinate – quantity of each measure, the first three designations – data obtained in rats with Melipramine administration at P7, the second three designations – data obtained in rats with Melipramine administration at P14. Spotted bars – data obtained in control non-depressive rats, dark bars – data obtained in animal models of depression

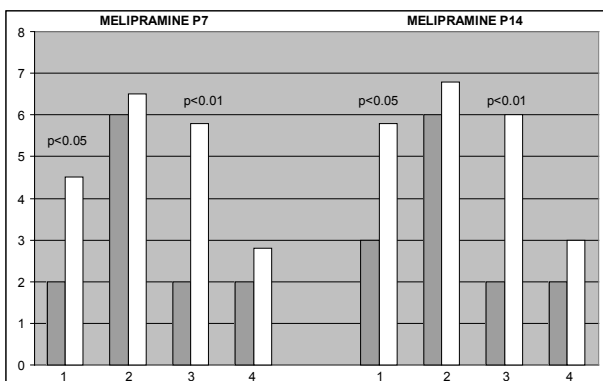


Fig. 4. Changes of open field behavior in animal models of depression with Melipramine exposed at different postnatal periods

On the abscissa: 1 – frequency of center entrance; 2 – number of grooming; 3 – number defecation; 4 – number of urination. On the ordinate – quantity of each measure, the first four designations – data obtained in rats with Melipramine administration at P7, the second four designations – data obtained in rats with Melipramine administration at P14. Spotted bars – data obtained in control non-depressive rats, white bars – data obtained in animal models of depression

Emotional behavior expressed in the incidence of grooming was in the range of groups II and III and in control non-depressive rats. Frequency of center

entrance and the time of staying in the center of open field were increased significantly under the influence of Melipramine postnatal exposure too (Fig. 4; $p < 0.05$). Frequency of defecation was increased (Fig. 4.1; $p < 0.01$), while the rate of urination equaled to data obtained in II and III groups. There was no significant difference between groups IV and V in the frequency of center entrance, defecation and urination rate.

Thus, open field behavior was changed equally by early postnatal exposure to Melipramine starting at both P7 and P14 days. These periods of postnatal development appeared equally sensitive to early Melipramine treatment also.

In sum, it was shown in the present study that: 1. Two-week period of postnatal development starting at the P7 and/or P14 are equally sensitive to early antidepressant treatment; 2. Modeled animals exhibit significant increase of horizontal locomotor activity; 3. Number of rising of a head was increased significantly, while number of vertical standings was sharply decreased; 4. Frequency of defecation was increased, while the rate of urination remained unchanged; 5. Frequency of center entrance and the time of staying in the center of open field were increased significantly.

Occurrence of behavioral disturbances was studied at mature age rats exposed postnatally to antidepressant drugs. Early antidepressant treatments have been shown to cause long-lasting reduction in the concentrations of monoamines in the forebrain. It is already well known fact that PS permissive mechanisms are intimately related to the brain serotonergic and noradrenergic system, and the main patterns of PS are established during the second and third postnatal week in the rats [9]. It was shown that this period of neonatal development coincides with the maturation of the monoaminergic system and synaptogenesis [8,9]. Moreover, serotonin exerts trophic activity in the brain, contributing thereby axonal development and connectivity to their synaptic targets and to permit early neurotransmission. Consequently, it has been hypothesized that long-lasting administration of antidepressant drugs during postnatal life may disrupt the maturation of serotonergic transmitter system in the rat brain and this may contribute for behavioral changes in the adult age [16].

Results obtained in present study directly indicate that two-week period of postnatal development starting at the P7 and/or P14 appeared equally sensitive to early antidepressant treatment – these procedures led to the similar behavioral disturbances in adult age.

Mentioned above, in present work, behavioral changes of modeled rats was studied by open field test designed for the measuring of behavioral responses such as locomotor activity, exploratory and emotional behaviors. Open field is also used as a measure of anxiety and fear. Rats naturally have a tendency to avoid brightly illuminated, novel, open spaces, so the open field environment acts also as an anxiogenic stimulus. It is naturally that stressful situation produce inhibition of exploratory behavior at first, but in healthy rats open field arena after short period of staying in it becomes not extremely stressful. There appear competition between exploratory motivation and fear and finally rats start exploration of novel space that is animals are aware in real perception of the level of stressfulness. Therefore, it was very interesting for us to know, what is the degree of perception of novelty and/or stressfulness of open field situation by modeled animals? Can depressive animal percept really the level of stressfulness of novel surroundings? Is it the increase of locomotion an indicator of disturbances in assessment of fearfulness of open field arena?

Depressive-like changes in open field have been studied at the moment when this type of animal model of depression was developed for the first time and many authors have found that neonatal Clomipramine administration increase locomotor activity in the peripheral arena, interpreted as an index of increased fearfulness and motor restlessness to the specific open exposed environment [2,6,10]. This has also been shown after neonatal treatment with another tricyclic antidepressant, Desipramine. However other authors demonstrated that neonatal administration of the selective serotonin reuptake inhibitor Lu 10–134-C increased forced swimming-induced immobility in adult rats, but revealed no changes of locomotor behavior of LU treated rats [4]. Our results in connection with the changes of locomotor activity appeared in agreement with previously obtained ones [2,6,11,16] – significant increase of the number of crossed squares appeared the characteristic feature for modeled animals in our case too. The lack of an effect reported in the work of Hansen and co-authors [4] cannot be explained by differential test principles because most previous studies reporting increase of locomotor activity, and we

among them, used similar procedures. Authors of this work have tentatively suggested that the lack of an effect of LU in the open field may reflect the differences of the pharmacological profile of postnatally injected drugs. In fact, Clomipramine and Desipramine are tricyclic antidepressants which preferentially, but not exclusively, inhibit serotonin reuptake with relative affinity for a range of adrenergic and dopaminergic receptors [7] and for this reason authors are thinking that effects on central noradrenergic and/or serotonergic neurotransmission may be responsible for the observed effects in the neonatal Clomipramine paradigm. We also used in our experiments another tricyclic antidepressant Melipramine exerting their effects by inhibiting reuptake of nor-adrenaline and serotonin into presynaptic terminals. So, it can be assumed that the same mechanism does work during and after postnatal use of Melipramine. But, Melipramine is stronger serotonin reuptake inhibitor which make it more akin to the SSRI class of antidepressants than its metabolite Desipramine, which has almost purely noradrenergic effects.

The proposition was supposed that the serotonin component of Clomipramine action may, at least in part, account for the observed effects [1,14]. This is supported by findings of an attenuated serotonergic electric activity in the rat serotonergic dorsal raphe nucleus and increased metabolism of brainstem serotonin after chronic neonatal Clomipramine administration.

It looks like that main difference between antidepressants used until today in rat pups postnatally is included in the level of selectivity to serotonin reuptake. Drugs which are serotonin-nor-adrenaline reuptake inhibitors with moderate preferential serotonergic action enhance locomotor activity in adult age, while LU that exhibit much more selective *in vitro* serotonin reuptake profile than those of tricyclic antidepressants Clomipramine and Imipramine (Melipramine) have not any effects on locomotor activity. Therefore, if LU administered in early postnatal period produced results similar with early Clomipramine exposure, it would provide support for the hypothesis of serotonergic involvement in the postnatal paradigm, but indeed it appeared not so. Because of this we believe it is reasonable to suggest that main mechanism for postnatally exposed antidepressants effects on locomotor activity in open field can be their influence on noradrenergic system – excess of nor-adrenaline in early postnatal period and probable deficiency in adult age.

On the other hand it is difficult to understand how brain monoamines deficiency can lead to the development of active waking with intensive locomotor activity because brain monoaminergic neurons – noradrenergic, serotonergic and others – are the main parts of complex neurochemical microclimate necessary for normal active wakefulness. These neuronal populations are maximally activated during active wakefulness and therefore deficiency in their functioning must lead to the depressive wakefulness instead raised locomotor activity. This is indirectly indicated by enhancement of locomotor and emotional behaviors in cats under the influence of elevated brain monoamines level [11,12]. The answer to this intriguing question can be obtained by additional investigation of brain monoamine content in this type of animal models of depression.

In modeled animals we investigated also exploratory and emotional behavior especially interesting and important aspects of open field behavior for the screening of the possibility of development in rats exposed in early postnatal period to the antidepressant action of changes resembling to depressiveness state. It was shown in our experiments that number of rising of a head was increased significantly while number of vertical standings (rearing) was sharply decreased. Similar result was obtained by other authors too [3]. Grooming behavior that indicates to the attempt of animals bring themselves in more comfortable state was in the range of control non-depressive rats. Statistically significant increase was found in the frequency of defecation. Frequency of center entrance and the time of staying in the center of open field were increased significantly indicating that animal models of depression can not percept really the level of stressfulness of novel surroundings and they still retain significant level of exploratory behavior. In sum, these findings indicate that neonatal exposure of rat pups to Clomipramine and/or Melipramine does not induce behavioral ‘despair’ or ‘refractory loss of interest’ at mature age.

Acknowledgement. Supported by Science and Technology Center in Ukraine and Shota Rustaveli National Science Foundation, Grants #545 and 465.

REFERENCES

1. Dulawa, S.C. and Hen, R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005; 29: 771–783.

2. Goodman I. J., Beeler L., Azzaro A. J.: Development of episodic stress reactions in adult rats treated neonatally with an antidepressant. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993; 19: 664.16.
3. Fujimoto T., Kubob K., Aoua S. Prenatal exposure to Bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Research* 2006; 1 (12): 49-55.
4. Hansen H.H., Sa´nchez C., Meier E. Neonatal Administration of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Lu 10–134-C Increases Forced Swimming-Induced Immobility in Adult Rats: A Putative Animal Model of Depression? *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; 283 (3): 1333–1341.
5. Hendriksen H., Prins J., Olivier B., Oosting R.S. Environmental Enrichment Induces Behavioral Recovery and Enhanced Hippocampal Cell Proliferation in an Antidepressant-Resistant Animal Model for PTSD. *PLoS ONE* 2010; 5 (8): 11943.
6. Hua-Cheng YAN, Xiong CAO, Manas Das, Xin-Hong ZHU, Tian-Ming GAO. 2010. “Behavioral animal models of depression”. *Neurosci Bull* 2010; 26 (4): 327-337.
7. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994; (9): 19-26.
8. Igvy-May N., Tamir H., Gershon M.D. Synaptic properties of serotonergic growth cones in developing rat brain. *J. Neurosci* 1994; 14: 1101-1029.
9. Jacobs B.L., Azmitia E.C. Structure and function of the brain serotonergic system. *Physiol. Rev.* 1992; 72: 165-229.
10. Mirmiran M, van de Poll N.E., Corner M.A., van Oyen H.G., Bour H.L. Suppression of active sleep by chronic treatment with Chlorimipramine during early postnatal development: effects upon adult sleep and behavior in the rat. *Brain Res.* 1981; 204: 129-46.
11. Nachkebia N., Oniani T., Nachkebia A., Chkhartishvili E., Babilodze M., Eliazishvili M., Emukhvari N., Mchedlidze O., Dzadzamia Sh. Influence of Amitriptyline on sleep-wakefulness cycle of cats. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A* 2005; 31 (5): 701-709.
12. Nachkebia N.G., Mgaloblishvili-Nemsadze M.M., Oniani N.T., Chijavadze E.O., Maisuradze L.M., Nachkebia A.I., Chkhartishvili E.V., Babilodze M.R., Oniani T.N. Influence of elevated level of monoaminergic neuromodulators’ on sleep-wakefulness cycle of cats and correction of undesirable changes by increasing of circulating blood glucose level. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. A* 2006; 32 (3): 565-575.
13. Vollmayr B., Mahlstedt M.M., Henn F.A. Neurogenesis and depression: what animal models tell us about the link, *Eur Arch. Psychiatry Clin Neurosci.* 2007; 257: 300-303.

14. Vogel G., Neill, D., Hagler, MD., Kors, D. A new animal model of endogenous depression: A summary of present findings. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1990; 14: 85–91.

15. Wang W., Qi W.-J., Xu Y., Wang J.-Y., Luo F. The differential effects of depression on evoked and spontaneous pain behaviors in olfactory bulbectomized rats. *Neurosci Lett.* 2010; 472 (2): 143-147.

SUMMARY

CHANGES OF LOCOMOTOR, EXPLORATORY AND EMOTIONAL BEHAVIOR IN ANIMAL MODEL OF DEPRESSION INDUCED BY DEFICIENCY OF BRAIN MONOAMINE CONTENT

Mchedlidze O., Dzadzamia Sh., Butskhrikidze M., Tsomaia V., Nachkebia N.

Lab. of Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle, Life Science Research Centre, Tbilisi, Georgia

The character of changes of open field behavior was not studied extensively in animal model of depression with deficiency of brain monoamine/serotonin content and obtained results are controversial. Both, enhancement and invariability of locomotor activity has been obtained. Additional investigation of this question is motivated also by insufficient study of exploratory and emotional behaviors in animal model of depression of this type.

Animal model of depression was developed by chronic administration of Clomipramine and/or Melipramine in rat pups from postnatal day 7 (P7) and/or 14 (P14) to P21 and/or P28, respectively. Studies of open field behavior were started in adult age rats i.e. 8-12 weeks after the end of treatment. Control animals were the same age old.

Two-week period of postnatal development starting at the P7 and/or P14 appeared equally sensitive to early antidepressant treatment. Modeled animals exhibited significant increase of horizontal locomotor activity. Frequency of center entrance and the time of staying in the center of open field were increased significantly indicating that animal models of depression can not percept really the level of stressfulness of novel surroundings. All of these changes indicate also to the significant level of exploratory behavior in modeled animals.

Postnatal exposure of rat pups to Clomipramine or Melipramine produces significant increase of locomotor activity but does not induce behavioral 'despair' or "refractory loss of interest" at mature age.

Keywords: antidepressants, animal model of depression, open field behavior.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЕ ЛОКОМОТОРНОГО, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ ДЕПРЕССИИ, ВЫЗВАННОЕ ДЕФИЦИТОМ СОДЕРЖАНИЯ МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Мчедлидзе О.М., Дзадзамия Ш.Ш., Буцхрикидзе М.П., Цомаия В.М., Начкебия Н.Г.

Центр науки о жизни, лаборатория нейробиологии цикла бодрствование-сон, Тбилиси, Грузия

Целью настоящей работы является исследование поведенческих изменений в открытом поле на животной модели (крысы) депрессии, вызванной дефицитом содержания моноаминов/серотонина в головном мозге. Изучались локомоторное, исследовательское и эмоциональное поведение. Депрессия вызывалась хроническим введением кломипрамина (Clomipramine) и/или мелипрамина (Melipramine) - 15 мг/кг крысам в постнатальном периоде от 7 дней - П7 и/или 14 - П14 до П21 и/или П28 дней, соответственно. Изучение поведения в открытом поле началось спустя 8-12 недель после прекращения введения антидепрессантов. Крысы двухнедельного периода постнатального развития (от П7 и/или П14) в равной степени реагировали на раннее введение антидепрессантов. Животные модели демонстрировали существенное повышение горизонтальной локомоторной активности. У них увеличивалась частота вхождения в центр и время нахождения в нем, что указывает на неспособность животной модели адекватно оценивать уровень стрессогенности новой среды. Эти изменения указывают также на существенное увеличение уровня исследовательского поведения на исследуемой животной модели.

Таким образом, постнатальное введение крысам кломипрамина или мелипрамина в зрелом возрасте существенно повышает локомоторную активность, однако не вызывает чувства безнадежности, отчаяния, или «рефракторной потери интереса».

რეზიუმე

ლოკომოტორული, კვლევითი და ემოციური ქცევის ცვლილებები
დეპრესიის ცხოველურ მოდელში, გამოწვეული
თავის ტვინში მონოამინების შემცველობის დეფიციტით

ო. მჭედლიძე, შ. ძაძაძია, მ. ბუცხრიკიძე, ვ. ცომაია, ნ. ნაჭყებია

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრი, ძილ-ღვიძილის ციკლის
ნეირობიოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

დეპრესიის ცხოველური მოდელების ქცევითი ცვლილებები ღია ველში არ არის საკმარისად შესწავლილი, ხოლო არსებული მონაცემები ურთიერთ საწინააღმდეგოა – ნაჩვენებია ლოკომოტორული ქცევის როგორც გაზრდა, ისე უცვლელობა. ამ ტიპის ცხოველურ მოდელებში საჭირო ყურადღება არ ექცეოდა მეტად მნიშვნელოვანი პარამეტრების - კვლევითი და ემოციური ქცევის ცვლილებების შეფასებას.

დეპრესიის ცხოველური მოდელის გამოყვანა ხდებოდა ვირთაგვების ღლაპებში კლომიპრამინის და/ან მელიპრამინის (15 მგ/კგ) ქრონიკული შეყვანით, პოსტნატალური მეშვიდე (37) და/ან 314 დღიდან, შესაბამისად, 321 და/ან 328 დღემდე. ქცევის შესწავლა ღია ველში იწვებოდა ანტიდეპრესანტების შეყვანის შეწყვეტიდან 8-12 კვირის შემდეგ.

პოსტნატალური განვითარების ორკვირიანი პერიოდები, ათვლილი 37 და 314 დღიდან, თანაბარმგრძობიარე აღმოჩნდა ანტიდეპრესანტების პოსტნატალური გამოყენების მიმართ. დეპრესიის ცხოველურ მოდელებში გაიზარდა ლოკომოტორული აქტივობა, ღია ველის ცენტრში შესვლის სისშირე და იქ ყოფნის დრო, დაირღვა ახალი გარემოს სტრესოგენურობის რეალური აღქმის უნარი, შენარჩუნდა კვლევითი ქცევის მნიშვნელოვანი დონე.

კლომიპრამინის და/ან მელიპრამინის პოსტნატალური შეყვანა ვირთაგვების ღლაპებში იწვევს ლოკომოტორული აქტივობის მნიშვნელოვან გაზრდას, მაგრამ არ იწვევს ქცევით “უუნარობას” ან “ინტერესის რეფრაქტორულ დაკარგვას” ზრდასრულ ასაკში.

* * *