

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 4 (265) Апрель 2017

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (265) 2017

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Оврах Т.Г., Серик С.А., Кочубей О.А. ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА НА ОСТАТОЧНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИЕМЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	7
Скрипко В.Д., Коваленко А.Л., Заплутанов В.А., Харитонов Т.В., Михалойко И.Я. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦИТОФЛАВИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	14
Kvaratskhelia T., Kvaratskhelia E., Kankava K., Abzianidze E. MTHFR GENE C677T POLYMORPHISM AND LEVELS OF DNA METHYLTRANSFERASES IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM.....	19
Ерзикян Г.Г., Култанов Б.Ж., Шакеев К.Т., Татина Е.С. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГИСТОНОПОДОБНЫХ БЕЛКОВ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ	24
Церцвадзе Т.Н., Шарвадзе Л.Г., Метревели Д.М., Руадзе Е.А. ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С В ГРУЗИИ.....	30
Wollina U., Abdel Naser M.B., Kruglikov I. DERMAL ADIPOSE TISSUE IN HAIR FOLLICLE CYCLING: POSSIBLE APPLICATIONS IN ALOPECIA?.....	41
Швед Н.И., Цуглевич Л.В., Киричок И.Б., Левицкая Л.В., Бойко Т.В., Кицак Я.М. ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.....	46
Синельник В.П., Опарин А.А. ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ КОМОРБИДНОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ	54
Грищенко О.В., Васильева И.А., Гришук К.А. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ МЕНОПАУЗЫ	59
Мустафаев И.А., Аллахвердиева Л.И., Богданова А.В. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ БРОНХИОЛИТЕ У ДЕТЕЙ.....	66
Machablishvili A., Tsereteli D., Zakhshvili Kh., Karseladze I., Imnadze P. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF INFLUENZA A/H1N1PDM AND B AMONG HOSPITALIZED CHILDREN, GEORGIA, SEASON 2010-2011	71

Мелия Х.О., Кокаия Н.Ж., Манджгаладзе М.Р., Келбакиани-Квинихидзе Т.Ш., Сулаберидзе Г.Д. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИДАТИДОЗНОГО ЭХИНОКОККОЗА У ДЕТЕЙ.....	79
Gunia D., Ingorokva G., Ekvimishvili E., Basiladze G. SPECIFICATIONS OF INTRACRANIAL SACCCULAR ANEURYSMS, TREATED BY ENDOVASCULAR APPROACH USING DETACHABLE COILS.....	83
Дваладзе Н.А. РАДИКАЛЬНАЯ РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ТОРАКОПЛАСТИКА - НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДИ.....	89
Vadachkoria D., Vadachkoria O. CLINICAL PROTOCOLS: PREPARATION, IMPRESSION AND BONDING OF ALL-CERAMIC GLASS-BASED DISILICATE LITHIUM CROWNS: REVIEW AND CASE REPORT.....	94
Gorgiladze T., Nozadze I., Abzianidze E., Tsagareli M. NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS' S ANTINOCICEPTION MEDIATED BY THE OPIOID MECHANISM IN THE NUCLEUS RAPHE MAGNUS.....	99
Шульгау З.Т., Сергазы Ш.Д., Криворучко Т.Н., Сагиндыкова Б.А., Гуляев А.Е. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ РНК-ПРЕПАРАТА RN-13 НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	104
Чичоян Н.Б. РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНЫХ СЫРЬЕВЫХ РЕСУРСОВ АБРИКОСОВОЙ КАМЕДИ (GUMMI ARMENIACAЕ), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ.....	109
Vepkhvadze N., Kiladze N., Khorbaladze M., Kochoradze T., Kugoti I. IMPACT OF SULPHUR DIOXIDE ON THE RESPIRATORY SYSTEM OF TBILISI POPULATION.....	114
Джохадзе Т.А., Гаиозишвили М.Н., Буадзе Т.Ж., Сигуа Т.П., Намчелвадзе Э.Н., Лежава Т.А. ОЦЕНКА ГЕНОМНЫХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ДУКТАЛЬНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ.....	120
Grintsova N., Glushchenko N., Dunaeva M. COMPLEX HEAVY METAL SALTS' EFFECT ON GANGLION NUCLEI NEURONS MORPHOLOGICAL FUNCTIONS IN ADULT MALE RATS' CEREBELLAR CORTEX.....	125
Kentchadze V., Okribelashvili N., Naneishvili G. HISTORY OF PSYCHIATRY IN GEORGIA: HIDDEN PAGES (DEDICATED TO OUR TEACHERS).....	130

НАУКА

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА НА ОСТАТОЧНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИЕМЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

¹Оврах Т.Г., ¹Серик С.А., ²Кочубей О.А.

¹ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца; ²Харьковский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренней медицины №1 и основ биоэтики и биобезопасности, Украина

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее неблагоприятных исходов [22]. Даже при приеме антитромбоцитарных препаратов, риск возникновения повторных атеротромботических событий у пациентов с ИБС и СД намного выше, чем у больных без СД, особенно на протяжении 1 года после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) [6,8].

В результатах ряда исследований [1-2,21] показано, что у больных ИБС и СД при приеме двойной анти-тромбоцитарной терапии (ДАТТ) (ацетилсалициловая кислота - АСК и клопидогрель) наблюдается высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) в ответ на клопидогрель (ОРТ-К). Клопидогрель является пролекарством, для реализации антиагрегационного действия которого необходима двухэтапная биоактивация в печени с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A4 и др.) [4,7,10,17]. Поэтому, в качестве одной из возможных причин высокой ОРТ-К рассматривается его взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома P450, вследствие чего могут замедлять синтез активного метаболита клопидогреля [3,11-13]. Одними из таких препаратов являются статины. В некоторых исследованиях [5,12] установлено, что сопутствующий прием статинов, которые метаболизируются CYP3A4 (аторвастатин, симвастатин и ловастатин), приводит к уменьшению антиагрегационного действия клопидогреля и увеличению риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, статины, метаболизирующиеся CYP2C9 и CYP2C19 (розувастатин, флувастатин), не оказывают негативного влияния на эффективность клопидогреля [14,15]. Имеются данные, что у пациентов, принимающих аторвастатин и розувастатин в течение 30 дней, отсутствуют отличия в ОРТ-К при приеме ДАТТ, а сочетание аторвастатина, симвастатина, ловастатина с клопидогрелем не влияет на риск возникновения повторного инфаркта миокарда, инсульта и смертность [9,16,18,23,27].

Считается, что у пациентов с ИБС и СД наличие высокой ОРТ-К имеет более неблагоприятное прогностическое значение, чем у больных без СД [19], однако потенциальное влияние статинов на агрегационную активность тромбоцитов при приеме ДАТТ у этой группы больных не изучалось.

Целью исследования явилось сравнение остаточной реактивности тромбоцитов в ответ на клопидогрель в составе двойной анти-тромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа после острого коронарного синдрома в течение 12 месяцев при приеме аторвастатина и розувастатина.

Материал и методы. В исследование включено 59 больных ИБС и СД 2 типа, которые за 46 недель до включения в исследование перенесли ОКС (нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда) и получали ДАТТ (АСК 75-100 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут), розувастатин 20-40 мг - I группа (n=30) или аторвастатин 40-80 мг - II группа (n=29).

Спустя 6 месяцев после ОКС пациенты каждой из групп были рандомизированно распределены на подгруппы «а» и «б» в соотношении 2:3 (рис. 1). Пациенты подгрупп «а» продолжали прием первоначально назначенного статина, пациенты подгрупп «б» переведены на прием другого статина в эквивалентных дозах. В I группе 13 больных продолжали прием розувастатина в дозе 20-40 мг - Ia группа, а 17 пациентов переведены на прием аторвастатина в дозе 40-80 мг - Ib группа. Во II группе 12 пациентов продолжили терапию аторвастатином в дозе 40-80 мг - IIa группа, а 17 больных перешли на прием розувастатина в дозе 20-40 мг - IIб группа. Кроме анти-тромбоцитарных препаратов и статинов, пациенты получали блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, диуретики, пантопразол, метформин или комбинацию препаратов сульфаниламочевина с метформином.

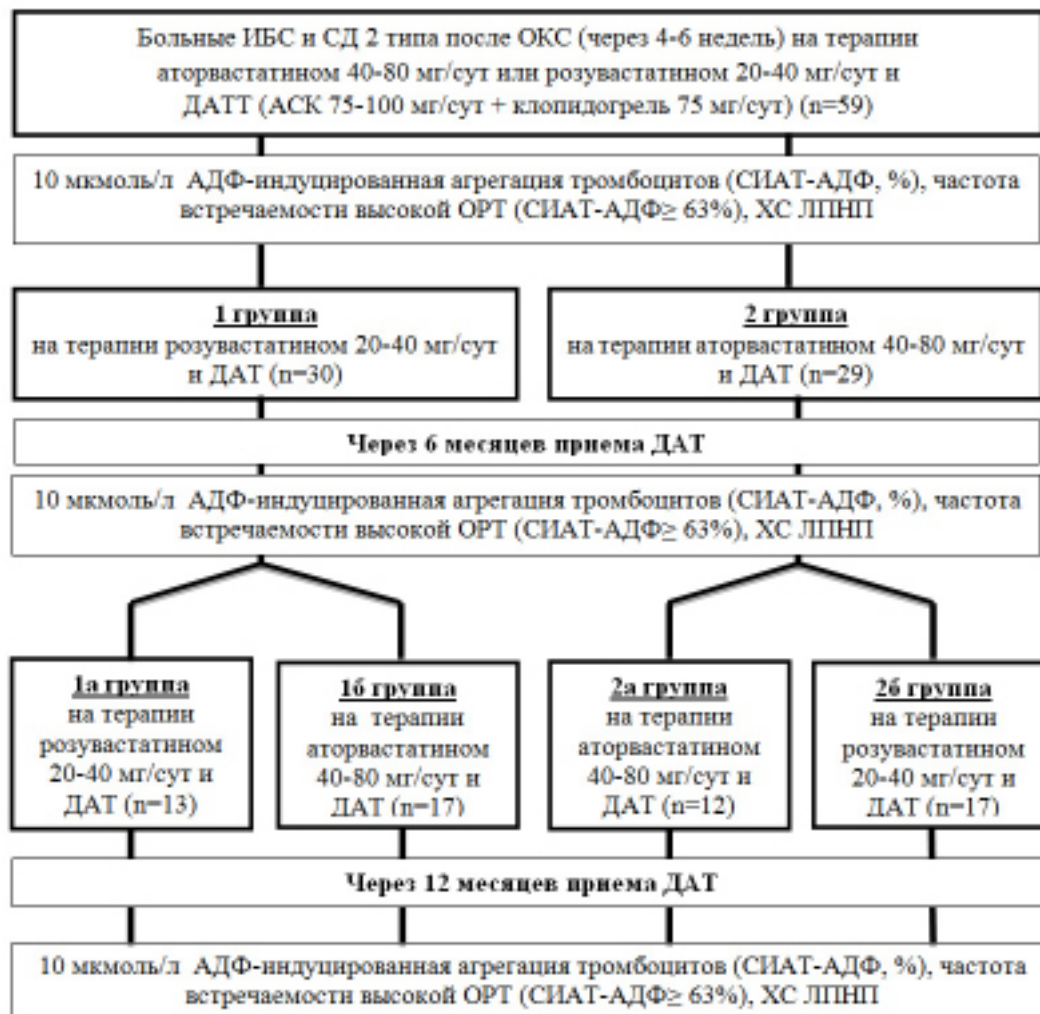


Рис. 1. Дизайн исследования

Агрегационную активность тромбоцитов исследовали посредством индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов с оценкой суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ, %). Для индукции агрегации использовали АДФ (препарат производства Sigma, США) в конечной концентрации 10 мкмоль/л.

Высокой ОРТ-К считали при СИАТАДФ, который находился в 3 тертиле значений всех включенных в исследование пациентов. Пограничное значение составило $\geq 63\%$.

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) измеряли ферментативным методом с использованием наборов реактивов Сotman (Польша). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови рассчитывали по формуле Friedewald: $\text{ХСЛПНП} = \text{ОХС (ммоль/л)} - (\text{ХСЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2))$ (ммоль/л).

Оценка агрегационной активности тромбоцитов и показателей липидного профиля проводилась при включении в исследование, спустя 6 месяцев и 12 месяцев от ОКС.

Статистический анализ данных производили с использованием программы «STATISTICA for Windows 6.0». Рассчитывалась средняя величина (M) и стандартная ошибка среднего (m). Различия между сравниваемыми величинами считались достоверными при значении t-критерия Стьюдента было больше или равно 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Обследуемые группы (I и II) были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, количеству больных постинфарктным кардиосклерозом (годичной или большей давности) в анамнезе, с сопутствующей артериальной гипертензией, а также по количеству выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) по поводу индексного события (таблица).

Таблица. Клиническая характеристика обследованных групп больных ИБС с СД (M±m)

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=29)	p
Мужчины, n, (%)	21 (70,00)	18 (62,07)	>0,05
Женщины, n, (%)	9 (30,00)	11 (37,93)	
Возраст, лет	57,61±1,66	59,21±1,64	
Индекс массы тела, кг/м ²	31,72±1,01	31,81±0,71	
Индексное событие инфаркт миокарда, n, (%)	22 (73,33)	23 (79,31)	
Индексное событие нестабильная стенокардия, n, (%)	8 (26,67)	6 (20,69)	
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n, (%)	7 (23,33)	5 (17,24)	
ЧКВ по поводу индексного события, n, (%)	7 (23,33)	7 (24,14)	
Гипертоническая болезнь, n, (%)	29 (96,67)	29 (100,00)	

Исходный СИАТ-АДФ (спустя 4-6 недель после ОКС) у больных ИБС и СД, которые находились на терапии розувастатином (I группа) был достоверно выше 57,18±2,99%, чем в группе пациентов, принимавших аторвастатин (II группа) 48,94±3,38% (p<0,05) (рис. 2). Спустя 6 месяцев после ОКС разница в СИАТ-АДФ между I и II группами больных не достигала статистической значимости (60,11±2,23% vs 58,96±3,50%, p>0,05) (рис. 2).

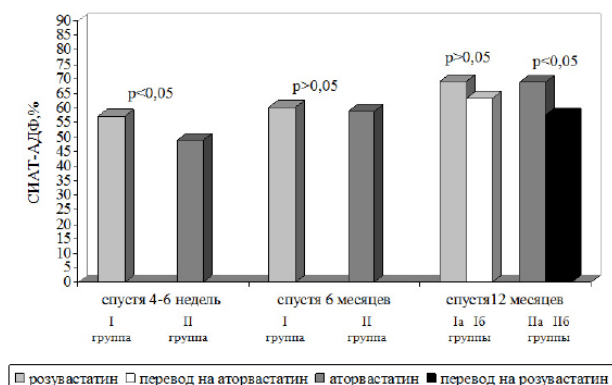


Рис. 2. СИАТ-АДФ в обследованных группах больных ИБС и СД после ОКС на терапии розувастатином и аторвастатином

При сравнении СИАТ-АДФ спустя 6 месяцев наблюдения с исходными показателями установлено, что в группе больных, принимавших аторвастатин, реактивность тромбоцитов в ответ на АДФ достоверно повышалась (p<0,05), тогда как в группе больных, которые принимали розувастатин, динамика индекса агрегации была незначительной, p>0,05 (рис. 1).

Достоверных отличий в уровне ХС ЛПНП между группами на аторвастатине и на розувастатине исходно и спустя 6 месяцев не выявлено (1,71±0,13 ммоль/л vs 1,89±0,17 ммоль/л и (1,81±0,29 ммоль/л vs 1,98±0,22 ммоль/л, соответственно, p>0,05) (рис. 3). Уровни ХС ЛПНП спустя 6 месяцев терапии значимо не отличались от исходных значений, как у больных на терапии

розувастатином, так и у пациентов при приеме аторвастатина, p>0,05.

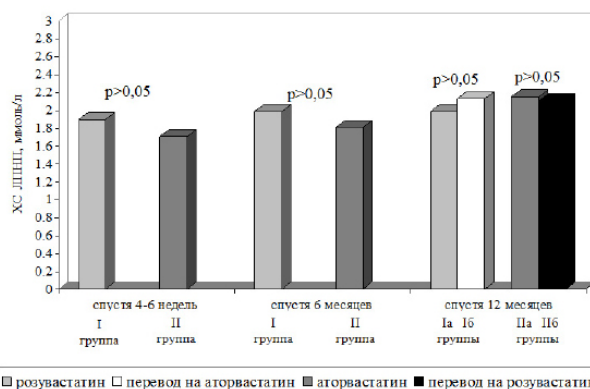


Рис. 3. Уровни ХС ЛПНП в обследованных группах больных ИБС и СД после ОКС на терапии розувастатином и аторвастатином

Спустя 12 месяцев наблюдения значимых отличий СИАТ-АДФ между группами пациентов на постоянном приеме розувастатина (Ia группа) и больными, которые сменили розувастатин на аторвастатин (Iб группа) не обнаружено (69,10±4,58% vs 63,20±4,42%, p>0,05) (рис. 2). В группе больных, которые весь период наблюдения принимали аторвастатин (IIa группа) СИАТ-АДФ был достоверно выше - 68,73±5,01%, чем у больных, которые перешли с аторвастатина на розувастатин (IIб группа) - 57,47±4,75%, p<0,05. У пациентов, которые все время принимали розувастатин (Ia группа), СИАТ-АДФ был достоверно выше, чем у больных, которые были переведены с аторвастатина на розувастатин (IIб группа) (p<0,05), а отличия между группами больных, принимавших весь период аторвастатин (IIa группа) и пациентами, перешедшими на прием аторвастатина (Iб группа), были недостоверны (p>0,05) (рис. 2).

При анализе липидных показателей установлено, что независимо от того, была ли смена статинов и какой из статинов принимали пациенты, уровни ХС ЛПНП во всех группах не отличались (Ia группа - 2,13±0,23

ммоль/л vs Iб группа - $1,98 \pm 0,31$ ммоль/л vs IIа группа - $2,11 \pm 0,17$ ммоль/л vs IIб группа - $2,15 \pm 0,37$ ммоль/л, $p > 0,05$) (рис. 3).

В динамике терапии у больных, которые весь период наблюдения принимали один статин (Iа и IIа группы), спустя 12 месяцев после ОКС СИАТ-АДФ был значительно выше, по сравнению с исходным, как у больных на аторвастатине (IIа группа) ($p < 0,05$), так и у больных на розувастатине (Iа группа) ($p < 0,05$) (рис. 2). В обеих группах пациентов, у которых спустя 6 месяцев терапии была произведена замена статина (Iб и IIб группы), СИАТ-АДФ в сравнении с исходным практически не изменился, $p > 0,05$ (рис. 2).

Спустя 12 месяцев приема статинов во всех группах больных наблюдалось незначимое увеличение ХС ЛПНП, по сравнению с исходными значениями и показателями спустя 6 месяцев после ОКС ($p > 0,05$) (рис. 3).

При анализе встречаемости высокой ОРТ-К у больных ИБС и СД спустя 4-6 недель после ОКС установлено, что доля пациентов с высокой ОРТ-К была незначимо выше при приеме розувастатина (36,67%), чем при приеме аторвастатина (20,69%) ($p > 0,05$) (рисунок 4). Спустя 6 месяцев наблюдения встречаемость высокой ОРТ-К увеличилась в сравнении с исходной, как при приеме аторвастатина (44,83%), так и при приеме розувастатина (46,67%), однако только в группе больных, которые находились на терапии аторвастатином, повышение числа пациентов с высокой ОРТ-К достигало статистической значимости, $p < 0,05$ (рис. 4).

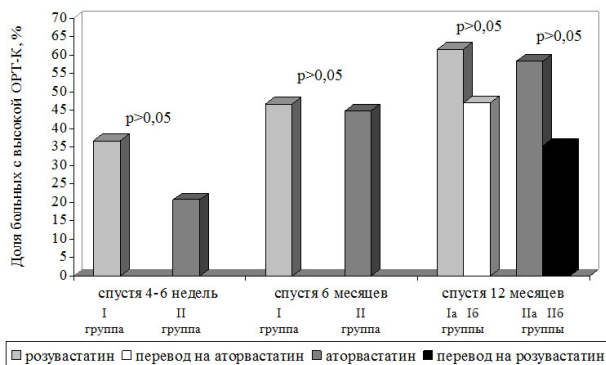


Рис. 4. Процент больных с высокой ОРТ-К при приеме ДАТТ в исследованных группах ИБС и СД после ОКС на терапии розувастатином и аторвастатином

Спустя 12 месяцев в обеих группах больных, которые перешли на прием другого статина (группы Iб и IIб), число пациентов с высокой ОРТ-К было меньше (47,06% и 35,29%), чем в группах больных, принимавших весь период один тип статина (группы Iа и IIа) (61,54% и 58,33%), разница однако была недостоверной, $p > 0,05$ (рис. 4).

При сравнении динамики частоты встречаемости высокой ОРТ-К в течение 12 месяцев ДАТТ было выявлено,

что во всех группах, независимо от типа принимаемого статина, доля больных с высокой ОРТ-К увеличилась по сравнению с исходной, однако только у пациентов, которые весь период наблюдения принимали аторвастатин (группа IIб), повышение оказалось статистически значимым, $p < 0,05$ (рис. 4).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у больных ИБС и СД, находящихся на ДАТТ (АСК и клопидогрель) ОРТ-К при приеме розувастатина на протяжении 4-6 недель после ОКС была достоверно выше, чем на аторвастатине. При этом отличия в количестве пациентов с высокой ОРТ-К в сравниваемых группах не достигали статистической значимости. После 6 месяцев ДАТТ различия в АДФ-индуцированной реактивности тромбоцитов между пациентами, принимавшими розувастатин и аторвастатин, нивелировались за счет повышения СИАТ-АДФ при приеме аторвастатина. Спустя 12 месяцев ДАТТ у больных, которые весь период наблюдения принимали один тип статинов, ОРТ в сравнении с исходными значениями повысилась при приеме как аторвастатина, так и розувастатина. У пациентов, которым спустя 6 месяцев терапии произведена замена одного статина на другой, ОРТ по сравнению с исходными значениями практически не изменилась, а встречаемость высокой ОРТ-К была меньше, чем среди больных без переключения статинов.

Полученные в ходе исследования данные о преимуществе аторвастатина по влиянию на ОРТ-К в первые 4-6 недель после ОКС согласуются с результатами работы Verdoia и соавт. [24], а также исследования CILON-T, в которых было продемонстрировано, что при приеме розувастатина и ДАТТ в группе больных после ОКС и ЧКВ наблюдалось большее количество пациентов с высокой ОРТ, по сравнению с группой больных, которые принимали аторвастатин. В то же время, в исследовании EFA, где сравнивалось влияние статинов, метаболизирующихся СУР2С9 (флувастатина) и СУР3А4 (аторвастатина), на агрегацию тромбоцитов у больных после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием спустя 30 дней приема ДАТТ, не установлено различия в агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от используемого статина [25]. Аналогичные данные получены и в исследовании PEARL, где у пациентов при ДАТТ и с исходно нормальной реактивностью тромбоцитов, достоверных отличий в динамике ОРТ при приеме аторвастатина и розувастатина в течение 30 дней не выявлено [16]. Исследование PORTO демонстрирует противоположные результаты: у пациентов после ЧКВ и с высокой ОРТ или пограничными ее значениями в ответ на ДАТТ (АСК и клопидогрель) прием питавастатин, который не метаболизируется СУР3А4, в течение 30 дней не оказывал негативного влияния на реактивность тромбоцитов, а аторвастатин приводил к ее повышению [15].

Следует отметить, что в проведенное исследование включены больные ИБС после ОКС только в сочетании с СД 2 типа, а в приведенных выше исследованиях наличие сопутствующего диабета не учитывалось, анализ данных касательно больных СД не проводился.

Вопрос о взаимодействии клопидогреля и статинов детально изучался и в исследовании Accel-STATIN, в котором так же, как и в нашем исследовании производилось переключение статинов. Согласно результатам Accel-STATIN у пациентов после ЧКВ, которые принимали аторвастатин и ДАТТ (АСК и клопидогрель) и имели высокую ОРТ в ответ на прием клопидогреля, замена аторвастатина на статины, которые не метаболизируются СYP3A4 (розувастатин или правастатин), способствуют снижению высокой ОРТ [14]. полученные результаты согласуются с этими данными. Однако проведенное исследование свидетельствует, что замена розувастатина на аторвастатин также способствует снижению ОРТ-К при сочетанном применении статинов и клопидогреля в составе ДАТТ. Тогда как, при приеме любого одного статина (аторвастатина или розувастатина) в течение 12 месяцев возрастает реактивность тромбоцитов и количество больных с высокой ОРТ-К.

Механизмы выявленного нами относительного снижения ОРТ-К при переключении статинов, метаболизирующихся разными изоферментами цитохрома P450, не ясны и требуют дальнейшего изучения. СYP2C9, СYP2C19, СYP3A4 вносят значимый вклад в образование активного метаболита клопидогреля, на разных этапах его биотрансформации [10]. Следует предположить, что при переключении типов статинов, происходит быстрое восстановление процессов биоактивации клопидогреля с участием того изофермента, замедление активности которого постепенно нарастает при длительном приеме предшествующего другого статина. Следовательно, для предотвращения повышения ОРТ-К при приеме ДАТТ в сочетании со статинами, вероятно, более важен своевременный переход с одного типа статина на другой, а не то с каким типом метаболизма статинов применяется.

Результаты проведенного исследования демонстрируют возможность долговременного повышения антиагрегационной эффективности ДАТТ АСК и клопидогрелем у больных СД 2 типа с ОКС и дают основания предложить следующий практический подход к назначению статинов у таких пациентов: терапию статинами начинать с высоких доз аторвастатина, а спустя 6 месяцев после ОКС производить его замену на розувастатин в соответствующей дозе. Такой способ назначения статинов ассоциируется с более низкой ОРТ-К в течение, как минимум, первых 4-6 недель после ОКС и предотвращает ее повышение на протяжении 12 месяцев применения ДАТТ у больных СД с ОКС.

Выводы:

1. У больных ИБС и СД 2 типа, которые находились на двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелем спустя 4-6 недель после перенесенного ОКС, СИАТ-АДФ на фоне приема розувастатина был достоверно выше, чем при приеме аторвастатина, однако увеличение показателя пациентов с высокой ОРТ-К было незначимым. К 6 месяцу наблюдения разницы в ОРТ между группами не обнаружено. Достоверных отличий в липидных показателях между группами больных, принимающих аторвастатин и розувастатин, как через 4-6 недель после ОКС, так и спустя 6 месяцев, не выявлено.
2. Спустя 12 месяцев после двойной антитромбоцитарной терапии у больных, которые весь период наблюдения принимали один тип статинов, наблюдалось повышение СИАТ-АДФ в сравнении с исходными значениями при приеме как розувастатина, так и аторвастатина. У больных, которым через 6 месяцев терапии была произведена замена одного статина на другой, СИАТ-АДФ по сравнению с исходными значениями практически не изменился, а показатель пациентов с высокой ОРТ-К был меньше, чем у больных, у которых замены статинов не было. Показатели уровня ХС ЛПНП в группах с переключением статинов и без не отличались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anfossi G., Russo I., Trovati M. et al. Reduced platelet response to aspirin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus // *Thromb Res.* – 2010 Oct. – V. 126, № 4. – P. 318-322.
2. Angiolillo D., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment // *Diabetes.* – 2005 Aug. – V. 54, № 8. – P. 2430-2435.
3. Angiolillo D., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives // *J Am Coll Cardiol.* – 2007 Apr 10. – V. 49, № 14. – P. 1505-1516.
4. Angiolillo D., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006 Aug. – V. 26, № 8 – P. 1895-1900.
5. Brophy J., Babapulle M., Costa V. et al. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention // *Am Heart J.* – 2006 Aug. – V. 152, № 2. – P. 263-269.
6. Capranzano P., Capodanno D. Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus: special considerations // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – Mar 2013. – V. 11, № 3. – P. 307 - 317.

7. Clarke T., Waskell L. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. // *Drug Metab Dispos.* – 2003 Jan. – V. 31, № 1. – P. 53-59.
8. Cziraky M., Reddy V., Luthra R. et al. D. Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006-2011 // *J Manag Care Spec Pharm.* – Jun 2015. – V. 21, № 6. – P. 470 - 477.
9. Geisler T., Zürn C., Paterok M. et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy // *Eur Heart J.* – 2008 Jul. – V. 29, № 13. – P. 1635-1643.
10. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // *Drug Metab Dispos.* – 2010 Jan. – V. 38, № 1 – P. 92-99.
11. Lau W., Gurbel P., Watkins P. et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance // *Circulation.* – 2004 Jan 20. – V. 109, № 2. – P. 166-171.
12. Lau W., Waskell L., Watkins P. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction // *Circulation.* – 2003 Jan 7. – V. 107, № 1. – P. 32-37.
13. Neubauer H., Günesdogan B., Hanefeld C. et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a flow cytometry study // *Eur Heart J.* – 2003 Oct. – V. 24, № 19. – P. 1744-1749.
14. Park Y., Jeong Y., Tantry U. et al. Accelerated platelet inhibition by switching from atorvastatin to a non-CYP3A4-metabolized statin in patients with high platelet reactivity (ACCEL-STATIN) study // *Eur Heart J.* – 2012 Sep. – V. 33, № 17. – P. 2151-2162.
15. Pelliccia F., Rosano G., Marazzi G. et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy: The PORTO trial // *Circ J.* – 2014. – V. 78, № 3. – P. 679-684.
16. Pelliccia F., Rosano G., Marazzi G. et al. Pharmacodynamic effects of atorvastatin versus rosuvastatin in coronary artery disease patients with normal platelet reactivity while on dual antiplatelet therapy the PEARL randomized cross-over study // *Eur J Pharmacol.* – 2014 Feb 15. – V. 725. – P. 18-22.
17. Pereillo J., Maftouh M., Andrieu A. et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel // *Drug Metab Dispos.* – 2002 Nov. – V. 30, № 11. – P. 1288-1295.
18. Saw J., Steinhubl S., Berger P. et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial // *Circulation.* – 2003 Aug 26. – V. 108, № 8. – P. 921-924.
19. Sibbing D., Byrne R.A., Bernlochner I., Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome - fact and fiction // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 106, № 2. – P. 191-202.
20. Suh J., Cha M., Lee S. et al. Relationship between statin type and responsiveness to clopidogrel in patients treated with percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the CILON-T trial // *J Atheroscler Thromb.* – 2014. – V. 21, № 2. – P. 140-150.
21. Tantry U., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding // *J Am Coll Cardiol.* – 2013 Dec 17. – V. 62, № 24. – P. 2261-2273.
22. Tillin T., Hughes A., Mayet J. et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) — a prospective population-based study // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2013. – V. 61, № 17. – P. 1777 – 86.10.1016/j.jacc.2012.12.046 [PubMed: 23500273].
23. Trenk D., Hochholzer W., Frundi D. et al. Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement // *Thromb Haemost.* – 2008 Jan. – V. 99, № 1. – P. 174-181.
24. Verdoia M., Nardin M., Sartori C. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of atorvastatin or rosuvastatin co-administration on platelet reactivity in patients treated with dual antiplatelet therapy // *Atherosclerosis.* – 2015 Dec. – V. 243, № 2. – P. 389-394.
25. Wenaweser P., Eshtehardi P., Abrecht L. et al. A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. The EFA-Trial // *Thromb Haemost.* – 2010 Sep. – V. 104, № 3. – P. 554-562.
26. White C. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin // *J Clin Pharmacol.* – 2002 Sep. – V. 42, № 9. – P. 963-970.
27. Wienbergen H., Gitt A., Schiele R. et al. MITRA PLUS Study Group. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies // *Am J Cardiol.* – 2003 Aug 1. – V. 92, № 3. – P. 285-288.
28. Williams D., Feely J. Pharmacokinetic – pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors // *Clin Pharmacokinet.* – 2002. – V. 41, № 5. – P. 343-370.

SUMMARY

IMPACT OF ATORVASTATIN AND ROSUVASTATIN ON RESIDUAL ON-CLOPIDOGREL TREATMENT PLATELET REACTIVITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

¹Ovrakh T., ¹Serik S., ²Kochubiei O.

¹GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Department of atherosclerosis and ischemic heart disease, Kharkiv; ²Kharkiv National Medical University, Department of Fundamentals of Internal Medicine №1, Fundamentals of Bioethics and Biosafety, Ukraine

In patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus in 4-6 weeks after acute coronary syndrome (ACS) on stable dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and clopidogrel co-administrated with rosuvastatin residual platelet reactivity on adenosine diphosphate was higher than in patients receiving atorvastatin. However, the rate of high residual on-clopidogrel treatment platelet reactivity (RCPR) in rosuvastatin-treated patients exceeded the rate of high RCPR in atorvastatin-treated patients insignificantly. In 6 months after ACS residual platelet reactivity did not differ between the groups. After 12 months of DAPT platelet reactivity increased as compared to baseline values both in patients receiving rosuvastatin and in patients receiving atorvastatin without switching.

In patients, randomly switching from one statin type to another at 6 month of treatment, platelet reactivity did not change significantly in comparison to baseline and the prevalence of high RCPR was lower than in patients receiving statins without switching. Thus, in patients with diabetes with ACS on DAPT with acetylsalicylic acid and clopidogrel statin treatment should be started with atorvastatin and in 6 months after ACS atorvastatin should be switched to rosuvastatin. This approach will provide lower RCPR within at least first 4-6 weeks after ACS and prevent RCPR increase during 12 months of DAPT use in this patients group.

Keywords: acute coronary syndrome, type 2 diabetes mellitus, clopidogrel, statin, residual platelet reactivity.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА НА ОСТАТОЧНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИЕМЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

¹Оврах Т.Г., ¹Серик С.А., ²Кочубей О.А.

¹ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца; ²Харьковский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренней медицины №1 и основ биоэтики и биобезопасности, Украина

Наблюдались 59 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД) спустя 4-6 недель после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Больные находились на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем; при приеме розувастатина остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) в ответ на аденозиндифосфат была выше, чем при приеме аторвастантина. Увеличение встречаемости высокой ОРТ в ответ на клопидогрель (ОРТ-К) в группе розувастатина по сравнению с группой аторвастантина было незначимым. К 6 месяцу после ОКС разницы в ОРТ между группами не выявлено. Спустя 12 месяцев ДАТТ у больных, которые весь период наблюдения принимали один тип ста-

тинов, ОРТ по сравнению с исходными значениями повысилась при приеме как розувастатина, так и аторвастантина. У больных, которым спустя 6 месяцев терапии рандомизированно произведена замена одного статина на другой, ОРТ по сравнению с исходными значениями практически не изменилась, а встречаемость высокой ОРТ-К была меньше, чем среди больных без переключения статинов. Таким образом, больным СД с ОКС, находящимся на ДАТТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, лечение статинами целесообразно начинать с аторвастантина, а спустя 6 месяцев после ОКС заменить розувастатином, что обеспечит более низкую ОРТ-К в течение, как минимум, первых 4-6 недель после ОКС и предотвратит ее повышение в течение 12 месяцев ДАТТ.

რეზიუმე

ატორვასტატინის და როზუვასტატინის გავლენა თრომბოციტების ნარჩენ რეაქტიულობაზე კლოპიდოგრელის მიღების დროს ავადმყოფებში გულის იშემიური დაავადებით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, გადატანილი მძიმე კორონარული სინდრომის შემდეგ

¹ტ. ოვრახი, ¹ს. სერიკი, ²ო. კონუბი

¹სახელმწიფო დაწესებულება “ურაინის მედიცინის მეცნიერებათა სამეცნიერო აკადემიის ლ. მალაის სახ. ეროვნული სამედიცინო ინსტიტუტი”, ათეროსკლეროზისა და გულის იშემიური დაავადების განყოფილება; ²ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის პროპედევტიკის №1 და ბიოეთიკის საფუძვლების და ბიოუსაფრთხოების კათედრა, უკრაინა

დაკვირვება მიმდინარეობდა 59 ავადმყოფზე გულის იშემიური დაავადებით (ვიდ) და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით მწვავე კორონარული სინდრომის (მკს) 4-6 კვირის შემდეგ. ავადმყოფებს უტარდებოდა ორმაგი ანტითრომბოციტური თერაპია (ოატ) აციტილსალიცილის მუავით და კლოპიდოგრელით. როზუვასტატინის მიღების დროს ნარჩენი თრომბოციტების რეაქტიულობა (ნორ) პასუხად აღენოდიზინფოზატზე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ატორვასტატინის მოხმარებისას. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ნარჩენი თრომბოციტების

რეაქტიულობა კლოპიდოგრელზე როზუვასტატინის ჯგუფში უმნიშვნელო იყო შედარებით ატორვასტატინის ჯგუფთან. მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ სხვაობა ნორ-ში ამ ორ ჯგუფს შორის არ გამოვლინდა. ოატ-ით მკურნალობის 12 თვის შემდეგ ავადმყოფებში, რომლებიც დაკვირვების მთელ პერიოდში დებულობდნენ სტატინების ერთ ტიპს, ნორ გაიზარდა, როგორც როზუვასტატინის, ისე ატორვასტატინის მიღების დროს შედარებით საწყის მნიშვნელობასთან. ავადმყოფებს, რომელთაც მკურნალობის 6 თვის შემდეგ რანდომიზირებულად შეუცვალეს ერთი სტატინი მეორეთი, ნორ, შედარებით საწყის მნიშვნელობასთან, პრაქტიკულად, არ შეცვლილა, ხოლო ნორ-ს მაღალი მაჩვენებელი კლოპიდოგრელის შემთხვევაში უფრო დაბალი იყო, ვიდრე ავადმყოფებში, რომელთა მკურნალობაში სტატინის შეცვლა არ მომხდარა.

გამომდინარე ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და მწვავე კორონარული სინდრომით ავადმყოფების, რომლებიც იმყოფებიან ორმაგ ანტითრომბოციტულ მკურნალობაზე აციტილსალიცილის მუავით და კლოპიდოგრელით, სტატინებით მკურნალობა მიზანშეწონილია დაიწყოს ატორვასტატინით, ხოლო მწვავე კორონარული სინდრომიდან 6 თვის შემდეგ მოხდეს მისი შეცვლა როზუვასტატინით, რაც უზრუნველყოფს მწვავე კორონარული სინდრომის შემდგომ, სულ ცოტა, 4-6 კვირის განმავლობაში უფრო დაბალი ნორ-ს კლოპიდოგრელზე და შეაფერხებს მის მომატებას 12 თვის მანძილზე.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦИТОФЛАВИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹Скрипко В.Д., ²Коваленко А.Л., ³Заплутанов В.А., ⁴Харитонов Т.В., ¹Михайлоко И.Я.

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина; ²Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия; ³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Частым осложнением сахарного диабета (СД) является синдром диабетической стопы (СДС). Согласно современным данным распространенность СДС составляет 3-10%. Приблизительно четверть из всех больных диабетом во всем мире в какой-то момент своей жизни страдают от язвенно некротических изменений стоп [1,12]. Одним из ведущих факторов в формировании гангренозно-ишемической и смешанной форм СДС является диабетическая макроангиопатия нижних конечностей [1,3,10].

Согласно современным научным данным в формировании диабетической макроангиопатии участвуют

два патогенетических механизма:

- 1) атеросклероз крупных сосудов, который проявляется формированием атеросклеротических бляшек с сужением просвета сосудов;
- 2) кальцифицирующий склероз Менкеберга (СМ), или медиакальциноз (МК) артерий [1,13].

Особенности атеросклероза при СД на сегодняшний день изучены достаточно тщательно. Что касается МК - о нем в литературе встречаются лишь единичные данные [15]. Кальциноз стенок артерий нижних конечностей может обнаруживаться у лиц с нормальным углеводным обменом, причем с возрастом его частота

возрастает: у лиц моложе 45 лет встречается в 5% случаев, от 45 до 60 лет – в 16 % случаев, у пожилых в возрасте старше 60 лет – в 37% случаев [11,15].

В результате СД артерия превращается в ригидную трубку с фиксированным диаметром, что создает предпосылки для развития «функциональной» ишемии конечности, т.е. ишемии, возникающей на фоне состояний, требующих увеличения объемного кровотока, в первую очередь, при физической нагрузке. При СД в процесс вовлекаются также мелкие коллатеральные артерии, в которых также обнаруживаются явления МК. Это препятствует развитию коллатерального кровообращения, что усиливает гипоксию тканей [6,8,13].

Согласно современным научным данным в патогенезе МК принимает участие дистальная полинейропатия, микроангиопатия (поражение *vasa vasorum*), а также оксидативный стресс. Арсенал современных лекарственных средств, обладающих широким спектром воздействия на развитие и течение СДС, в настоящее время достаточно ограничен [6, 8]. Как правило, используются многокомпонентные препараты, в том числе, с антигипоксическим и антиоксидантными свойствами. В этом плане интерес привлекает препарат Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, Россия), использование которого в клинической практике является весьма перспективным [11].

Цель исследования - оценка эффективности препарата цитофлавин в комплексном лечении синдрома диабетической стопы с медиакальцинозом артерий.

Материал и методы. Обследовано 97 больных (70 мужчин и 27 женщин) с СДС на фоне тяжелой формы субкомпенсированного СД II типа. Диагноз СДС устанавливали согласно требованиям Международного соглашения по диабетической стопе [9]. У всех больных диагностирован МК артерий стопы и голени, различной степени выраженности, и смешанная форма СДС. Средний возраст больных составил $64,3 \pm 4,2$ года. Все пациенты находились на стационарном лечении в хирургическом отделении Ивано-Франковской центральной городской клинической больницы и имели тотальное поражение только периферического артериального сегмента.

Больным проводили рентгенографию пораженной стопы и голени в прямой и боковой проекциях для определения наличия и степени выраженности МК, который оценивали согласно классификации В.А. Горельшева [5]. Проводили дуплексное сканирование для определения типа кровообращения по артериям стопы и активности ферментов антиоксидантной системы, в частности, каталазы (Кат) и супероксиддисмутазы (СОД) крови по стандартным методикам [4].

Диагноз диабетической полинейропатии устанавливали с помощью шкал нейропатический симптоматический счет (НСС) и нейропатический дисфункциональный счет (НДС) [14].

Для оценки микроангиопатии изучали показатель транскутанного напряжения кислорода ($tcpO_2$) аппаратом ТСМ-2 Radiometer (Дания), который укомплектован нагревательным кислородным электродом типа «Clark». При этом измеряли как базальный уровень $tcpO_2$, так и динамику изменений при проведении ортостатической пробы с опусканием ноги ($tcpO_2$ ОН).

В зависимости от проводимого лечения все больные были разделены на 2 группы методом стратифицированной рандомизации. Характер гнойно-некротических процессов на стопе оценивали по Вагнеру. I группа (n=49) получала базовую терапию, которая назначается при СДС. Общее лечение пациентов включало инсулинотерапию, антибактериальные, дезинтоксикационные а также иммуномодулирующие средства, вазодилататоры, спазмолитики, анальгетики, витаминотерапию. II группа пациентов (n=48) дополнительно к базовой терапии получала препарат цитофлавин по 10 мл на 0,9% NaCl 200 мл в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму цитофлавина по 2 таблетки 2 раза в сутки *per os* в течение одного месяца. Больным II группы была отменена вазодилатационная и спазмолитическая терапия, так как, на наш взгляд, ее применение у больных МК ввиду ригидности сосудистой стенки нецелесообразно.

Все больные обследованы до начала лечения, на 10 день и по завершению курса приема цитофлавина (40 день).

Хирургическое лечение гнойно-некротических процессов включало следующие оперативные вмешательства: при гнойно-некротических ранах стопы проводили их радикальную хирургическую обработку, при очаговых некрозах кожи стопы, трофических язвах – некрэктомию, при флегмонах, абсцессах стопы и панарициях пальцев стопы – радикальную некрэктомию и дренирование раны, при остеомиелите костей стопы – секвестрэктомии или некрэктомию. В случае развития влажной гангрены пальца проводили его экзартикуляцию с резекцией 2/3 плюсневых костей, при влажной гангрене дистальных отделов стопы – трансметатарзальную ампутацию или ампутацию по Лисфранку, при влажной гангрене всей стопы с переходом процесса на голень – ампутацию нижней конечности выполняли на уровне верхней или средней трети бедра.

Послеоперационное местное консервативное лечение проводилось в зависимости от фазы раневого процесса: в I фазе при перевязках проводили химическую и ферментативную некрэктомию, накладывали повязки

с гидрофильными мазями, антибиотиками широкого спектра действия, ингибиторами протеаз, антисептиками, во II фазе - повязки с нейтральными мазями.

использовали критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез был равным 0,05.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft, США). Распределение каждой из исследуемых переменных проверено «на нормальность» методом Шапиро-Уилкса. Для описания переменных с нормальным распределением использовали среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратическое отклонение (s). Описание переменных, распределение которых отличалось от нормальных, осуществлялось с помощью медианы (Me) нижнего и верхнего квартилей (q_1 и q_3). Оценка достоверности различий средних величин для выборок с нормальным распределением проведена с использованием критерия Стьюдента. При сравнении показателей двух независимых групп, распределение которых не соответствовало закону нормальности,

Результаты и их обсуждение. Выявлена более выраженная положительная динамика лечения больных, которые дополнительно к стандартной терапии получали препарат цитофлавин.

Как следует из таблицы 1, во второй группе больных на 10 и на 40 сутки отмечались достоверно более низкие баллы по шкалам НСС и НДС в сравнении с I группой больных. Нейропротекторный и нейрорегенеративный эффект цитофлавина, по всей вероятности, объясняется тем, что препарат предотвращает резкое снижение уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, способствует снижению уровня лактата, улучшает утилизацию кислорода тканями, тем самым, уменьшая зону ишемического повреждения и стимулируя репаративные процессы [10].

Таблица 1. Динамика выраженности дистальной полинейропатии в процессе лечения, Me ($q_1; q_3$)

Показатель	I группа (n=49)			II группа (n=48)		
	до лечения	10 сутки	40 сутки	до лечения	10 сутки	40 сутки
Шкала НДС	23 (18; 26)	22 (19; 24) p>0,05	17 (15; 21) p<0,05 p ₁ <0,05	24 (19; 26)	18 (16; 21) p<0,05 p ₂ <0,05	13 (11; 15) p<0,05 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05
Шкала НСС	17 (14; 19)	16 (13; 18) p>0,05	13 (11; 14) p<0,05 p ₁ <0,05	16 (14; 18)	13 (11; 15) p>0,05 p ₂ <0,05	10 (8; 12) p<0,05 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05

примечание: p - достоверность разницы показателей по сравнению с показателями до лечения;

p¹ - достоверность разницы показателей на 40 сутки лечения

по сравнению с показателями на 10-е сутки лечения;

p² - достоверность разницы показателей на 10 сутки лечения между группами;

p³ - достоверность разницы показателей на 40 сутки лечения между группами

Таблица 2. Динамика нарушения микроциркуляции в процессе лечения, M±σ

Показатель	I группа (n=49)			II группа (n=48)		
	до лечения	10 сутки	40 сутки	до лечения	10 сутки	40 сутки
tcpO ₂ мм. рт.ст.	25,3±1,17	26,9±1,31 p>0,05	27,7±1,12 p>0,05 p ₁ >0,05	25,2±1,02	28,5±1,13 p<0,05 p ₂ <0,05	36,5±1,96 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05
tcpO ₂ OH мм.рт.ст.	15,4±1,21	16,8±1,12 p>0,05	16,9±1,48 p>0,05 p ₁ >0,05	13,9±1,19	14,4±1,27 p>0,05 p ₂ >0,05	15,8±2,12 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05

примечание: p - достоверность разницы показателей по сравнению с показателями до лечения;

p¹ - достоверность разницы показателей на 40 сутки лечения

по сравнению с показателями на 10 сутки лечения;

p² - достоверность разницы показателей на 10 сутки лечения между группами;

p³ - достоверность разницы показателей на 40 сутки лечения между группами

Таблица 3. Динамика уровней ферментов антиоксидантной системы в процессе лечения, $M \pm \sigma$

Показатель	I группа (n=49)			II группа (n=48)		
	до лечения	10 сутки	40 сутки	до лечения	10 сутки	40 сутки
Кат, мгH ₂ O ₂ /мл	7,39±1,32	7,98±1,71 p>0,05	8,57±1,13 p>0,05 p ₁ >0,05	7,35±1,12	9,93±1,12 p<0,05 p ₂ <0,05	12,14±1,39 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05
СОД, МЕ/л	32,57±2,38	36,42±2,29 p>0,05	43,42±3,16 p<0,05 p ₁ <0,05	33,2±2,43	45,7±4,55 p<0,05 p ₂ <0,05	61,8±5,41 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05

примечание: p - достоверность разницы показателей по сравнению с показателями до лечения;

p¹ - достоверность разницы показателей на 40 сутки лечения по сравнению с показателями на 10 сутки лечения;

p² - достоверность разницы показателей на 10 сутки лечения между группами;

p³ - достоверность разницы показателей на 40 сутки лечения между группами

Из таблицы 2 явствует, что у пациентов обеих групп определялась субкомпенсированная степень нарушения микроциркуляции. На 10 и 40 сутки лечения уровень базального напряжения кислорода в тканях стопы был выше исходного уровня только во II группе, в то время как в I группе он оставался на грани критической ишемии. Что касается уровня максимального напряжения кислорода, после пробы на реактивную гиперемии с опусканием конечности, его прирост был минимальным и достоверно не отличался у больных обеих групп (p>0,05, p₁>0,05, p₂>0,05, p₃>0,05). Следовательно, цитофлавин оказывает значимый антигипоксический эффект, однако не влияет на ригидность сосудистой стенки, а соответственно, и на максимальное напряжение кислорода в тканях. Исходя из вышеизложенного, цитофлавин улучшает оксигенацию тканей за счет базального напряжения кислорода.

Влияние на механизмы функционирования антиоксидантной системы (АОС) позволяет регулировать процессы перекисного окисления липидов и белков [5]. В таблице 3 приведено определение состояния АОС у больных СДС.

В ходе проведенного исследования отмечены достоверно более высокие (по сравнению с группой сравнения) показатели Кат и СОД у больных, которые дополнительно к базовой терапии получали цитофлавин, как на 10, так и на 40 сутки. Таким образом, один из терапевтических эффектов цитофлавина проявлялся в индуцирующем действии на активность ферментативного звена антиоксидантной защиты.

Существует достаточно большое количество исследований, которые изучали влияние цитофлавина на течение заболеваний центральной и периферической нервной системы. Так, нейропротекторный и антиоксидантный эффект цитофлавина отмечен при ишемическом инсульте, токсической и гипоксической энцефалопатии и черепно-мозговой травме [2]. Изучению влияния цитофлавина на ход СДС посвящены единичные исследования. Так,

Маркевичем П.С. [7,8] показано, что цитофлавин оказывает выраженное антиоксидантное, гипогликемическое и регенерирующее действие. Курсовое введение цитофлавина в терапевтической дозе обеспечивает выраженную фармакотерапевтическую эффективность при синдроме диабетической стопы, осложненном трофическими язвами, которая проявляется в снижении уровня глюкозы в крови, нормализации прооксидантно-антиоксидантной системы в виде повышения уровня антиокислительной активности плазмы и снижения концентрации продуктов перекисного окисления липидов, а также указанный препарат способствует раннему восстановлению кожных покровов в области язвенного дефекта и сокращению сроков заживления язв. Данных об нейропротекторном и антигипоксическом эффектах цитофлавина при СДС нами в литературе не обнаружено.

Выводы. Использование препарата цитофлавин в комплексном хирургическом лечении больных со смешанной формой СДС способствует уменьшению выраженности дистальной полинейропатии, улучшает оксигенацию тканей и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной системы, что диктует необходимость применения цитофлавина у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атаман Ю.А. Исследование особенностей поражения артерий нижних конечностей у людей старческого возраста, больных сахарным диабетом 2 типа. Вестник СумГУ. Серия Медицина 2009; 1: 47-49.
2. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Санкт-Петербург. Практическая медицина; 2005.
3. Бенсман В.М., Триандафилов К.Г. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2009; 4: 37-41.
4. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н., Гурьева И.В. Диагностика и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы. Челябинск: Издательство Пирс; 2010.

5. Камышнев В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: 2004.
6. Ляпіс М.О., Герасимчук П.О. Синдром стопи діабетика. Тернопіль: Укрмедкнига; 2001.
7. Маркевич П.С., Маркевич Л.Б., Даниленко С.Ю., Плеханов А.Н. Опыт применения препарата цитофлавин у больных синдромом диабетической стопы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2013; 2: 2: 44-49.
8. Маркевич Ю.А., Бойко Н.И., Павловский М.П. Современный подход к классификации, диагностике и комплексному лечению диабетической стопы. АМЛ ХИ 2005; 4: 105-109.
9. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. М: Берг 2000; 96.
10. Токмакова А.Ю. Современная концепция диагностики и лечения хронических ран у больных с синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет 2009; 1: 14-17.
11. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. Москва: Практическая медицина; 2010.
12. Andrew JM Boulton, MD, DSc, FICP, FACP, FRCP Professor of Medicine, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester. Manchester, UK. Last-Update: October 26, 2016.
13. Edmonds M., Morrison N. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy J. Laws. Br Med J. 2009; 284: 928-930.
14. Meijer J.W., Smit A.J., Bosma E. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores. Diabetes Care 2003; 26; 697-701.
15. Proudfoot D., Shanahan C. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. Herz. 2006; 26(4): 245-251.

SUMMARY

EFFICACY OF CYTOFLAVIN IN COMPLEX TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME

¹Skrypko V., ²Kovalenko A., ³Zaplutanov V., ⁴Khari-tonova T., ¹Myhaloyko I.

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine; ²Institute of Toxicology of Federal Medical-Biology Agency, Saint-Petersburg, Russia; ³I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia; ⁴Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, Russia

The study involved 97 patients with severe diabetic foot syndrome (DFS) subcompensated type 2 diabetes. All patients were available mediocalcification foot and lower leg arteries of different severity. Depending on the treatment, all patients were divided into 2 groups by stratified randomization. The I group received standard therapy,

which is indicated for the DFS. A II group of patients additionally received basic therapy drug Cytoflavin 10 ml 0,9% NaCl 200 ml for 10 days, followed by transfer to tablet form Cytoflavin 2 tablets 2 times per day orally for one month. We noted a positive trend of treatment of patients who, in addition to standard therapy received the drug Cytoflavin.

Thus, the use of complex surgical treatment of patients with mixed form of DFS Cytoflavin reduces the severity of distal polyneuropathy, improves oxygenation of tissues and restores the enzyme activity of antioxidant system, that manifested neuroprotective, antioxidant and anti-hypoxic effects of drugs, which substantiates the indications for its use in the this pathology.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic foot syndrome, mediocalcification, treatment, Cytoflavin.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЦИТОФЛАВИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

¹Скрипко В.Д., ²Коваленко А.Л., ³Заплутанов В.А., ⁴Харитонов Т.В., ¹Михалойко И.Я.

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина; ²Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия; ³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Обследовано 97 больных синдромом диабетической стопы (СДС) на фоне субкомпенсированного сахарного диабета II типа. У всех больных диагностирован медиакальциноз артерий стопы и голени различной степени выраженности. Методом стратифицированной рандомизации больные были разделены на 2 группы: I группа пациентов получала стандартную терапию, II группа дополнительно к стандартной терапии получала препарат цитофлавин по 10 мл на 0,9% NaCl 200 мл в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 2 таблетки 2 раза в день в течение 1 месяца.

В результате комбинированного лечения выявлена положительная динамика: уменьшение показателя дистальной полинейропатии, улучшение оксигенации тканей и восстановление активности ферментов антиоксидантной системы.

რეზიუმე

პრეპარატ ციტოფლავინის გამოყენების ეფექტურობა დიაბეტური ტერფის სინდრომით ავადმყოფების კომპლექსურ მკურნალობაში

¹ე. სკრიპო, ²ა. კოვალენკო, ³დ. ზაპლუტანოვი, ⁴ტ. ხარიტონოვა, ¹ი. მიხალოიკო

¹ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; ²ფედერალური სამედიცინო-ბიოლოგიური სააგენტო, ტოქსიკოლოგიის ინსტიტუტი, სანკტ-პეტერბურგი; ³რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის ი. სეჩენოვის სახ. ევოლუციური ფიზიოლოგიის და ბიოქიმიის ინსტიტუტი, სანკტ-პეტერბურგი; ⁴სანკტ-პეტერბურგის ი. ჯანელიძის სახ. სასწრაფო დახმარების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, რუსეთი

დაკვირვება მიმდინარეობდა 97 ავადმყოფზე დიაბეტური ტერფის სინდრომით სუბკომპენსირებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ფონზე. ყველა ავადმყოფს დაუდგინდა ტერფის და

წვივის არტერიების სხვადასხვა ხარისხის მედიკაციის სტრატეგიის გამოყენებით ავადმყოფები დაიყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფის პაციენტების (n=49) მკურნალობა ჩატარდა სტანდარტული თერაპიით, II ჯგუფის (n=48) მკურნალობაში, სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად, ავადმყოფებს დაენიშნა პრეპარატი ციტოფლავინი - 10 მლ 200 მლ 0,9% NaCl-ზე 10 დღის განმავლობაში; 10 დღის შემდეგ მკურნალობა ტარდებოდა ციტოფლავინის ტაბლეტირებული ფორმით, დოზით 2 ტაბლეტი 2-ჯერ დღეში, 1 თვის განმავლობაში.

კომბინირებული მკურნალობის შედეგად აღინიშნა დაავადების განვითარების დადებითი დინამიკა: დაქვეითდა დისტალური პოლინეიროპათიის მანევრებელი, გაუმჯობესდა ქსოვილების ჟანგბადით მომარაგება და აღდგა ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების აქტივობა. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ავტორები რეკომენდებულად თვლიან სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად ციტოფლავინის გამოყენებას აღნიშნული პათოლოგიის დროს.

MTHFR GENE C677T POLYMORPHISM AND LEVELS OF DNA METHYLTRANSFERASES IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Kvaratskhelia T., Kvaratskhelia E., Kankava K., Abzianidze E.

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

Hypothyroidism is a clinical syndrome resulting from a deficiency of thyroid hormones, which in turn results in a generalized slowing down of metabolic processes. Most commonly hypothyroidism is a primary process due to thyroid failure, which is followed by increase of thyroid-stimulating hormone (TSH) [8]. Subclinical Hypothyroidism (SCH) is defined as a state of increased TSH levels, with circulating thyroxine (T_4) and tri-iodothyronine (T_3) concentrations within the population reference range. The incidence of SCH varies between 4 and 10% depending upon the gender, age and population studied [2,12].

There are consistent reports demonstrating that many of inflammatory diseases, including the thyroid gland problems are associated with some changes of serum homocysteine levels and with its genetic and epigenetic causes [4]. Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) is an enzyme in methyl cycle converting 5,10-methyltetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate, the primary form of folate circulating in the blood and the substrate for homocysteine when recycled into methionine. Methionine itself is converted to S-adenosyl methionine (SAM), the main source of methyl. Nowadays there are known two

polymorphic variants of *MTHFR* gene: *MTHFR* C677T (T-allele), when alanine is replaced by valine, causing the reduction of the enzyme function and *MTHFR* A1298C (C-allele), when glutamic acid is replaced by alanine, causing considerable reduction of enzyme function. It is already confirmed that these changes are associated with the elevation of cardiovascular disease risk [7,10]. Thus reduction of *MTHFR* activity is followed by the elevation of serum homocysteine - hyperhomocysteinemia. It is known that DNA methylation, the important epigenetic mechanism is mediated by DNA-Methyltransferases (DNMTs) that use SAM as a methyl donor [9,11]. Imbalance of metabolic processes due to abnormal *MTHFR* gene is followed by accumulation of SAM in intracellular space and elevation of serum homocysteine level. It is identified, that in TT homozygous individuals the level of genomic DNA methylation in peripheral blood mononuclear cells is reduced due to low concentrations of folate [6]. Total hypomethylation of genomic DNA is correlated with many types of tumors and inflammatory diseases, including the thyroid gland inflammatory diseases [1]. Additionally there are consistent reports demonstrating that plasma homocysteine is higher in hypothyroid than in hyperthyroid patients [3].

The aim of this study was to investigate distribution of the *MTHFR* C677T polymorphism and its influence on levels of DNMT1 and DNMT3a in individuals with subclinical hypothyroidism.

Material and methods. The study was approved by the ethics committee of Tbilisi State Medical University. A written informed consent was obtained from all participants. 19 adult patients with subclinical hypothyroidism (mean age was 31 ± 5.5 years) undergoing treatment in Medical Center “Medimedi” (Tbilisi, Georgia) consented to participate in this study. All patients were diagnosed based on serum levels of TSH, FT4, anti-TG and anti-TPO antibodies. In all patients TSH levels were slightly elevated, with FT4, anti-TG and anti-TPO antibodies levels in normal ranges (Table 1). 19 healthy volunteers (control group) with negative history of any thyroid disorders were randomly selected and recruited in this study, mean age was 33 ± 5.1 years.

5 mL venous blood samples were obtained on EDTA containing tubes from all study subjects. Genomic DNA was isolated from the whole blood using the Quick-DNA Universal Kit (Zymo Research, USA). The extracted DNA was stored at -20°C until further analysis.

Genotyping of the *MTHFR* C677T was performed by polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) [5;13;14]. PCR reaction was performed by using 100 ng genomic DNA, 0.2 mM of each primer F/52- CAAGGAG-GAGCTGCTGAAGA 32, R/52- CCACTCCAG-CATCACTCACT -32 (IDT DNA, USA) in a 25 μL volume (OneTaq” Hot Start 2X Master Mix, New England BioLabs) with initial denaturation at 95°C for 5 min and 35 cycles at 95°C for 30 s, 60°C for 30 s, and 72°C for 60 s, and final extension at 72°C for 5 min. The PCR products were digested with *HinfI* (New England BioLabs), separated on 3% agarose gel stained with ethidium-bromide and photographed on an ultraviolet transilluminator (Enduro, USA). Genotype CC is characterized by the presence of

a 198 bp fragment, and genotype CT is characterized by the presence of two fragments, with 198 bp and 175 bp, while the homozygous, mutant allele (TT) was identified by a 175-bp band. Both the CT and TT alleles were predicted to produce a 23-bp band; however this band was not visible on the agarose gel (Fig. 1).

Levels of DNMT1 and 3a were measured in nuclear extracts of PBMC using DNMTs assay kits (Abcam) according to the manufacturer instruction.

Statistical analyses were performed using the socscistatistics.com on-line software. The data are given as mean \pm standard deviation (SD). The frequencies of the alleles and genotypes in patients and controls were compared using chi-square analysis (oege.org). For estimation of parameters variability between patients and healthy controls we have used t test; P value <0.05 were considered statistically significant.

Results and their discussion. Table 1 shows the relationship between variables gender, age, and clinical data in SCH patients. The mean age \pm SD was 31 ± 5.5 in patients and 33 ± 5.1 in control group. Table 2 shows the distribution and allelic frequencies of the *MTHFR* C677T polymorphism in the patient and control groups. Our data indicates that the frequency of genotypes and alleles were different among the patient and the control group. There is a significant increase in CC genotype distribution in the control group when compared to the SCH patient group OR (CI) 0.2597 (0.07 to 1) $P = 0.057$, while the CT as well as TT genotype distribution were not increased significantly in SCH group versus control group OR (CI) 1.73 (0.39 to 7.51) $P = 0.46$ for CT and OR (CI) 6.43 (0.67 to 61.47) $P = 0.11$ for TT. However the C allele is significantly prevalent in the control group compared to the SCH group OR (CI) 0.26 (0.09 to 0.76) $P = 0.01$, while T allele is prevalent in patients compared to the control group with a statically significant difference OR (CI) 3.88 (1.31 to 11.47) $P = 0.01$.

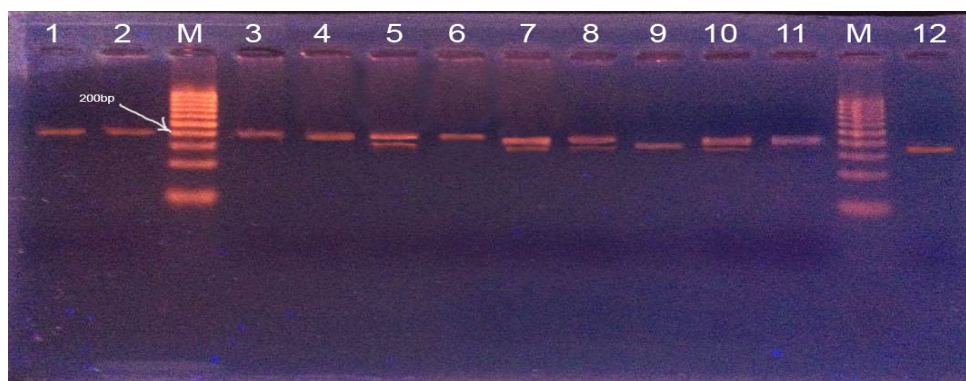


Fig. 1. Polymorphism analysis of *MTHFR* C677T allele: *HinfI*-digested PCR fragments from the C677T polymorphism (175 bp) and from the normal allele (198 bp). M – molecular weight markers; 1- undigested control fragment; 2,3,4,6,11 – CC homozygous individuals without polymorphism; 5,7,8,10 - CT heterozygous individuals; 9,12 – TT homozygous individuals

Table 1. Characteristics and Clinical data of the control and SCH group;

Variables	Patients	Controls
Age	31 ± 5.5	33 ± 5.1
Sex		
male	20%	35%
female	80%	65%
TSH mIU/mL (N 0.35-4.94)	7.67±1.73	2.25±1.52
FT4 ng/dl (N 0.7-1.48)	0.88±0.19	1.12±0.25
Anti-TPO ab IU/mL (N < 5.61)	1.67±1.42	-
Anti-TG ab IU/mL (N < 4.11)	1.78±1.36	-

note: Values are presented as mean ± SD or %

Table 2. Distribution of MTHFR C677T Polymorphism and Allele Frequencies

Variables	SCH (N=19)	Control (N=19)	SCH - Control
Genotype			
CC	8 (42.1%)	14 (82.4%)	OR (CI) 0.26 (0.07 to 1.00) P = 0.05
CT	6 (26.3%)	4 (11.8%)	OR (CI) 1.73 (0.39 to 7.51) P = 0.46
TT	5 (31.6%)	1 (5.8%)	OR (CI) 6.43 (0.67 to 61.47) P = 0.11
Hardy-Weinberg equilibrium	$\chi^2 = 2.36$ χ^2 test P value 0.12	$\chi^2 = 0.82$ χ^2 test P value 0.36	
Alleles			
C	22 (58%)	32 (84%)	OR(CI) 0.26 (0.09 to 0.76) P = 0.01
T	16 (42%)	6 (16%)	OR(CI) 3.88 (1.31 to 11.47) P = 0.01

note: Values are presented as mean ± SD or %

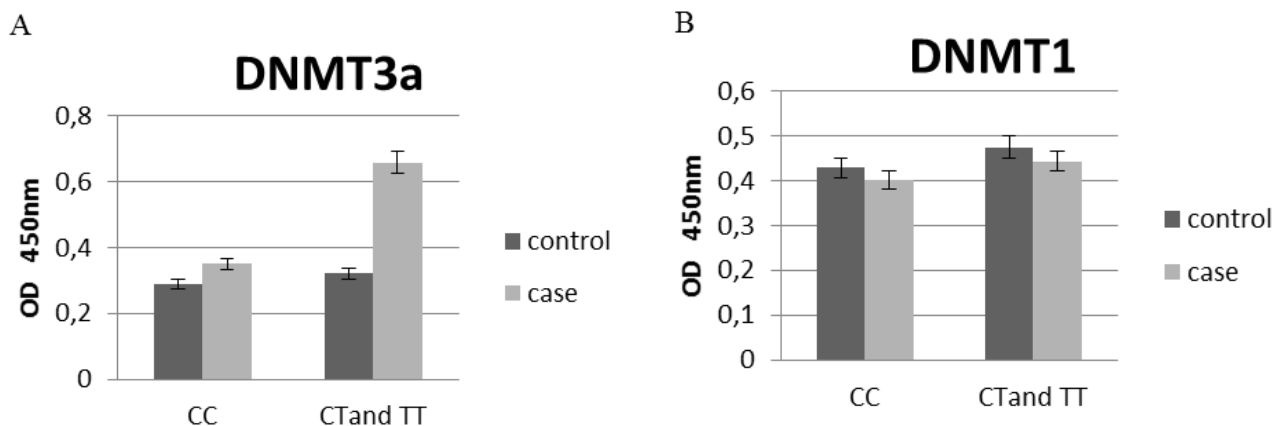


Fig.2. A. The levels of DNMT3a in nuclear extracts of PBMC – The level of DNMT3a is elevated in case group compared to controls ($p=0.04$) with both CT and TT but not in individuals with CC genotypes ($p=0.405$).

B. No significant difference were observed in levels of DNMT1 between case and control individuals neither with CC genotype ($p=0.970$) nor with CT and TT ($p=0.98$)

We also measured levels of DNMTs in SCH subject and compared with control group. Individuals with TT and CT genotype and subclinical hypothyroidism display elevated amount of DNMT3a in nuclear extracts of PBMC compared with controls, while no significant difference in DNMT1 levels was observed (Fig. 2).

The present study shows an association of MTHFR C677T polymorphism with subclinical hypothyroidism as T allele is more prevalent in SCH patients. On the other hand we found that TT and CT genotype exhibit elevated DNMT3a level while no significant difference were observed in levels of DNMT1 between case and control individuals.

In conclusion, the present study provides evidence that the *MTHFR* C677T variant may contribute in alteration of epigenetic regulation such as DNA methylation mediated by DNA methyltransferases in patients with subclinical hypothyroidism and also carriers of the T allele might have an increasing risk of developing SCH. However additional studies that include large sample size are needed in order to verify these results.

REFERENCES

1. Arakawa Y., Watanabe M., Inoue N., et al; Association of polymorphisms in DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, MTHFR and MTRR genes with global DNA methylation levels and prognosis of autoimmune thyroid disease // *Clinical and Experimental Immunology* 2012; 170: 194–201.
2. Canaris GJ., Manowitz NR., Mayor G., et al; The Colorado thyroid disease prevalence study // *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 526–534.
3. Catargi B., Parrot-Roulaud F., Cochet C. et al. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement // *Thyroid*. 1999; 9(12):1163-6.
4. den Heijer M., Willems HP., Blom HJ., et al; Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Blood*. 2007; 109(1):139-44.
5. El-Hadidy MA., Abdeen HM., Abd El-Aziz ShM. et al. *MTHFR* Gene Polymorphism and Age of Onset of Schizophrenia and Bipolar Disorder // *BioMed Research International*. 2014; Article ID 318483.
6. Friso S., Choi SW., Girelli D. et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status // *Proceedings of the National Academy of Sciences US*. 2002; 99(8):5606–5611.
7. Frosst P., Blom HJ., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nature Genetics* 1995; 10:111–13.
8. Kronerberg HM., Melmed S., Polonsky K.S., et al; *Williams Textbook of Endocrinology* 11th edition; 2008; section III - Thyroid; Chapter 12 - Hypothyroidism and Thyroiditis.
9. Kvaratskhelia E., Tkemaladze T., Abzianidze E. Expression pattern of dna-methyltransferases and its implication in health (short review) // *Georgian Medical News* 2014; 3(228):76-81.
10. Lievers KJ., Boers GH., Verhoef P., et al; A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene and its relationship to *MTHFR* enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk // *Journal of Molecular Medicine* 2001; 79:522–8.
11. Selhub J. Homocysteine metabolism // *Annual Review of Nutrition* 1999; 19:217–246.
12. Vanderpump MP., Tunbridge WM., French JM., et al; The incidence of thyroid disorders in the community: a

twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clinical Endocrinology* 1995; 43:55–68.

13. Xing X.R., Hua Q. Relationships between the polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and hypertension, cardiac structure and function // *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 2007; 32:741–744.

14. Zhang L., Yin R., Liu W., et al; Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations // *Lipids in Health and Disease* 2010; 9: article 123.

SUMMARY

***MTHFR* GENE C677T POLYMORPHISM AND LEVELS OF DNA METHYLTRANSFERASES IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM**

Kvaratskhelia T., Kvaratskhelia E., Kankava K., Abzianidze E.

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

The aim of our study was to investigate the link between *MTHFR* gene C677T polymorphism and DNMTs levels in patients with Subclinical Hypothyroidism (SCH).

In this study 19 adult patients with subclinical hypothyroidism and 19 healthy controls (mean age 31±5.5 and 33±5.1 years respectively) were recruited. All patients were diagnosed based on serum levels of TSH, FT4, anti-TG and anti-TPO antibodies. Written informed consents were obtained from all study subjects. Genomic DNA was extracted using Quick-DNA Universal Kit (Zymo Research, USA). The *MTHFR* C677T polymorphism was genotyped by PCR-RFLP method. Levels of DNMT1 and 3a were measured in nuclear extracts of PBMC using DNMTs assay kits (Abcam).

Our data indicates that the frequency of genotypes and alleles were different among the patient and the control group. There is a significant increase in CC genotype distribution in the control group when compared to the SCH patient group, while the CT as well as TT genotype distribution were not increased significantly in SCH group versus control group. However the C allele is significantly prevalent in the control group compared to the SCH group, while T allele is prevalent in patients compared to the control group with a statically significant difference. In addition, individuals with TT and CT genotypes and hypothyroidism showed elevated amount of DNMT3a in nuclear extracts of PBMC compared with controls, while no significant difference in DNMT1 levels was observed. This study indicates the *MTHFR* C677T variant may contribute in alteration of epigenetic regulation such as DNA methylation mediated

by DNA methyltransferases in patients with subclinical hypothyroidism and also, carriers of the T allele might have an increasing risk of developing SCH.

Keywords: subclinical hypothyroidism, MTHFR polymorphism, DNMTs, PCR-RFLP.

РЕЗЮМЕ

С677Т ПОЛИМОРФИЗМ *MTHFR* ГЕНА И УРОВЕНЬ ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

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

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

Целью исследования явилось установление связи между С677Т полиморфизмом *MTHFR* гена и уровнем DNMTs у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

В исследовании участвовали 19 пациентов с субклиническим гипотиреозом и 19 контрольных лиц, средний возраст, соответственно, 31 ± 5.5 г. и 33 ± 5.1 г. Все пациенты диагностированы посредством определения в сыворотке крови показателей тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител против тиреоглобулина и тиреопероксидазы. Участниками исследования подписана форма согласия об участии в исследовании, утвержденная этической комиссией Тбилисского государственного медицинского университета. Геномная ДНК выделялась с использованием набора изолирования ДНК (Zymo Research, USA). С677Т полиморфизм *MTHFR* гена генотипирован посредством анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ). Уровни DNMT1/3a измерялись набором реактивов для определения активности ДНК-метилтрансфераз (Abcam). Результаты исследования показали, что частота аллелей и генотипов отличаются у пациентов исследуемой и контрольной групп. Частота распространения СС генотипов значительно превышает таковую у пациентов контрольной группы в сравнении с группой субклинического гипотиреоза, а между частотами СТ и ТТ генотипов значительных отличий не выявлено. Частота С аллеля была значительно выше у пациентов контрольной группы, а превалентность Т аллеля наблюдалась в исследуемой группе. У лиц с ТТ генотипом и субклиническим гипотиреозом повышен уровень DNMT3a в сравнении с контрольной группой, однако значительной разницы с уровнем DNMT1 не выявлено. Результаты исследования показали, что ТТ генотип опосредует изменения уровня DNMT3a; носительство Т аллелей является маркером повышенного риска возникновения субклинического гипотиреоза.

რეზიუმე

MTHFR გენის C677T პოლიმორფიზმი და დნმ-მეთილტრანსფერაზების დონე სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის დროს

თ. კვარაცხელია, ე. კვარაცხელია, ქ. კანკავა, ე. აბზიანიძე

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

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კავშირის დადგენა *MTHFR* გენის C677T პოლიმორფიზმსა და DNMTs დონეს შორის პაციენტებში სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით.

კვლევისათვის შეირჩა 19 მოზრდილი პაციენტი სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით და 19 ჯანმრთელი საკონტროლო პირი (საშუალო ასაკი, შესაბამისად, 31 ± 5.5 წ. და 33 ± 5.1 წ.). ყველა პაციენტი დიაგნოსტირებული იყო სისხლის შრატში თირეოტროპული ჰორმონის, თავისუფალი თიროქსინის, თირეოგლობულინისა და თირეოიდპეროქსიდაზის მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრის მეშვეობით. კვლევაში მონაწილე ყველა პირისგან მიღებული იქნა წერილობითი თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე.

გენომური დნმ გამოყოფილი იყო დნმ-ის იზოლირების ნაკრებით (Zymo Research, USA). *MTHFR* გენის C677T პოლიმორფიზმი გენოტიპირებული იყო პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია-რესტრიქციული ფრაგმენტის სიგრძის პოლიმორფიზმის (PCR-RFLP) ანალიზით. DNMT1-სა და DNMT3a-ს რაოდენობა ბირთვულ ექსტრაქტში განისაზღვრა DNMT-ის რაოდენობრივი ანალიზის ნაკრებით (Abcam).

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში ალელების და გენოტიპების სიხშირე განსხვავებულია. СС გენოტიპის გავრცელების სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფში, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის მქონე ჯგუფთან შედარებით, ხოლო СТ და ТТ გენოტიპების სიხშირეებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა.

С ალელის სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფში, Т ალელის პრევალენტობა კი შეინიშნებოდა საკვლევ ჯგუფში. ამასთან ერთად, პაციენტებში ТТ გენოტიპით და სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზით მომატებული იყო DNMT3a-ს დონე საკონტროლო ჯგუფთან

შედარებით, DNMT1-ის დონეებს შორის მნიშვნელოვანი სხვაობა არ დადგინდა. კვლევის შედეგები ადასტურებს, რომ TT გენოტიპი გა-

ნაპირობებს DNMT3a-ს დონის ცვლილებას, T ალელის მატარებლებს კი აქვთ სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის განვითარების მაღალი რისკი.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГИСТОНОПОДОБНЫХ БЕЛКОВ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ерзнкян Г.Г., Култанов Б.Ж., Шакеев К.Т., Татина Е.С.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

На сегодняшний день установлено, что содержание внеклеточной ДНК (вкДНК) существенно увеличивается при различных патологиях. Механизмы, приводящие к появлению и обеспечивающие долговременную циркуляцию внеклеточных нуклеиновых кислот, равно как и их биологические функции, в настоящее время мало изучены. Одним из простых объяснений появления вкДНК могут быть постоянно происходящие процессы отмирания клеток и деградации их хроматина.

Согласно данным авторов [17], основными процессами, приводящими к появлению циркулирующих нуклеиновых кислот являются апоптоз и некроз.

По данным других авторов, клетки активно секретируют нуклеиновые кислоты, способствуя их появлению в кровотоке [13,20]. Патогенетические процессы, приводящие к повышению уровня внеклеточных нуклеиновых кислот в крови при заболеваниях практически не исследованы, однако получены предварительные данные о наличии корреляций между концентрацией внеклеточной ДНК крови и развитием таких заболеваний как рак молочной железы, легких, желудочно-кишечного тракта, системная красная волчанка [10,11].

Вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего исследования циркулирующих нуклеиновых кислот, ввиду их прогностической и диагностической значимости при различных патологиях; по сей день не установлен механизм влияния вкДНК на развитие окислительного стресса провоспалительных процессов в клетках и тканях.

Из литературных данных [12,13,16] известно о возрастании уровня вкДНК при опухолях, раке желудка, воздействии ионизирующей радиации, что предполагает их участие в факторах стресс-сигнализации.

Содержание циркулирующих нуклеиновых кислот может изменяться при ревматоидном артрите, диабете, гломерулонефрите, инфаркте миокарда и других патологических состояниях, что позволяет использовать внеклеточную ДНК как прогностический маркер при язвенной болезни.

Значимое место в цепи регуляции пролиферативной активности клеток отводится гистонам - основным белкам, составляющим большую часть хроматина и выполняющим структурную функцию в его организации, конформационные изменения гистонов могут регулировать уровень конденсации хроматина и, таким образом, деятельность генома [1,3].

Гистоны – относительно небольшие по молекулярной массе белки, которые практически у всех эукариотов обладают сходными свойствами. Классы гистонов отличаются друг от друга по содержанию основных аминокислот [3,9].

Широкое распространение гистонов, их сходство даже у очень отдаленных видов, обязательное их нахождение в составе хромосом, указывает на их значимую роль в процессе жизнедеятельности клеток. Еще до открытия нуклеосом обсуждались две взаимодополняющие друг друга группы гипотез: 1. о функциональной роли гистонов и 2. о регуляторной и структурной их роли [9].

Одно из апоптотических событий реализуется в ядре клетки и заключается в фрагментации ДНК. Деградация ДНК является терминальной фазой апоптоза. В ходе деградации ДНК сперва происходит образование крупных фрагментов, содержащих примерно 300 тысяч пар оснований, несколько позже - 30-50 тысяч пар оснований. Далее наступает следующий этап фрагментации ДНК - ее межнуклеосомная деградация, с форми-

рованием фрагментов, содержащих 180 пар оснований (протяженность нити ДНК в нуклеосоме) или кратных им по величине. Именно эти фрагменты выявляются в виде “лесенки” при электрофорезе ДНК лизатов апоптотических клеток, который широко используется для идентификации апоптоза. Такая фрагментация ДНК связана с протеолитическим расщеплением специфического белка топоизомеразы II, который выполняет структурную и ферментативную функции и участвует в формировании структур ДНК высшего порядка - суперспирализованных петель. Они содержат по 50 тысяч пар оснований. Шесть петель, объединенных в единую дисковидную розетку, образуют еще более сложную структуру и имеют в своем составе по 300 тысяч пар оснований. Следует отметить, что именно на фрагменты по 50 и 300 тысяч пар оснований расщепляется ДНК в начальной стадии деградации при апоптозе. Деградация топоизомеразы II каспазами является одной из причин фрагментации ДНК [15,16].

Субстратом протеаз при апоптозе является гистон H₁, который защищает ДНК от действия эндонуклеаз на межнуклеосомальном уровне. В результате этого расщепления происходит деградация ДНК на фрагменты порядка 180 пар оснований и кратные им.

Осуществление различных этапов деградации ДНК связывают с проявлением активности различных эндонуклеаз. Сведений о характеристике эндонуклеаз, обуславливающих появление крупных фрагментов ДНК, почти не имеется. Однако о процессах межнуклеосомальной деградации ДНК, в результате которой образуются фрагменты ДНК размером 180 пар оснований, имеется больше данных.

Считается, что этот тип деградации обеспечивается активацией Ca²⁺, Mg²⁺-зависимой эндонуклеазы. Исследования последних лет [21] привели к формированию принципиально новых представлений о механизме гибели клеток, имеющих повреждение ДНК, как о процессе, осуществляемом в соответствии с определенной генетической программой. В индукции этой программы, при наличии повреждений в ДНК клетки, значимая роль принадлежит белку p53.

Для процесса пролиферации необходимо наличие определенного сбалансированного пула предшественников нуклеиновых кислот (ПНК). Пуриновые соединения являются непосредственными и незаменимыми участниками реакций репликации, транскрипции и трансляции, гликолиза, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования, окисления жирных кислот при биосинтезе липидов [4]. Таким образом, различные нуклеотиды и их производные, выполняя в клетках самые разнообразные функции во всех звеньях обмена, играют интегративную роль в сети метаболических реакций [5].

Очевидно, что исследование процессов, обеспечивающих появление и циркуляцию внеклеточных нуклеиновых кислот, а также понимание их физиологической роли позволит получить новые данные о механизмах патогенеза рака и других заболеваний, сопровождающихся изменением уровня циркулирующих в крови нуклеиновых кислот [2,8].

Целью данного исследования явилось изучение содержания в крови гистоноподобных белков (H₁, H₂A, H₂B, H₃, H₄) и циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот (КРФ, РНК и ДНК) для определения прогностических критериев развития осложнений при различных формах язвенной болезни.

Материал и методы. Исследована кровь 111 больных с диагнозом язвенная болезнь желудка, из них 39 лиц - без осложнений язвенной болезни желудка, 42 - с осложненной формой язвенной болезни желудка, 30 лиц - с осложненной формой язвенной болезни желудка после стационарного лечения (которые получили полный объем лечения соответственно «протоколам диагностики и лечения Республики Казахстан») и 24 - условно здоровые (контрольная группа). Все исследуемые были репродуктивного возраста (18-45 лет) с диагнозом «Язвенная болезнь, осложненная форма» из них 88 (65%) - мужчины и 47 (35%) женщин. Забор крови осуществлялся при согласии исследуемых лиц, утром, натощак. Определение содержания гистоноподобных белков и внеклеточных нуклеиновых кислот (КРФ, РНК и ДНК) в крови проводилось методом Л.М. Маркушевой и М.И. Савиной [5].

Результаты и их обсуждение. Изучение особенностей распределения различных фракций гистоноподобных белков и внеклеточных нуклеиновых кислот и их предшественников проведено по показателям кислоторастворимой фракции (КРФ).

Одной из причин изменения соотношения гистоноподобных белков может быть их окислительная модификация, так как известно, что в состав хроматина входят легко окисляемые фракции липидов. Результатом деструктивного действия активных форм кислорода на хроматин, по всей вероятности, является окислительная деструкция и белков и липидов. Результаты исследования гистоноподобных белков фракции H₁ представлены на рис. 1.

По результатам исследования в крови больных осложненной формой язвенной болезни зафиксировано снижение уровня H₁-гистонов на 23% по отношению к показателям в группе здоровых лиц.

После проведенного лечения уровень белка H₁ в группе больных осложненной формой язвенной болезни оста-

вался высоким, превышая показатели гистонopodobных белков до лечения на 34%.

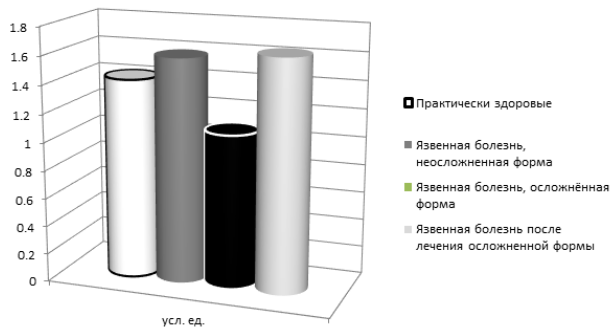


Рис. 1. Содержание гистонподобных белков (фракция H₁) в крови у больных при различных формах язвенной болезни

При сопоставлении результатов исследования крови больных язвенной болезнью выявлен разнонаправленный характер изменения содержания H₁. У больных неосложненной формой язвенной болезни показатели H₁ были выше таковых на 20% в сравнении с практически здоровыми лицами. Исследования гистонподобных белков H_{2A}, H₃, H₄ представлены на рис. 2.

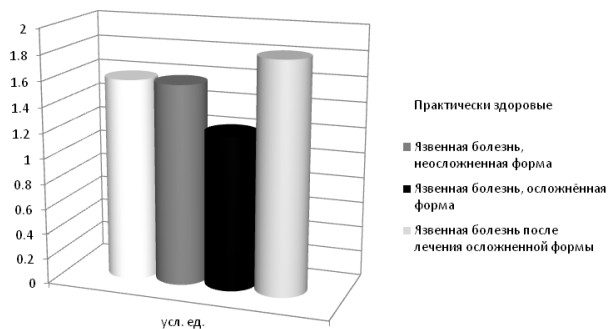


Рис. 2. Содержание гистонподобных белков H_{2A}, H₃, H₄ в крови у больных при различных формах язвенной болезни

Анализ показателей фракций гистонподобных белков H_{2A}, H₃, H₄ выявил, что у больных неосложненной формой язвенной болезни они не превышают значений показателей практически здоровых лиц.

У больных осложненной формой язвенной болезни содержание гистонподобных белков H_{2A}, H₃, H₄ снизилось на 23% в сравнении с показателями здоровых лиц, а после проведенного лечения зафиксирован рост фракций гистонподобных белков на 30% в сравнении с таковыми до лечения. Содержание гистонподобных белков фракции H_{2B} представлено на рис. 3.

Анализ результатов исследования содержания показателей фракции H_{2B}, показал однонаправленный характер, за исключением незначительного снижения показателей в крови больных осложненной формой язвенной болезни.

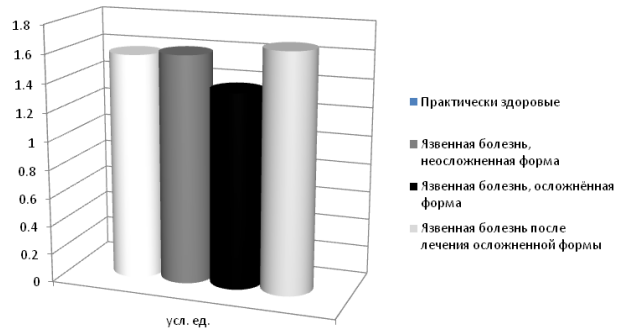


Рис. 3. Содержание гистонподобных белков (фракция H_{2B}) в крови у больных при различных формах язвенной болезни

Таким образом, зарегистрирована различная динамика изучаемых показателей гистонподобных белков в крови больных язвенной болезнью различных форм, что указывает на метаболические нарушения, происходящие в организме, связанные с изменениями в ядерных структурах.

Анализ полученных данных выявил, что язвенная болезнь любой формы индуцирует нарушение спектра нуклеосомных гистонов в крови больных, на основании чего следует предположить, что основной причиной изменения соотношения гистоновых белков является их окислительная модификация.

Таким образом, следствием изменения соотношения нуклеосомных гистонов и гистона H₁ может быть нарушение упаковки хроматина.

Результатом деструктивного действия активных форм кислорода на хроматин, очевидно, является как окислительная деструкция белков, так и липидов; токсичные катаболиты перекисного окисления липидов ведут к нарушению их нативной конформации и к утрате функциональной активности.

Анализ литературы [6,7] показывает, что одним из перспективных направлений является исследование внеклеточных нуклеиновых кислот как универсальных маркеров патологических процессов, происходящих в организме человека.

При анализе КРФ в крови больных неосложненной формой язвенной болезни зафиксировано достоверное увеличение показателей в 4 раза в сравнении с практически здоровыми лицами; наиболее высокие показатели содержания КРФ выявлены в крови больных язвенной болезнью с осложнениями. Анализ показателей КРФ после лечения выявил значительное понижение их уровня в крови у больных язвенной болезнью с осложнениями. Результаты исследования внеклеточных нуклеиновых кислот в крови при язвенной болезни представлены на рис. 4.

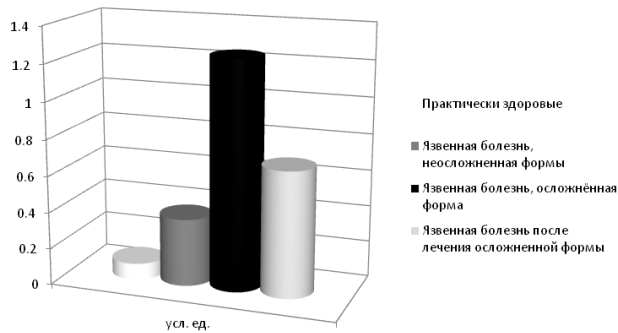


Рис. 4. Содержание внеклеточных КРФ в крови при различных формах язвенной болезни

Проведено сравнительное исследование концентрации внеклеточной РНК в крови практически здоровых лиц и больных различными формами язвенной болезни. Результаты исследования по содержанию внеклеточной РНК представлены на рис. 5.

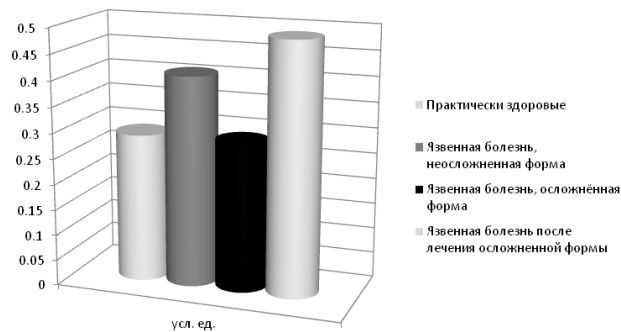


Рис. 5. Содержание внеклеточных РНК в крови у больных при различных формах язвенной болезни

Данные, приведенные на рисунке, указывают на достоверные различия в количествах циркулирующей внеклеточной РНК в группах с язвенной болезнью и практически здоровых лиц.

Анализ содержания РНК в крови больных неосложненной формой язвенной болезни выявил рост ее показателя на 30% в сравнении с таковыми практически здоровых лиц, а показатели в группе больных с осложнениями соответствовали контрольными данными.

При анализе внеклеточной РНК в группе больных осложненной формой язвенной болезни после проведенного лечения выявлен рост уровня, превышающий показатели в группе здоровых лиц и больных язвенной болезнью неосложненной формы.

Результаты собственного исследования по содержанию внеклеточной ДНК представлены на рис. 6.

Согласно данным исследования, установлен разнонаправленный характер накопления внеклеточной нуклеиновой кислоты в крови в группах.

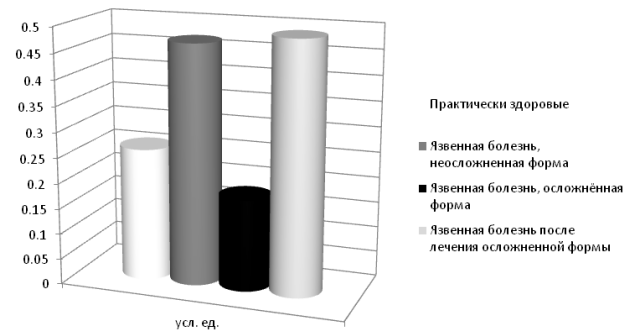


Рис. 6. Содержание внеклеточных ДНК в крови у больных при различных формах язвенной болезни

Показатель содержания вкДНК в крови больных язвенной болезнью без осложнений превышает таковые практически здоровых лиц в 1,9 раза. В группе больных осложненной формой язвенной болезни зафиксирован наиболее низкий уровень содержания - показатели на 30% ниже, чем в группе здоровых лиц. В группе больных осложненной формой язвенной болезни после лечения показатель вкДНК увеличился в 2,7 раза в сравнении с показателями до лечения.

Проведенные исследования позволяют заключить, что изменения концентраций внеклеточных нуклеиновых кислот в крови больных язвенной болезнью осложненной и неосложненной формами, по всей вероятности, вызваны продуктами окислительного стресса и могут являться маркерами элиминации нуклеиновых кислот из клеток.

Заключение. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки по сей день является значимой проблемой здравоохранения, так как этим заболеванием чаще всего страдают люди наиболее активного, работоспособного возраста, что указывает на социальную значимость проблемы. Язвенная болезнь, нередко ведет к развитию осложнений, которые угрожают жизни пациентов. Уменьшить число осложнений - важнейшая задача клинической медицины.

Установлено, что окислительный стресс, развивающийся в крови больных язвенной болезнью, приводит к повреждению ДНК и развитию воспалительных процессов. С учетом повышенного содержания в крови больных язвенной болезнью показателей вкДНК и гистонподобных белков можно также предполагать преобладание в них окислительных процессов. Известно, что длительное течение окислительного стресса ведет к истощению антиоксидантной системы и срыву адаптационных механизмов организма.

Исследования последних лет [2,11,14,18] показали, что анализ внеклеточных ДНК и РНК, циркулирующих в плазме крови, является ценным диагностическим подходом. Качественный и количественный состав

внеклеточных нуклеиновых кислот, обнаруживаемых в крови, является маркером патологических процессов.

В настоящее время показатель циркулирующих в плазме нуклеиновых кислот используется для диагностики рака, в том числе и на ранних стадиях заболевания, когда опухоль еще не различима инструментальными методами анализа, а также при мониторинге беременности, когда на основе анализа нуклеиновых кислот плода, циркулирующих в крови матери, устанавливают пол и резус-фактор ребенка, диагностируют осложнения течения беременности и генетические заболевания плода [12].

Патогенетические процессы, приводящие к повышению уровня внеклеточных нуклеиновых кислот в крови при заболеваниях практически не исследованы, однако получены предварительные данные [11,12,14] о наличии корреляций между концентрацией внеклеточной ДНК в крови и развитием таких заболеваний как рак молочной железы, рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, системная красная волчанка. Очевидно, что исследование процессов, обеспечивающих появление и циркуляцию внеклеточных нуклеиновых кислот, а также понимание их физиологической роли позволит получить новые данные о механизмах патогенеза рака и других заболеваний, сопровождающихся изменением уровня циркулирующих в крови нуклеиновых кислот [2].

Для определения биологической роли и диагностической ценности концентрации внеклеточных нуклеиновых кислот необходимо детальное исследование особенностей циркуляции нуклеиновых кислот в крови, факторов, влияющих на их концентрацию в крови, а также выявление достоверной корреляции между изменением концентрации внеклеточных нуклеиновых кислот в крови и развитием патологии.

Механизм поражения ДНК в результате окислительного стресса связан с запуском серии метаболических процессов внутри клетки, которые приводят к дальнейшему развитию окислительного стресса, запуская механизмы апоптоза.

Язвенная болезнь, являясь самым распространенным заболеванием органов пищеварения среди взрослого населения, нередко ведет к развитию осложнений, которые угрожают жизни пациентов. Уменьшить число осложнений - важнейшая задача клинической медицины. Актуальным является разработка рекомендаций по уменьшению факторов, способствующих развитию осложнений при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [19].

Учитывая вышеизложенное, по результатам проведенного исследования о изучении роли свободнорадикального окисления, внеклеточных нуклеиновых кислот, гистонно-

подобных белков для оценки степени нарушений метаболических процессов при осложненных и неосложненных формах язвенной болезни полученные результаты могут использоваться как прогностические маркеры развития осложнений язвенной болезни желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агол В.И., Богданов А.А., Гвоздев В.А. Под ред. Спирина А.С. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот // М.: Высшая школа, 1990. – 352.
2. Козлов В.А. Свободная внеклеточная днк в норме и при патологии // Медицинская иммунология 2013; 15(5): 399-412.
3. Коряков Д. Е., Закиян С. М., Власов В.В., Дементьева Е. В.. Нуклеосомная организация хроматина // Эпигенетика — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012; 7-30.
4. Ленинджер А. // Основы биохимии: В 3-х т. Т. 1. Пер. с англ. - М.: Мир;1985.
5. Маркушева Л.И., Савина М.И., Решина В.М. и др. // Клиническая лабораторная диагностика 2000; 7: 18-20.
6. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В. Б., Ключев Д.А., Танкибаева Н. У., Калиева Ш.С., Жолдаспаева Н. Б., Сиденко В.Л. Внеклеточные нуклеиновые кислоты в крови и моче больных диабетической нефропатией и артериальной гипертензией // Современные проблемы науки и образования 2012; 1.
7. Муравлева Л. Е. Молотов-Лучанский В. Б. Ключев Д. А. Внеклеточные нуклеиновые кислоты: происхождение и функции. // Современные проблемы науки и образования Выпуск № 2 - 2010; 15-19.
8. Назаров И.П., Винник Ю.С., Михайлович П.Ю., Шарова Т.С. Окислительный стресс в клинической анестезиологии, его диагностика и коррекция // Актуальные вопросы интенсивной терапии - 2010; - 27: 42-44.
9. Разин С.В. Хроматин: упакованный геном // С.В. Разин, А.А. Быстрицкий. - М.: БИНОМ: Лаборатория знаний; 2009:4-8.
10. Alberry M. et al. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast // Prenatal Diagnosis 2007; 27(5): 415-418.
11. Boon EM. et al. Y chromosome detection by Real Time PCR and pyrophosphorolysis-activated polymerisation using free fetal DNA isolated from maternal plasma // Prenatal Diagnosis 2007; 27(10): 932-937.
12. Bremnes R.M., Sirera R. Circulating tumor-derived DNA and RNA markers in blood: a tool for early detection, diagnostics, and follow up? // Lung Cance 2005; 49: 1-12.
13. Kolodny, G.M., Culp, L.A., Rosenthal, L.J. Secretion of RNA by normal and transformed cells. Exp Cell Res 1972; 73, 65-72.
14. Legler T.J. et al. Workshop report on the extraction of foetal DNA from maternal plasma. // Prenatal Diagnosis 2007; 27(9): 824-829.
15. Marzluff WF, Gongidi P, Woods KR, Jin J, Maltais LJ. The human and mouse replication-dependent histone genes. // Genomics 2002; 80(5): 487-98.

16. Marzluff WF, Wagner EJ, Duronio RJ. Metabolism and regulation of canonical histone mRNAs: life without a poly(A) tail // *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9(11): 843–54.
17. Sanchez-Cespedes, M., Esteller, M., Nawroz-Danish, H., Yoo, G.H., Jen, J., Herman, J.G., Sidransky, D. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients. // *Cancer Res* 2000; 60: 892-5.
18. Wang E., Batey A., Struble C., MusciTh., Song K., Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma // *Prenatal Diagnosis* 2013; 33(7): 662–666.
19. Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world// *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2011; 21(4): 613–35.
20. Wu, T.L., Zhang, D., Chia, J.H., Tsao, K.H., Sun, C.F., Wu, J.T. Cell-free DNA: measurement in various carcinomas and establishment of normal reference range. *Clin Chim Acta*, 2002; 321, 77-87.
21. Zheng Y., John S., Pesavento J. J., Schultz-Norton J. R., Schiltz R. L., Baek S., Nardulli A. M., Hager G. L., Kelleher N. L., Mizzen C. A.. Histone H1 phosphorylation is associated with transcription by RNA polymerases I and II. // *The Journal of Cell Biology* 2010; 189 (3): 407.

SUMMARY

MEASUREMENT OF HISTONES AND CIRCULATING EXTRACELLULAR NUCLEIC ACIDS IN PATIENTS' WITH COMPLICATED FORMS OF PEP-TIC ULCER

Yerznkyan G., Kultanov B., Shakeev K., Tatina Ye.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan, Kara-ganda

We studied 135 people (24 people, apparently healthy, 39 uncomplicated peptic ulcer disease, 42 people with complex forms peptic ulcer, 30 and after the treatment of complicated forms of peptic ulcer disease, both sexes (18-45 y.). In all patients, the diagnosis was confirmed fibrogastroduodenoscopy (EGD). Determination of histones and acid soluble fraction (ASF), RNA, DNA, in blood was performed by the method of L. Markusheva.

Studies have led to the conclusion that the change in the blood concentration of extracellular nucleic acids in patients with uncomplicated disease and complex shapes can be caused by oxidative stress products and can be a signal for elimination of nucleic acids from cells. We have registered various dynamics of the studied parameters histones in the blood of patients with various forms of peptic ulcer disease, which reflects the degree of metabolic abnormalities that occur in the body, associated with changes in the structure of the nucleus.

According to the results of our research in the study of the role of extracellular nucleic acids, histones to assess the extent of violations of metabolic processes at a peptic ulcer, complicated and uncomplicated form, the obtained results can be used as predictors of complications of a stomach ulcer.

Keywords: extracellular nucleic acids, peptic ulcer, acid-soluble fractions, cfRNA, cfDNA, histones.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГИСТОНОПОДОБНЫХ БЕЛКОВ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ерзкян Г.Г., Култанов Б.Ж., Шакеев К.Т., Татина Е.С.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Исследована кровь 135 больных язвенной болезнью желудка, из них 39 - без осложнений язвенной болезни, 42 - с осложненной формой язвенной болезни, 30 лиц с осложненной формой язвенной болезни после лечения и 24 - условно здоровых лиц (контрольная группа) в возрасте 18-45 лет, из них 88 (65%) мужчин, 47 (35%) - женщин. У всех пациентов диагноз язвенной болезни подтвержден методом фиброгастроуденоскопии. Определение содержания гистоноподобных белков и внеклеточных нуклеиновых кислот - КРФ, РНК, ДНК в крови проводилось по методу Л.И. Маркушевой.

Проведенные исследования позволяют заключить, что изменение концентрации внеклеточных нуклеиновых кислот в крови больных язвенной болезнью с осложненной и неосложненной формами, по всей вероятности, вызваны продуктами окислительного стресса и служат сигналом для элиминации нуклеиновых кислот из клеток.

Авторами зарегистрирована неоднородная динамика изучаемых показателей гистоноподобных белков в крови больных язвенной болезнью с различными формами осложнений, что указывает на метаболические нарушения, происходящие в организме, связанные с изменениями в ядерных структурах.

Данные, полученные в результате проведенного исследования, могут быть использованы как прогностические маркеры развития осложнений язвенной болезни желудка.

რეზიუმე

ჰისტონისმაგვარი ცილების და ცირკულირებადი უჯრედგარე ნუკლეინის მჟავების დონის განსაზღვრა ავადმყოფებში წყლულოვანი დაავადების გართულებული ფორმით

გ. ერზნკიანი, ბ. კულტანოვი, კ. შაკევი, ე. ტატიანი
ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

გამოკვლეულია წყლულოვანი დაავადებით 18-45 წწ. ასაკის 135 პირის სისხლი, მათ შორის 39 - წყლულოვანი დაავადებით გართულების გარეშე, 42 - წყლულოვანი დაავადების გართულებული ფორმით, 30 - წყლულოვანი დაავადების გართულებული ფორმით მკურნალობის შემდეგ, 24 - პირობითად ჯანმრთელი პირი (საკონტროლო ჯგუფი). 88 (65%) მამაკაცი და 47 (35%) ქალი. დაავადების დიაგნოზი დადასტურებული იყო ფიბროგასტროდუდენოსკოპიით. ჰისტონისმაგვარი ცილები და ცირკულირებადი უჯრედ-

გარე ნუკლეინის მჟავები სისხლში განისაზღვრა ლ. მარკუშევას მეთოდით.

ჩატარებული კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით, ავტორები დაასკვნია, რომ უჯრედგარე ნუკლეინის მჟავების კონცენტრაციის ცვლილება ავადმყოფების სისხლში წყლულოვანი დაავადების როგორც გართულებული, ისე გაურთულებული ფორმით, როგორც ჩანს, გამოწვეულია ჟანგვითი სტრესის პროდუქტებით და მიუთითებს ნუკლეინის მჟავების კლიმინაციაზე უჯრედებიდან.

სხვადასხვა ფორმით გართულებული წყლულოვანი დაავადებით ავადმყოფების სისხლში გამოვლენილია ჰისტონისმაგვარი ცილების მაჩვენებლების არაერთგვაროვანი დინამიკა, რაც მიუთითებს ბირთვულ სტრუქტურებში მიმდინარე ცვლილებებით გამოწვეულ მეტაბოლურ დარღვევებზე ორგანიზმში.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას კუჭის წყლულის გართულებების განვითარების პროგნოზულ მარკერად.

ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С В ГРУЗИИ

¹Церцвадзе Т.Н., ²Шарвадзе Л.Г., ³Метрели Д.М., ^{4,5}Руадзе Е.А.

¹Научно-практический центр инфекционной патологии, СПИДа и клинической иммунологии;
²Гепатологическая клиника „Гეპა“; ³ООО „Мრეველი“; ⁴Национальный центр контроля заболеваний и общественного здоровья им. Л. Сакварелидзе; ⁵ООО Рош Джорджия, Тбилиси, Грузия

Хронический гепатит С является одной из значимых проблем современного здравоохранения. Грузия принадлежит к странам с высоким распространением гепатита С, превалентность HCV составляет 6,7%. В 55-80% случаев инфекции HCV развивается хронический гепатит С, предопределяя формирование фиброза и цирроза печени примерно в 20% [12]. Целью лечения хронического гепатита С является полная элиминация вируса – состояние, при котором по истечении 6 месяцев после завершения лечения высокочувствительными лабораторными исследованиями наличие РНК вируса гепатита С в сыворотки крови не детектируется (стойкий вирусологический ответ - SVR) [20].

Вирус гепатита С характеризуется высокой вариабельностью. Различают 6 основных генотипов и,

приблизительно, 100 подтипов. Генотипы 1,2 и 3 распространены во всем мире, а остальные генотипы встречаются в определенных географических регионах. Естественное течение гепатита С для каждого генотипа идентично, однако шансы на исцеление при разных генотипах различаются. Шансы исцелиться при гепатитах первого и четвертого генотипов намного ниже в сравнении с гепатитами, вызываемыми вторым и третьим генотипами.

Комбинированное лечение пегинтерфероном альфа-2а (ПЕГАСИС®/PEGASYS®) и рибавирином (КОПЕГУС®/COPEGUS®) применяется с 2002 г. в США, Европе и многих других странах, в том числе и в Грузии. Данное лечение существенно повышает частоту стойкого вирусологического ответа (>50%

при комбинированной терапии пегинтерфероном и рибавирином) [13,23]. В зависимости от генотипа вируса, рекомендованная длительность лечения составляет от 24 до 48 недель и назначаются различные дозы рибавирина.

Согласно клиническим исследованиям, временной период, за который вирус гепатита С становится недетектируемым в образцах крови, представляет собой значительный прогностический фактор стойкого вирусологического ответа. На основании клинических исследований установлено прогностическое значение вирусологического ответа на 12-ой неделе лечения пациентов с хроническим гепатитом С, имеющих компенсированное заболевание печени [6,7]. По истечении 12 недель от начала лечения уменьшение вирусной РНК менее чем в 2 лог-а является отрицательным прогностическим фактором (>95%) стойкого вирусологического ответа для всех генотипов [6,7,16].

Целью проведенного когортного исследования являлась оценка положительной прогностической ценности быстрого вирусологического ответа (на 4 неделе лечения) и полного раннего вирусологического ответа (на 12 неделе лечения) для достижения стойкого вирусологического ответа по разным генотипам HCV.

Задачами исследования являлись: выявление и утверждение, связанных с вирусом, хозяином, или лечением факторов, которые оказывают влияние на вирусный ответ, SVR и развитие рецидивов (возраст, вес тела, пол, вирусная нагрузка до начала лечения, уровень АЛТ, степень печеночного фиброза, ответ в процессе лечения и экспозиция медикаментов, полиморфизм гена IL28B); установление корреляции по генотипам между SVR и общей длительностью лечения/длительностью лечения после становления РНК HCV недетектируемой; корреляция по генотипам между кумулятивными дозами рибавирина и пегинтерферона и SVR; сохранение ответа, достигнутого при завершении лечения, на протяжении последующих 24 недель, а также выявление частоты рецидивов.

Материал и методы. Проведено местное, проспективное, неинтервенционное когортное исследование, с вовлечением 530 пациентов трех исследовательских центров. Наблюдались взрослые пациенты, имеющие серологически подтвержденный хронический гепатит С (всех генотипов) без предварительного лечения пегилированным интерфероном. Для вовлеченных в исследование субъектов запланировано лечение ПЕГАСИСОМ® (пегинтерфероном альфа-2а) и КОПЕГУСОМ® (рибавирином) в соответствии с

установленным стандартом лечения и утвержденной на местном уровне медицинской инструкцией по применению продукта. Период наблюдения включал полный курс активного лечения ПЕГАСИСОМ®/КОПЕГУСОМ®, а также в течение 24 недель после завершения лечения. В данное неинтервенционное лечение не включены ВИЧ ко-инфицированные и/или HBsAg позитивные пациенты.

Определение концентрации РНК HCV осуществлялось до начала лечения, спустя 4 и 12 недель после начала лечения, по завершении лечения, а также через 24 недели после завершения лечения. При определении концентрации HCV использовались HCV-тесты Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan®. Стойкий вирусологический ответ определялся как недетектируемость РНК HCV спустя 24 недели после завершения лечения; быстрый вирусологический ответ определялся, как уровень РНК HCV в крови меньше ≤ 25 МЕ/мл на 4 неделе лечения; полный ранний вирусологический ответ определялся как уровень РНК HCV в крови меньше ≤ 25 МЕ/мл на 12 неделе лечения при условии, что у этих пациентов не наступал быстрый вирусологический ответ (оценка проводилась с применением теста CAP/CTM).

При анализе данных использовались методы описательной и аналитической статистики. Расчет размера выборки, необходимой для изучения положительной прогностической ценности быстрого вирусологического ответа и полного раннего вирусологического ответа, основывался на точности 95% доверительного интервала.

Результаты и их обсуждение. Описательный анализ: Из вовлеченных в исследование 530 пациентов обеих полов в возрасте ≥ 18 лет, 15 пациентов прекратили участие по разным причинам. Демографические и исходные характеристики вовлеченных в исследование пациентов приведены в таблице 1. Распределение пациентов по генотипам вируса гепатита С приведено в таблице 2. Степень повреждения печени оценивалась у всех пациентов. Оценка состояния печени чаще осуществлялась неинвазивным методом (86,4%), и только у 2 (0,39%) пациентов была проведена биопсия, в 13,2% случаев оценка степени фиброза печени инструментальными методами не проводилась. Из неинвазивных методов в 97,9% случаев проведена эластография печени. Цирроз печени подтвердился у 10,5% (25/516) пациентов, первая стадия цирроза - у 4,5% (25/516) пациентов, у 432 (83,7%) пациентов диагноз цирроза не установлен. Состояние стеатоза печени ультразвуковым методом оценено у 315 (61%) пациентов, а серологическим - у 0,9% (515/516). У 56% исследованных пациентов (182/320) наличие стеатоза печени не подтвердилось.

Таблица 1. Демографическая характеристика

Параметры	Пациенты (n=516)	
	n	%
Возраст, лет		
18-41	252	48,84
41+	264	51,16
Пол		
Женский	62	12,02
Мужской	454	87,98
Национальность		
Грузины	499	96,71
Азербайджанцы	4	0,78
Армяне	6	1,16
Русские	2	0,39
Других национальностей	5	0,97
Пути передачи		
Внутривенное потребление наркотиков	50	9,69
Половые контакты	8	1,15
Профессиональные контакты	6	1,16
Трансфузия	10	1,94
Перинатальный путь	1	0,19
Неизвестно	401	77,71
Различные медицинские манипуляции	40	7,75
Рост		
Средний, СД	178	7,6
Мин, Макс	155	200
Медиана	178	
Межквартильный диапазон [25%-75%]	174	183
Вес		
Средний, СД	87,5	14,9
Мин, Макс	48	181
Медиана	87	
Межквартильный диапазон [25%-75%]	78	96

Гематологические, серологические и иммунологические анализы. В процессе исследования гематологические и серологические анализы проведены 5-кратно: в начале исследования, на 4 и 12 неделях лечения, при завершении лечения и спустя 24 недели после завершения лечения. Иммунологические анализы проведены только в начале исследования.

Гематологические анализы. Средние и медианные значения количеств гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов и лейкоцитов до начала лечения соответствовали пределам нормы. В течение лечения показатели гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов снизились, хотя по истечении 24 недель после завершения лечения вновь повысились. Наибольшее флук-

туирование зафиксировано в изменениях показателей тромбоцитов, которые в процессе лечения снизились на 53 единицы, однако по истечении 24 недель после завершения лечения повысились вновь на 50 единиц. Флуктуация количеств других кровяных клеток наблюдалась в пределах 3 единиц.

Серологические анализы. Средние и медианные значения АЛТ до начала лечения превышали нормальные показатели ~ в 3 раза. В процессе лечения уровень АЛТ в крови снижался, а на 24 неделе лечения у 50% пациентов достигал уровня чуть меньше верхней границы нормы. Уровень тиреотропного гормона в крови в период лечения претерпевал лишь незначительные изменения. Средние и медианные значения АСТ до на-

Таблица 2. Распределение когорты по генотипам вируса гепатита С

Параметры	Пациенты (n=516)	
	n	%
I генотип	146	28,2
Ia	7	
Ib	135	
Iab	1	
Iac	1	
I (подтип не уточняется)	2	
II генотип	127	24,6
IIa	5	
IIab	1	
IIac	105	
II (подтип не уточняется)	13	
III генотип	239	46,3
IIIa	232	
IIIac	1	
III (подтип неизвестен)	6	
IV генотип	1	0,2
IV (подтип не уточняется)	1	
Рекомбинант		
2k:1b	3	0,6
Полиморфизм генов	52	10,1
rs12979860		
C/C	17	
C/T	26	
T/T	8	
rs8099917		
T/T	1	

чала лечения превышали нормальные показатели почти в два раза. По завершению лечения средний показатель уровня АСТ в крови опять обозначался вне пределов нормы, однако у 50% пациентов отмечался на уровне чуть меньше верхней границы.

Длительность лечения и дозы. 369 (71,6%) пациентов (369/515) получили лечебное назначение на 24 недели, а остальные 146 (28,4%) (146/515) - на 48 недель. Для 123 (24%) пациентов длительность лечения была сокращена, а для 6 (1%) - наоборот, продлена. Причина продления лечения во всех случаях состояла в упрочнении терапевтического эффекта, а сокращение длительности лечения было связано с побочными явлениями. Для 514 (99,6%) пациентов начальная доза пегинтерферона составила 180 мкг, а для 2 пациентов - 135 мкг. Начальная доза рибавирина для 62,2% пациентов составила 1200 мг, для 28,7% - 1000 мг, для 8,8% - 800 мг, для 0,3% - 600 мг.

Корреляционный анализ. Спустя 24 недели после завершения лечения из всех пациентов, у которых отмечался быстрый вирусологический ответ, только 185 (46%) пациентов прошли тестирование на вирусную нагрузку; а из всех пациентов, у которых отмечался полный ранний вирусологический ответ только 64 (58,2%) были протестированы на вирусную нагрузку. Результаты анализа свидетельствуют, что стойкий вирусологический ответ (SVR) достигнут для 93,1% пациентов, имевших быстрый вирусологический ответ (95% доверительный интервал 89,3%-96,7%, $p < 0.001$). Пациенты, имевшие полный ранний вирусологический ответ, достигли стойкого вирусологического ответа в 60,3% (95% доверительный интервал 48,3%-72,3%, $p < 0.202$). Результаты унивариационного анализа показали, что пациенты с недетектируемым уровнем содержания вируса в крови уже на 4 неделе лечения имели в 7,2 раза больше шансов достичь SVR в сравнении с пациентами, достигшими вирусологического ответа на 12 неделе лечения.

Влияние на вирусологический ответ факторов, связанных с вирусом, хозяином и лечением. Степень фиброза печени и вирусной нагрузки до начала лечения ассоциировалась с развитием вирусологического ответа в процессе лечения на статистически значимом уровне. Очевидно, чем выше степень фиброза печени, выраженная в колопаскалях до начала лечения, тем ниже шансы, что содержание вируса гепатита С в крови пациента станет недетектируемым - удастся достичь вирусологического ответа. Степень фиброза, выраженная в колопаскалях, распределена на 4 группы.

Унивариационный анализ показал, что в каждой группе пациенты имеют на 64% меньше шансов достичь вирусологического ответа (95% доверительный интервал 0,51-0,81) в сравнении с пациентами предыдущей группы. Согласно результатам регрессии Кокса этих шансов еще меньше - на 80% (95% доверительный интервал 0,73-0,88). Для пациентов, имеющих до начала лечения в 1 мл крови более 800.000 вирусов, по данным анализа логистической регрессии, шансов достижения вирусологического ответа меньше на 62% (95% доверительный интервал 0,38-1,01) в сравнении с пациентами, имеющими до начала лечения в 1 мл крови менее 800.000 вирусов, а по результатам регрессии Кокса, этих шансов еще меньше - на 75% (95% доверительный интервал 0,62-0,90).

Одновременного анализ модели мультивариационной регрессии возраста пациентов, степени печеночного фиброза и вирусной нагрузки до начала лечения выявил, что возраст пациентов не является статистически достоверным предиктором развития вирусологического ответа (соотношение шансов: 0,86; 95% доверительный интервал: 0,69-1,07; $p=0.176$).

Влияние на стойкий вирусологический ответ факторов, связанных с вирусом, хозяином и лечением. Результаты унивариационного анализа показали, что возраст пациентов и исходная степень печеночного фиброза являются статистически достоверными предикторами развития стойкого вирусологического ответа. Пациенты в возрасте старше 42 лет имели на 21% больше шансов (соотношение шансов 0,21; 95% доверительный интервал 0,10-0,47) для достижения стойкого вирусологического ответа в сравнении с пациентами в возрасте ≤ 42 лет. Достижение стойкого вирусологического ответа спустя 24 недели после завершения лечения статистически достоверно ассоциируется с исходной степенью печеночного фиброза (соотношение шансов 0,53; 95% доверительный интервал 0,38-0,74).

Влияние факторов, связанных с вирусом, хозяином и лечением на развитие рецидивов. По завершении лечения тест на нагрузку РНК вируса гепатита С был проведен для 275 пациентов, среди них у 244 (88,7%) достигнут вирусологический ответ, из них лишь 134 пациента провели последующее тестирование спустя 24 недели после завершения лечения. У 27 пациентов нагрузка РНК вируса гепатита С оказалась ниже детектируемого уровня, что составляет 20,2% всех протестированных пациентов (95% доверительный интервал 13,45-26,95). Из этих 27 пациентов 14 были инфицированы III генотипом вируса гепатита С, 9 - II генотипом, а 4 пациента - I генотипом. Наряду с возрастанием степени печеночного фиброза, возрастает риск развития рецидива. У лиц в возрасте 42 лет и старше, для пациентов каждой последующей группы печеночного фиброза имеется 3,46-кратный риск развития рецидива (95% доверительный интервал 0,93-12,88; $p=0.065$) по сравнению с предыдущей группой.

Корреляция между SVR и общей длительностью лечения/длительностью лечения после того, как вирус стал недетектируемым. Если не принимать во внимание, когда пациент достиг вирусологического ответа, длительность лечения после того, как вирус стал недетектируемым, ассоциировалось с развитием стойкого вирусологического ответа. Пациенты, находящиеся на лечении более 4 месяцев, имели больше шансов достичь стойкого вирусологического ответа в сравнении с пациентами, находящимися на лечении менее 4 месяцев. Для пациентов, имеющих все три генотипа вируса гепатита С, эта ассоциация была статистически достоверной.

Побочные явления и побочные реакции. У 271 пациента в процессе лечения отмечались побочные явления. Все побочные явления или медикаментозные побочные реакции расценены как ожидаемые, их частота не превышала прогнозируемые показатели и соответствовала хорошо известному профилю по безопасности пегилированного интерферона и рибавирина. В процессе исследования зафиксировано 17 серьезных побочных явлений и один случай беременности. Изменения в результатах лабораторного анализа в 12 случаях оценены как значимые медицинские явления, ассоциированные с исследуемым препаратом, и зафиксированы как серьезные и несерьезные побочные явления (таблицы 3 и 4).

Таблица 3. Показатели несерьезных побочных явлений, n=516

Кровяные клетки, гормональные и ферментные изменения	Количество пациентов	(%)	Количество случаев
Анемия	10	1.94	10
Билирубинемия	2	0.39	2
Тиреотоксикоз второй степени	1	0.19	1
Тромбоцитопения	16	3.10	18
Тромбоцитопения второй степени	1	0.19	1
Тромбоцитопения третьей степени	5	0.97	7
Лейкопения	5	0.97	5
Лейкопения второй степени	4	0.78	4
Лейкопения третьей степени	4	0.78	7
Нейтропения	14	2.71	15
Нейтропения второй степени	3	0.58	3
Нейтропения третьей степени	23	4.46	32
Повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, другие)	6	1.16	7
Сердечно-сосудистые заболевания			
Элевация сегмента ST	1	0.19	1
Гипертензия	3	0.58	3
Гипотензия	2	0.39	2
Тахикардия	1	0.19	1
Онемение рук	1	0.19	1
Варикозное расширение геморроидальных вен	1	0.19	1
Гиперемия	1	0.19	1
Покраснение (приливы)	1	0.19	1
Заболевания кожи и подкожных тканей			
Аллопеция	5	0.97	5
Зуд	9	1.74	9
Сухость кожи	6	1.16	6
Анальный зуд	1	0.19	1
Сыпь	4	0.78	4
Герпетическое высыпание	1	0.19	1
Фурункул левой ноздри	1	0.19	1
Потливость	1	0.19	1
Сухость во рту	3	0.58	3
Токсидермия	1	0.19	1
Ячмень	1	0.19	1
Заболевания костно-суставной системы и соединительной ткани			
Боль в суставах	65	12.60	68
Боль в мышцах	18	3.49	18
Боль в пояснице	2	0.39	2
Слабость мышц нижних конечностей	1	0.19	1
Аллергические и аутоиммунные заболевания			
Аллергические реакции	8	1.55	8
Аутоиммунный тиреоидит	2	0.39	2

Заболевания нервной системы			
Головная боль	31	6.01	31
Возбудимость	8	1.55	8
Мигрень	1	0.19	1
Головокружение	1	0.19	1
Снижение сексуальной потенции	1	0.19	1
Повреждения дыхательной системы			
Кашель	9	1.74	10
Бронхит	1	0.19	1
Пневмония	1	0.19	1
Гриппоподобный синдром	15	2.91	19
Боль в горле	1	0.19	1
Диспноэ	1	0.19	4
Симптомы заболевания желудочно-кишечной тракта			
Тошнота	5	0.97	5
Диарея	1	0.19	1
Запоры	2	0.39	2
Рвота	2	0.39	2
Изжога	1	0.19	1
Боль в эпигастрии	3	0.58	3
Метеоризм	2	0.39	2
Асцит	1	0.19	1
Симптомы общего характера			
Усталость	3	0.58	3
Пирексия	128	24.81	138
Адинамия	10	1.94	11
Общая слабость	75	14.53	76
Озноб	2	0.39	2
Потливость	1	0.19	1
Глазные заболевания			
Расплывчатое зрение	1	0.19	1
Ушные заболевания			
Шум в ушах	1	0.19	1
Ушная боль	1	0.19	1
Заболевания мочевых путей			
Учащение мочеотделения	2	0.39	2
Чувство жжения при мочеиспускании	1	0.19	1
Метаболические и эндокринные расстройства			
Потеря веса	1	0.19	1
Гипертиреозидизм	4	0.78	4
Гипотиреозидизм	2	0.39	2
Снижение аппетита	8	1.55	8
Психиатрические расстройства			
Возбуждение	10	1.94	10
Депрессия	10	1.94	10

Бессоница	11	2.13	11
Эмоциональная лабильность	3	0.58	3

Таблица 4. Серьезные побочные явления, n=516

Кровяная и лимфатическая система	Количество пациентов	%	Количество явлений, связанным с лечением
Анемия	1	0.19	1
Анемия IV степени	1	0.19	1
Тромбоцитопения	2	0.38	2
Тромбоцитопения IV степени	1	0.19	1
Лейкопения	1	0.19	1
Нейтропения	1	0.19	1
Нейтропения IV степени	6	1.16	6
Гипоальбуминемия	1	0.19	1
Инфекции			
Пневмония	1	0.19	0
Желудочно-кишечные расстройства			
Ректальное кровотечение	1	0.19	1
Кровоточивость языка	1	0.19	1
Повреждения дыхательной системы			
Одышка	1	0.19	1
Сердечные расстройства			
Тахикардия	1	0.19	1
Расстройства нервной системы			
Ажитирование	1	0.19	1

Результаты исследования показали, что чем раньше удастся достичь вирусологического ответа, тем больше вероятность достижения стойкого вирусологического ответа. Положительная прогностическая ценность быстрого вирусологического ответа (на 4 неделе) превышает положительную прогностическую ценность раннего вирусологического ответа (на 12 неделе) примерно на 30% (93,1% vs 60,3%). Достижение SVR удавалось чаще у пациентов, имеющих III генотип вируса гепатита С (82,9%), затем у пациентов, имеющих II генотип (56%) и, наконец, у имеющих первый генотип (24,4%). Следует отметить, что для всех пациентов, имеющих первый и второй генотип гепатита С, у которых отмечалось исчезновение вируса на 4 неделе лечения (быстрый вирусологический ответ), удалось достичь стойкого вирусологического ответа (100%). Для пациентов, имеющих третий генотип гепатита С, и при этом быстрый вирусологический ответ, достичь стойкого вирусологического ответа удалось только в 89,7% случаев. С другой стороны, развитие вирусологического ответа тесно ассоциируется с исходной степенью печеночного фиброза и уровнем РНК вируса гепатита С в крови до начала лечения. Статистический анализ показал, что пациенты с высокой нагрузкой вирусной РНК (>800.000) и высоким показателем печеночного

фиброза имели меньше шансов достижения вирусологического ответа. Степень печеночного фиброза до начала лечения также предопределяла достижение стойкого вирусологического ответа. Необходимо однако отметить, что эта ассоциация (между степенью печеночного фиброза и SRV) была статистически достоверной только для лиц в возрасте 42 или менее лет (соотношение шансов 0,25; 95% доверительный интервал 0,09-0,63). Унивариационный анализ показал, что чем выше показатель кПа, тем выше риск развития рецидивов, что имело статистическую достоверность только для группы пациентов в возрасте 42 и менее лет. Для пациентов каждой последующей группы кПа отмечалось 3,46-кратное повышение шансов (95% доверительный интервал 0,93-12,88; p=0.065) развития рецидивов по сравнению с пациентами предыдущей группы. У пациентов старше 42 лет такая ассоциация не наблюдалась (соотношение шансов 1,09; 95% доверительный интервал 0,67-1,77; p=0.719). Продолжительность лечения после того, как содержание вируса в крови стало недетектируемым, показало статистически достоверную связь с SVR при всех генотипах вируса гепатита С. Пациенты, продолжающие лечение еще 4 месяца, по достижении вирусологического ответа, имели 5-кратное повышение шансов достижения SVR

(95% доверительный интервал 2,48-10,1) в сравнении с пациентами, находящимися на лечении менее 4 месяцев. Однако, когда когорту подразделили на две группы пациентов - имеющих быстрый вирусологический ответ и полный ранний вирусологический ответ, статистически достоверная ассоциация проявилась только при полном раннем вирусологическом ответе. В частности, если пациент по достижении полного вирусологического ответа оставался на лечении еще 11 или больше недель, он имел в 2,77 раза больше шансов достичь стойкого вирусологического ответа (95% доверительный интервал 1,14-6,72; $p=0.024$) в сравнении с пациентами, которые оставались на лечении менее 11 недель.

Выводы: Анализ показал, что чем раньше достигается вирусологический ответ, тем выше шансы достижения SVR. Достижение вирусологического ответа на каждом этапе лечения ассоциируется с исходной степенью печеночного фиброза, выраженного в данном исследовании в килопаскалях, а также с исходной вирусной нагрузкой на грани статистической достоверности. Авторы предполагают, что между этими двумя прогностическими факторами существует взаимосвязь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betty Kirkwood, Jonathan Sterne. Essential Medical Statistics, 2nd edition. Textbook: Wiley-Blackwell: 2003.
2. Bisceglie Di AM. Hepatitis C. In: Bacon BR, O'Grady JG, Bisceglie Di AM, Lake JR, editors. Comprehensive clinical hepatology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier MOS-BY; 2006; 235-48.
3. Consensus Statement: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 1999; 31(Suppl 1):3-8.
4. Epstein M. International Society of Pharmacoeconomics. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005; 14(8):589-95.
5. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys®) plus ribavirin (Copegus®) in HCV genotype 1 or 4 'super-responders.' J Hepatol 2006; 44(Suppl 2): S6 (Abstract 8).
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-82.
7. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004;140:346-55.
8. Karchava M, Waldenström J, Parker M, Hallack R, Sharvadze L, Gatsrelia L, Chkhartishvili N, Dvali N, Dzigua L, Dolmazashvili E, Norder H, Tsertsvadze T., High Incidence of the hepatitis C virus recombinant 2k/1b in Georgi: Recommendations for testing and treatment. Hepatol Res. 2015; 45(13):1292-8.
9. Kukull WA, Ganguli M. Generalizability: the trees, the forest, and the low-hanging fruit. Neurology 2012; 78(23):1886-91.
10. Lavanchy D. Global surveillance and control of hepatitis C: Report of a WHO consultation. J Viral Hepat 1999;6:35-47.
11. Lavanchy D, McMahon B. Worldwide prevalence and prevention of hepatitis C. In: Liang TJ, Hoofnagle JH, editors. Hepatitis C, biomedical research reports. San Diego (CA): Academic Press; 2000: 185-201.
12. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000;132:296-305.
13. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut 2006; 55(9): 1350-9.
14. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005; 352(25): 2609-17.
15. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut 2006; 55(9):1350-9.
16. PEGASYS® Summary of Product Characteristics June 2006. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997; 349:825-32.
17. Rensing M., Blettner M., Klug SJ. Data Analysis of Epidemiological Studies: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(11): 187-92.
18. Sharvadze L, Nelson KE, Imnadze P, Karchava M, Tsertsvadze T. Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia. Georgian Med News 2008; 165:71-7.
19. Shiffman ML, Pappas S, Bacon B, Godofsky E, Nelson D, Harley H, et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin: findings from ACCELERATE. 2006 Poster at AASLD.
20. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-71.
21. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 129(2):522-7.
22. Yu ML, Chuang WL, Dai CY, Lee LP, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Different viral kinetics between hepatitis C virus genotype 1 and 2 as on-treatment predictors of response to a 24-week course of high-dose interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. Transl Res 2006; 148(3):120-7.
23. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, et al. DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study

comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43(2):250-7.

24. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Giancara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44(1):97-103.

SUMMARY

PROSPECTIVE OBSERVATIONAL COHORT STUDY OF PREDICTORS OF THE EFFECTIVENESS OF PEGYLATED INTERFERON IN PATIENTS WITH HEPATITIS C IN GEORGIA

¹Tsertsvadze T., ²Sharvadze L., ³Metreveli D.,
^{4,5}Ruadze E.

¹Infectious Pathology, AIDS and Clinical Immunology S/P Center; ²Hepatology Clinic "Hepa"; ³Ltd "Mrcheveli";
⁴National Center for Disease Control and Public Health;
⁵Roche Georgia LLC, Tbilisi, Georgia

The main objective of the study was to evaluate the predictive values of virological response at 4th and 12th weeks after treatment initiation on sustained virological response by HCV genotype in patients with hepatitis C in Georgia.

Local, non-interventional, prospective, cohort study was conducted in 2011-2016. A cohort of adult peginterferon treatment naïve patients with chronic hepatitis C were observed during the complete active treatment period with PEGASYS®/COPEGUS® and 24 weeks after the end of treatment. HCV RNA titers were assessed prior to treatment, after 4, 12 weeks of treatment, at the end of treatment and 24 weeks after the end of treatment. 530 men and women aged ≥ 18 years with serologically proven CHC (all genotypes) were enrolled in this study.

Enrolles study subjects were treated with PEGASYS® 180mg (peginterferon alfa-2a) in combination with COPEGUS® 200mg (ribavirin) according to the current standard of care and in line with current summary of product characteristics.

All clinical information for this cohort study was collected from the patient's medical records. All laboratory parameters which were collected for this observational study according to the protocol were performed in study centers. All data were analyzed with descriptive and analytical statistics.

Our analysis demonstrated that the early achievement of viral response predicts the higher probability of achieving sustainviral response. The viral response itself was

strongly associated with baseline liver fibrosis quantitative HCV RNA level. Early starting of treatment determines the probability of achievement higher osustain viral response.

Keywords: hepatitis C, chronic hepatitis, pegylated interferon, ribavirin, virological response.

РЕЗЮМЕ

ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С В ГРУЗИИ

¹Церцвадзе Т.Н., ²Шарвадзе Л.Г., ³Метревели Д.М.,
^{4,5}Руадзе Е.А.

¹Научно-практический центр инфекционной патологии, СПИДа и клинической иммунологии; ²Гепатологическая клиника „Гепа“; ³ООО „Мрчевели“; ⁴Национальный центр контроля заболеваний и общественного здоровья им. Л. Сакварелидзе, ⁵ООО Рош Джорджия, Тбилиси, Грузия

Проведено проспективное, обсервационное исследование предикторов эффективности лечения пегилированным интерфероном в когорте больных гепатитом С в Грузии. Основная цель исследования заключалась в оценке прогностических значений вирусологического ответа на 4 и 12 неделях после начала лечения на устойчивый вирусологический ответ у пациентов с гепатитом С в Грузии. Локальное, неинтервенционное, проспективное, когортное исследование проводилось с 2011 по 2016 гг. Наблюдались пациенты, ранее нелеченные пегинтерфероном и имеющие хронический гепатит С в течение всего периода активного лечения ПЕГАСИСОМ® / КОПЕГУСОМ® и спустя 24 недели после окончания лечения. Титры РНК вируса гепатита С оценивали до лечения, спустя 4, 12 недель лечения, в конце лечения и через 24 недели после окончания лечения. 530 мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет с серологически доказанным хроническим гепатитом С (всех генотипов) были включены в данное исследование. Пациентам назначалось лечение ПЕГАСИСОМ® 180 мкг (пегинтерферон альфа-2а) в комбинации с КОПЕГУСОМ® 200мг (рибавирин) в соответствии с установленным стандартом лечения и медицинской инструкцией по применению продукта. Все клинические данные, необходимые для исследования, заимствованы из медицинской карты пациентов. Лабораторные исследования, предусмотренные протоколом, проведены в исследовательских центрах. Собранные данные проанализированы с помощью методов описательной и аналитической статистики.

Результаты проведенного исследования выявили, что ранее достижение вирусного ответа тесно связано со степенью фиброза печени и исходным уровнем РНМ

С гепатита. Вовремя начатое лечение предопределяет предсказывает большую вероятность устойчивого вирусологического ответа.

რეზიუმე

პეგილირებული ინტერფერონით მკურნალობის ეფექტურობის პრედიქტორების პროსპექტული, ობსერვაციული, კოგორტული კვლევა C ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში საქართველოში

¹თ. ცერცვაძე, ²ლ. შარვაძე, ³დ. მეტრეველი, ^{4,5}ე. რუაძე

¹ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის ს/პ ცენტრი; ²ჰეპატოლოგიური კლინიკა „ჰეპა“; ³შპს „მრჩეველი“; ⁴სსიპ ლ. საყვარელიძის სახ. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი; ⁵შპს „როშ ჯორჯია“, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მყარი ვირუსული პასუხის პროგნოზული ღირებულების შეფასება მკურნალობის მე-4 და მე-12 კვირას C ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში საქართველოში.

2011-2016 წწ. საქართველოში ჩატარდა ადგილობრივი, პროსპექტული, არაინტერვენციური კოჰორტული კვლევა. დაკვირვება მიმდინარეობდა ქრონიკული C ჰეპატიტით პეგილირებული ინტერფერონით მანამდე არანამკურნალებ ზრდასრულ პაციენტების კოჰორტაზე. დაკვირვების პერიოდი მოიცავდა პეგასისით®/კოპეგუსით აქტიური მკურნალობის სრულ კურსს და მკურნალობის დამთავრებიდან 24 კვირის განმავლობაში. C ჰეპატიტის ვირუსის კონცენტრაცია განისაზღვრა მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის მე-4, მე-12 კვირას, მკურნალობის ბოლოს და მკურნალობის დასრულებიდან 24 კვირის შემდეგ. კვლევა მიმდინარეობდა სამ კვლევით ცენტრში; მასში ჩართული იყო 18 წლის ასაკის ორივე სქესის 530 პაციენტი, სე-

როლოგიურად დადასტურებული ქრონიკული C ჰეპატიტით.

კვლევაში ჩართულ სუბიექტებს, არსებული მკურნალობის სტანდარტების და წამლების სამედიცინო ინსტრუქციების გათვალისწინებით ჩატარდა ანტივირუსული კომბინირებული თერაპია პეგასისით - 180 მკგ (პეგინტერფერონი ალფა-2ა) და კოპეგუსით - 200 მკგ (რიბავირინი). კლინიკური ინფორმაცია შეგროვდა პაციენტის სამედიცინო ისტორიიდან; ლაბორატორიული ანალიზი, კვლევის პროტოკოლის შესაბამისად, ჩატარდა საკვლევ ცენტრებში. მონაცემთა ანალიზის დროს გამოყენებულ იქნა აღწერილობითი და ანალიტიკური სტატისტიკური მეთოდები.

ვირუსული პასუხის განვითარება მჭიდროდაა დაკავშირებული ღვიძლის ფიბროზის ხარისხსა და C ჰეპატიტის რნმ-ის საწყის დონესთან. ადრე დაწყებული მკურნალობა განსაზღვრავს მყარი ვირუსულ პასუხის განვითარების მაღალ ალბათობას.

DERMAL ADIPOSE TISSUE IN HAIR FOLLICLE CYCLING: POSSIBLE APPLICATIONS IN ALOPECIA?

¹Wollina U., ²Abdel Naser M.B., ³Kruglikov I.

¹Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; ²Department of Dermatology and Venereology, Ain Shams University Hospital, Cairo, Egypt; ³Wellcomet GmbH, Karlsruhe, Germany

Dermal white adipose tissue (dWAT) is a recently defined fat tissue depot, which is at least partly located within the dermis [1]. Dermal WAT produces the layered structures in rodents and the typical cone structures around the pilo-erect units in humans which can penetrate into the sWAT (Fig.). Dermal adipocytes create the boundary layer between the bulk subcutaneous adipose tissue (sWAT) and dermis and demonstrate some properties which are different from those typical for the bulk adipocytes [2]. It was reported that dermal adipocytes are involved in such physiological and pathological processes as thermoregulation, protection against skin infection, wound healing, scarring, skin aging and hair follicle cycling [2-4]. Recently it was implied that adipocytes located underneath the psoriatic lesions could be involved in pathogenesis of psoriasis [5]. These multiple properties can be connected with an intermediate phenotype of adipocytes from this special superficial WAT layer which should bear the markers typical to both classical adipocytes and dermal cells [2,3]. Such intermediate phenotype is well established in cancer associated adipocytes and fibroblasts observed near the progression front in breast cancer [6,7].

It was reported that dermal adipocytes are sufficiently involved in morphogenesis and cycling of hair follicles (HFs) [8,9]. Most recently it was demonstrated that dermal papilla cells co-cultured with immature - but not

with mature! - adipocytes induced a greater hair induction through activation of peroxisome proliferation-activated alpha-receptor [10]. These findings can significantly influence the future development in the fields of trichology and alopecia treatments. In the present article we discuss the recent insights in this field.

Correlations between HF cycling and dWAT structure

From investigations in mice and pigs it is known, that dWAT develops early during embryogenesis from hypodermal cells [11]. This development was independent from formation of sWAT. In late fetal period dWAT and sWAT became separated by *musculus panniculus carnosus*. After birth, the thickness of dWAT increased rapidly until day 12 in association with downward extension of hair follicles. During the following days the thickness of dWAT varied in parallel to the hair follicle growth phase being the lowest with telogen and reaching its maximum with anagen.

In contrast to mice, dWAT in human skin is closely attached to HFs producing the so called "dermal cones" (Fig.), which penetrate into the sWAT creating there the imaginary structures known as "fat domes" [12-14]. Dermal cones are defined as specific anatomic units around the deep part of the hair follicle with a maximum diameter of 2 to 3 mm. In early human fetuses, dermal cones are absent.

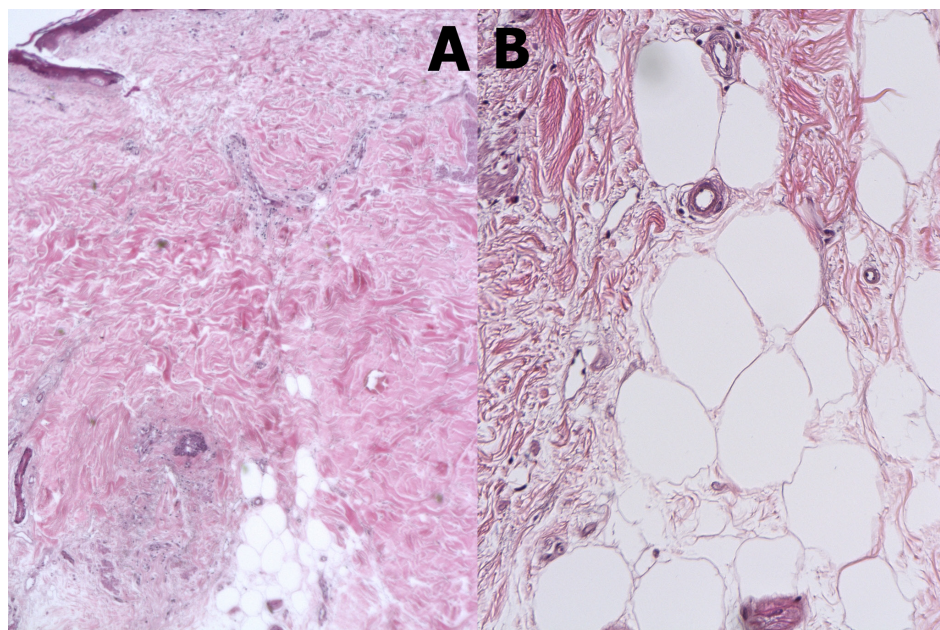


Fig. Dermal white adipose tissue cones. (a) Overview, (b) detail (HE x 40 and x 200)

Adipocytes from dWAT possess the capacity to modify the differentiation and cycling of HF [8,15,16]. Dermal WAT contains both immature and mature adipocytes. Redistribution of immature dermal adipocytes in the vicinity of HF was shown to be not only necessary, but also sufficient for proper HF cycling [8]. While the lipodystrophic A-ZIP/F1 mice, who lack mature white adipocytes system-wide and only have immature adipocytes demonstrate almost normal HF cycling, the mature adipocytes appear to be less essential for this cycling. HF and dermal adipocytes can also communicate through the Wnt signaling which is essentially involved in hair cycling, since Wnt can activate the adipocyte differentiation in dWAT [17].

During hair cycle, mature intradermal adipocytes express BMP2 messenger RNA (mRNA) which is an inhibitory signal for bulge cell activity by intracellular Smad phosphorylation [18]. One regulator of this process can be leptin which is differentially expressed in various phases of hair cycle. The lowest local level of this adipokine was found in early anagen phase; it becomes upregulated in late anagen and reaches the maximum in telogen phase. This correlates with reported dynamics of mature adipocytes in HF cycle: the number of mature dermal adipocytes reaches its maximum during late-anagen [8]. Interestingly, keratin-15-positive hair bulge cells express the leptin receptor in anagen and telogen hair follicles in mice and in human hair follicles from the scalp, which means that these cells can indeed respond to a local leptin concentration. Moreover, leptin was reported to contribute to adipocyte-mediated growth inhibition of anagen phase vibrissa hair as demonstrated in organ culture and co-culture systems [19].

Correlation between HF growth and dWAT was also recently reported in Myelin Protein Zero-Like 3 (*Mpz3*^{-/-}) knockout mice [20]. *Mpz3*^{-/-} mice show hair loss soon after birth. Histologically, severe sebaceous gland hypertrophy and increased dermal thickness have been observed, but no significant changes in the hair cycle. *Mpz3* promoter has been localized within the companion layer and inner root sheath of the hair follicle, sebaceous glands, and epidermis. Loss of *Mpz3* function also caused a striking reduction in dWAT thickness as well as in adipocyte sizes. These data suggest that *Mpz3* is involved in the complex interaction between dermal adipocytes and hair follicles. Very recently the same group demonstrated that loss of *Mpz3* function causes development of seborrheic dermatitis-like phenotype in mice [21].

Similarly, knockout mice for Early B-cell factor-1 (*Ebfl*^{-/-}) are characterized by reduced dWAT and lack of adipocyte progenitors in postnatal skin. Their hair follicles fail to re-enter anagen [22]. Also, knockout mice for *Waved-5* (*EGFR*^{-/-}) have a reduced number of adipocytes in dWAT which correlates with a delayed entry of hair follicles into the anagen phase. This argues for an important function of EGFR signaling in hair cycle control and interaction of HF with dWAT [23].

Further, transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C-I in the skin and fatty acid transport protein (FATP)-4-deficient mice have difficulties in lipid storage leading to the reduced dWAT and hair loss [24]. Apolipoprotein C1 (*APOC1*) mutant mice have a lack of dWAT with scaly skin, loss of hair and atrophic sebaceous glands [25]. Local injections of platelet-derived growth factor, which is significantly elevated in immature intradermal adipocytes, were able to induce anagen phase in murine HF [8,26].

Altogether, there are multiple correlations between the HF state and dWAT which were observed in different knockout models and which indicate that dermal adipocytes are significantly involved in physiological and pathological processes of HF cycling.

Dermal adipocytes can induce local cutaneous fibrosis

Adjacent adipose tissue can effectively influence the structure and functioning of reticular dermis. This interaction is strongly dependent on the morphological properties of adipocytes: it was shown that enlarged, but not small, adipocytes can significantly suppress the synthetic activity of fibroblasts [27]. Moreover, it was reported that local expansion of WAT correlates with decrease of elastic fiber content in the dermis [28].

Dermal adipocytes are not only able to influence the dermal structure and function but also can be an important source of new dermal cells especially in repair and remodeling processes. Acute mechanical or thermic injury to adipose tissue causes a phenotypic transformation of the mature adipocytes into fibroblast-like cells with a primitive phenotype [29]. Fibroblast-like cells were reported to appear both from mature adipocytes and dermal adipogenic progenitors, although the synthetic properties of these cells are different. Whereas the adipogenic progenitors can differentiate into highly synthetically active myofibroblast-like cells, mature adipocytes transform into less synthetically active fibroblast-like cells having multi-lineage properties [30,31]. Differentiation of dermal adipogenic progenitors into myofibroblasts named adipocyte-myofibroblast transition (AMT) and induction of dermal fibrosis by these cells correlates with an atrophy of the adjacent dWAT layer which takes place before the onset of fibrosis [30].

Appearance of local fibrotic structures is typical for some physiological and pathological processes connected with HF cycling. The most important examples of such fibrosis are the interfollicular fibrosis which is common in scarring alopecia, perifollicular fibrosis and residual fibrovascular tracks (FTs), also known as connective tissue streamers or stelae, in the transient lower part of cycling HF [32]. FTs normally appear during the involution phase of HF cycle presenting a type of micro-scarring, which should fill the open HF track.

FTs appear predominantly in patients with non-scarring (86%) and much less in scarring alopecia (14%) [33]. Peri-

follicular fibrosis accompanied by significant thickening of the follicular dermal sheath and appearance of FTs were considered as typical signs of androgenetic alopecia leading to the miniaturization of terminal hairs [34]. Pericellular fibrosis was supposed to be an important pathogenic mechanism in androgenetic alopecia [35, 36]. Since appearance of these fibrotic structures spatially and temporally correlates with disappearance of dermal adipocytes, it can be strongly assumed that this process is also connected with AMT. This clearly demonstrates that dermal adipocytes can play an important role not only in physiological but also in pathological HF cycling.

Adipose tissue in the management of human alopecia and HF transplantation

Provided AMT is involved in miniaturization of terminal hairs through production of perifollicular fibrosis, dermal adipocytes should be pathophysiologically linked to androgenetic alopecia. Disappearance of these cell from the proximity of HFs and their differentiation into the myofibroblasts should be the negative prognosis for alopecia. On the other hand, it can be assumed that a local stimulation of adipogenic differentiation of adipose-derived stem cells (ADSCs) or injection of these cells in the area with miniaturized HFs can stimulate the hair regrowth.

Adipose-derived stem cell (ADSCs)-conditioned medium was used in treatment of alopecia and demonstrated significant induction of hair growth [37]. Recently, these experiments were successfully repeated in contra-lateral control study [38]. It was even proposed that this method could be a new option in treatment of alopecia [39]. Additionally, autologous fat graft in patient with atrophic scarring alopecia was able to induce the eyebrow regrowth and achieve marked clinical improvement in both a linear depressed atrophic scar and an alopecia patch [40].

Influence of dermal adipocytes on HF cycling and miniaturization can be also consequently used in surgical hair restoration procedures. One of the authors indeed observed the improved outcome by hair transplantation in alopecia with the donor hairs which were obtained with preservation of perifollicular dWAT (Abdel Naser, personal communication). This important topic should be, however, first properly investigated.

Outlook

Whereas most of the investigations on interplay between hair cycling and dWAT have been performed in rodents, it can be assumed that some general results are valid also in humans [9]. One of the most important mechanisms leading to HF miniaturization and appearance of alopecia can be AMT which connects the adipose tissue atrophy with local dermal fibrosis. It can be thus assumed that all invasive and non-invasive treatment methods connected with stimulation of adipogenic differentiation in dWAT should stimulate the HF regrowth. At the same time, influence of dWAT on hair

cycling should be dependent on the local ratio immature/mature adipocytes, which can be modulated by different internal and external factors. For example, bleomycin suppresses the adipogenesis in ADSCs, and thus can shift this ratio to the immature pool [41].

Although the current amount of data on therapeutic usage of dermal adipose tissue is limited, basic research in this field offers a new venue for the development of novel treatment strategies in human hair disorders.

Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose.

Disclosure Statement

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Driskell RR, Jahoda CA, Chuong CM, Watt FM, Horsley V. Defining dermal adipose tissue. *Exp Dermatol*. 2014;23(9):629-31.
2. Kruglikov IL, Scherer PE. Dermal adipocytes: from irrelevance to metabolic targets? *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:1-10.
3. Kruglikov IL, Scherer PE. Dermal adipocytes and hair cycling: is spatial heterogeneity a characteristic feature of the dermal adipose tissue depot? *Exp Dermatol* 2016;25:258-62.
4. Alexander CM, Kasza I, Yen CL, Reeder SB, Hernando D, Gallo RL, et al. Dermal white adipose tissue: a new component of the thermogenic response. *J Lipid Res* 2015;56:2061-9.
5. Kruglikov IL, Scherer PE, Wollina U. Are dermal adipocytes involved in psoriasis? *Exp Dermatol* 2016; doi: 10.1111/exd.12996.
6. Sugimoto H, Mundel TM, Kieran MW, Kalluri R. Identification of fibroblast heterogeneity in the tumor microenvironment. *Cancer Biol Ther* 2006;5:1640-6.
7. Bochet L, Lehuédé C, Dauvillier S, Wang YY, Dirat B, Laurent V, et al. Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer. *Cancer Res*. 2013;73:5657-68.
8. Festa E, Fretz J, Berry R, Schmidt B, Rodeheffer M, Horowitz M, et al. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell* 2011;146:761-71.
9. Kruglikov IL, Scherer PE. Skin aging: are adipocytes the next target? *Aging* 2016;8:1457-69.
10. Huang CF, Chang YJ, Hsueh YY, Huang CW, Wang DH, Huang TC, et al. Assembling composite dermal papilla spheres with adipose-derived stem cells to enhance hair follicle induction. *Sci Report* 2016;6:26436.
11. Wojciechowicz K, Gledhill K, Ambler CA, Manning CB, Jahoda CA. Development of the mouse dermal adipose layer occurs independently of subcutaneous adipose tissue and is marked by restricted early expression of FABP4. *PLoS One* 2013;8:e59811.

12. Matsumoto M, Kano K, Kondo D, Fukuda N, Iribe Y, Tanaka N, et al. Mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells exhibit multilineage potential. *J Cell Physiol* 2008;215:210-22.
13. Engrav LH et al. Functional genomics unique to week 20 post wounding in the deep cone/fat dome of the Duroc/Yorkshire porcine model of fibroproliferative scarring. *PLoS One* 2011;6: e19024.
14. Chiang RS, Borovikova AA, King K, Banyard DA, Lalezari S, Toranto JD, et al. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Rep Reg* 2016;24:466-77.
15. Misago N, Toda S, Sugihara H, Kohda H, Narisawa Y. Proliferation and differentiation of organoid hair follicle cells co-cultured with fat cells in collagen gel matrix culture. *Br J Dermatol* 1998;139:40-8.
16. Zhang P, Kling RE, Ravuri SK, Kokai LE, Rubin JP, Chai JK, et al. A review of adipocyte lineage cells and dermal papilla cells in hair follicle regeneration. *J Tissue Eng* 2014;5:1-10.
17. Donati G, Proserpio V, Lichtenberger BM, Natsuga K, Sinclair R, Fujiwara H, Watt FM. Epidermal Wnt/ β -catenin signaling regulates adipocyte differentiation via secretion of adipogenic factors. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014;111:E1501-9.
18. Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, Baker RE, Maini PK, Maxson R, et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008;451:340-344.
19. Yang CC, Sheu HM, Chung PL, Chang CH, Tsai YS, Hughes MW, et al. Leptin of dermal adipose tissue is differentially expressed during the hair cycle and contributes to adipocyte-mediated growth inhibition of anagen-phase vibrissa hair. *Exp Dermatol* 2015;24:57-60.
20. Leiva AG, Chen AL, Devarajan P, Chen Z, Damanpour S, Hall JA, et al. Loss of Mpzl3 function causes various skin abnormalities and greatly reduced adipose depots. *J Invest Dermatol* 2014;134:1817-27.
21. Wikramanayake TC, Borda LJ, Wang Y, Duffort S, Reyes-Capo A, Barsam A, et al. Loss of Mpzl3 function causes seborrheic dermatitis-like phenotype in mice. *Exp Dermatol* 2016; doi: 10.1111/exd.13150.
22. Hesslein DG, Fretz JA, Xi Y, Nelson T, Zhou S, Lorenzo JA, et al. Ebf1-dependent control of the osteoblast and adipocyte lineages. *Bone* 2009;44:537-46.
23. Sugawara K, Schneider MR, Dahlhoff M, Kloepper JE, Paus R. Cutaneous consequences of inhibiting EGF receptor signaling in vivo: normal hair follicle development, but retarded hair cycle induction and inhibition of adipocyte growth in Egfr(Wa5) mice. *J Dermatol Sci* 2010;57:155-61.
24. Schmidt B, Horsley V. Unravelling hair follicle-adipocyte communication. *Exp Dermatol* 2012;21:827-30.
25. Jong MC, Gijbels MJ, Dahlmans VE, Gorp PJ, Koopman SJ, Ponc M, et al. Hyperlipidemia and cutaneous abnormalities in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C1. *J Clin Invest* 1998;101:145-52.
26. Tomita Y, Akiyama M, Shimizu H. PDGF isoforms induce and maintain anagen phase of murine hair follicles. *J Dermatol Sci* 2006;43:105-15.
27. Ezure T and Amano S. Negative regulation of dermal fibroblasts by enlarged adipocytes through release of free fatty acids. *Journal of Investigative Dermatology* 2011;131:2004-09.
28. Ezure T, Amano S. Increment of subcutaneous adipose tissue is associated with decrease of elastic fibres in the dermal layer. *Experimental Dermatology*. 2015;24:924-29.
29. Andrade ZDA, de-Oliveira-Filho J, Fernandes AL. Interrelationship between adipocytes and fibroblasts during acute damage to the subcutaneous adipose tissue of rats: an ultrastructural study. *Brazil J Med Biol Res* 1998;31:659-64.
30. Marangoni RG, Korman BD, Wei J, Wood TA, Graham LV, Whitfield ML, et al. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1062-73.
31. Matsumura H, Engrav LH, Gibran NS, Yang TM, Grant JH, Yunusov MY, et al. Cones of skin occur where hypertrophic scar occurs. *Wound Repair Regen* 2001;9:269-77.
32. Kruglikov IL. Melanin light absorption as the necessary but not sufficient condition for photoepilation: miniaturization and eclipse phenomena. *Am J Cosmet Surg* 2013;30:21-7.
33. Horenstein MG, Jacob JS. Follicular streamers (stela) in scarring and non-scarring alopecia. *J Cutan Pathol* 2008;35:1115-20.
34. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trend Mol Med* 2001;7:293-301.
35. Yoo HG, Kim JS, Lee SR, Pyo HK, Moon HI, Lee JH, et al. Perifollicular fibrosis: pathogenetic role in androgenetic alopecia. *Biol Pharm Bull* 2006;29:1246-50.
36. Tellez-Segura R. Involvement of mechanical stress in androgenetic alopecia. *Int J Trichol* 2015;7:95-9.
37. Fukuoka H, Suga H, Narita K, Watanabe R, Shintani S. The latest advance in hair regeneration therapy using proteins secreted by adipose-derived stem cells. *Am J Cosm Surg* 2012;29:273-82.
38. Fukuoka H, Suga H. Hair regeneration treatment using adipose-derived stem cell conditioned medium: follow-up with trichograms. *Eplasty* 2015;15:e10.
39. Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic alopecia: an update of treatment options. *Drugs* 2016;76:1349-64.
40. Dini M, Mori A, Li AQ. Eyebrow regrowth in patient with atrophic scarring alopecia treated with an autologous fat graft. *Dermatol Surg* 2014;40:926-8.
41. Ohgo S, Hasegawa S, Hasebe Y, Mizutani H, Nakata S, Akamatsu H. Bleomycin inhibits adipogenesis and accelerates fibrosis in the subcutaneous adipose layer through TGF- β 1. *Exp Dermatol* 2013;22:769-71.

SUMMARY

DERMAL ADIPOSE TISSUE IN HAIR FOLLICLE CYCLING: POSSIBLE APPLICATIONS IN ALOPECIA?

¹Wollina U., ²Abdel Naser M.B., ³Kruglikov I.

¹Department of Dermatology and Allergy, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Germany; ²Department of Dermatology and Venereology, Ain Shams University Hospital, Cairo, Egypt; ³Wellcomet GmbH, Karlsruhe, Germany

Cross-talk between the hair follicles (HF) in different stages of their cycling and adjacent adipose tissue is a new important topic which is of both theoretical and practical interest.

Objective - to analyze available data on possible interrelationship of dermal adipose tissue and hair follicle cycling.

Experimental results obtained in rodents clearly demonstrate that HF cycling is connected to adjacent dermal adipose tissue. Recently uncovered adipocyte-myofibroblast transition can be significantly involved in miniaturization of HF and be an important pathophysiological step in androgenetic alopecia.

Improvement of adipogenic environment of HF can be important both in treatment of alopecia and in surgical hair restoration procedures.

Keywords: hair follicles; white adipose tissue; dermal adipocytes, alopecia.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ КОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЦИКЛЕ ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ АЛОПЕЦИИ

¹Воллина У., ²Абдель Насер М.Б., ³Кругликов И.М.

¹Академический клинический госпиталь Дрезден-Фридрихштадт, кафедра дерматологии и аллергологии, Дрезден, Германия; ²Университетская больница Айн-Шамс, кафедра дерматологии и венерологии, Каир, Египет; ³Wellcomet GmbH, Карлсруэ, Германия

Обратная связь между волосяными фолликулами (ВФ) на разных этапах их циклирования и смежных жировых тканей является новой значимой темой, представляющей как теоретический, так и практический интерес.

Целью исследования явился анализ имеющихся дан-

ных о возможной взаимосвязи между кожной жировой тканью и циклом волосяных фолликулов.

Результаты экспериментальных исследований, проведенных на грызунах, очевидно указывают, что циклирование ВФ взаимосвязано с прилежащей кожной жировой тканью. Недавно обнаруженный переход адипоцит-миофибробласт может быть существенно вовлечен в миниатюризацию ВФ и оказаться значимым патофизиологическим шагом в андрогенетической алопеции.

Улучшение адипогенной среды ВФ может быть значимым как при лечении облысения, так и при хирургических процедурах восстановления волос.

რეზიუმე

კანის ცხიმოვანი ქსოვილის როლი თმის ფოლიკულების ციკლში: ალოპეციის დროს გამოყენების შესაძლებლობა

¹უ. ვოლინა, ²მ. აბდელ ნასერ, ³ი. კრუგლიკოვი

¹დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის კათედრა, დრეზდენ-ფრიდრიხშტადტის კლინიკური ჰოსპიტალი, დრეზდენი, გერმანია; ²დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის კათედრა, აინ-შამსის საუნივერსიტეტო საავადმყოფო, კაირო, ეგვიპტე; ³Wellcomet GmbH, კარლსრუე, გერმანია

ციკლის სხვადასხვა ეტაპზე თმის საფარის ფოლიკულებს (თფ) და მოსაზღვრე ცხიმოვან ქსოვილებს შორის უკუკავშირის შესწავლა მეტად მნიშვნელოვანია თეორიული და პრაქტიკული თვალსაზრისით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არსებული მონაცემების ანალიზი კანის ცხიმოვან ქსოვილისა და თმის საფარის ფოლიკულებს შორის სავარაუდო ურთიერთკავშირის არსებობის შესახებ.

მდრღნელებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების შედეგები ნათლად მიუთითებს, რომ თფ-ის ციკლურობა კორელირებს კანის მოსაზღვრე ცხიმოვან ქსოვილთან. არც თუ დიდი ხნის წინ აღმოჩენილი ადიპოციტ-ფიბრობლასტების გარდაქმნა შეიძლება არსებითად იყოს ჩართული თფ-ის მინიატურიზაციაში და მნიშვნელოვან როლს წარმოადგენდეს ანდროგენური ალოპეციის პათოფიზიოლოგიაში.

შესაძლოა, თფ-ის ადიპოგენური გარემოს გაუმჯობესება მნიშვნელოვანი აღმოჩნდეს სიმფლოტის მკურნალობისა და თმის აღდგენის ქირურგიული პროცედურებისათვის.

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

¹Швед Н.И., ²Цуглевич Л.В., ¹Киричок И.Б., ¹Левицкая Л.В., ¹Бойко Т.В., ¹Кицак Я.М.

¹ГВУЗ: "Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины";
²Хмельницькая обласная больница, Хмельницький, Украина

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе и острый коронарный синдром (ОКС), считаются одной из основных причин сердечно-сосудистой смертности во всем мире [2,12], поэтому поиски оптимальных программ лечения данной категории пациентов по сей день являются актуальными [4]. В развитых странах мира кардиологическая реабилитация является эффективным с медицинской точки зрения (воздействие на выживание и качество жизни больных) и, в целом, экономически выгодным для здравоохранения и общества лечением кардиологических больных, выздоравливающих после перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний острого характера (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острая сердечная недостаточность), а также оперативных вмешательств и инвазивных процедур (реваскуляризация, операции на сердце и крупных сосудах) [6,7,9].

Доказательная база по изучению эффективности кардиореабилитации по сей день является достаточно мощной, и свидетельствует о том, что комплексные кардиореабилитационные программы значительно снижают показатели смертности, риск повторных госпитализаций, потребность в реваскуляризации, риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности и при этом значительно улучшается качество жизни больных [5,11]. Следует отметить, что кардиореабилитация существенно снижает указанные риски даже на фоне применения современных высокотехнологических средств кардиохирургического и фармакологического воздействий [13]. Не без основания считают, что именно благодаря внедрению в течение последних 30 лет реабилитационных и профилактических программ в странах Западной Европы и США смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшилась на 20-30% [8].

Значительное влияние кардиореабилитации на выживание и улучшение качества жизни пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, как полагают, опосредуется несколькими факторами, в том числе физиологичностью физических тренировок, психологическими преимуществами групповой поддержки и консультирования, улучшением комплаенса профилактической терапии, улучшением контроля за сердечно-сосудистыми рисками [10,14]. К сожалению, даже при таких явных преимуществах, применение кардиореабилитации ограничено, - только около 25% пациентов в США принимают участие

в таких программах. В Украине внедрение современных технологий и методов кардиореабилитации находится на начальном этапе [4,5], недостаточно апробированы также программы реабилитации больных с острым коронарным синдромом, перенесших оперативные вмешательства на коронарных артериях.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определить особенности нарушений и эффективность коррекции систоло-диастолической дисфункции левого желудочка и вариабельности ритма сердца на этапе кардиореабилитации у больных острым коронарным синдромом, которым проведена реваскуляризация коронарных артерий.

Материал и методы. Опытную группу составили 40 больных с острым коронарным синдромом, которым проводили реваскуляризацию коронарной артерии путем баллонной ангиопластики и установки простого металлического стента. Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST установлен согласно клиническому протоколу и рекомендациям Экспертной группы МЗ Украины (2011 г.) у 25 (62,5%) пациентов, а ОКС без подъема ST - у 15 (37,5%) больных. Средний возраст обследованных составил 52,6±6,7 и колебался в пределах от 37 до 74 лет. Контрольную группу составили 20 пациентов с ОКС, которым проведено только медикаментозное лечение с использованием прямых антикоагулянтов, двойной антитромбоцитарной терапии, а также β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и статинов. Кардиохирургическое вмешательство у пациентов этой группы не проводилось в связи с их письменным отказом. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим показателям и общеклиническому состоянию. Пациенты опытной группы были разделены на 2 подгруппы: первую подгруппу составил 21 (52,5%) больной ОКС, которым проводили реваскуляризационную терапию в сочетании со стандартным лечением и программой реабилитации согласно утвержденным МЗ Украины протоколам. Вторую подгруппу составили 19 (47,5%) пациентов с ОКС, которым проводили коронарную реваскуляризацию в сочетании со стандартным лечением и ускоренной программой реабилитации [5]. Суть данной программы заключалась в том, что после проведения отбора и стратификации риска пациентов каждый участник программы был обучен методике подсчета частоты пульса, самоконтроля артериального

давления и измерению пройденной дистанции. Сама программа кардиореабилитации включала восемь ступеней нарастающей физической нагрузки (комплексы упражнений, ходьба, тредмил, велоэргометр), выполнялась под контролем и при помощи медицинского персонала, а коррекцию физической нагрузки проводили после контроля адекватности компонентов программы путем анализа клинических показателей (наличие и степень стенокардии, одышка, показатели пульса и артериального давления в покое и после 6-минутного теста ходьбы), ЭКГ. Динамику биохимических показателей (липидограмма, гликемия, креатинин крови и АЛаТ, АСаТ) проводили каждые 10-15 дней. Продолжительность освоения программы кардиореабилитации составляла от 2 до 4 недель и зависела от функционального класса пациента. Контроль эффективности терапии и кардиореабилитации проводили спустя 1 месяц после начала программы.

Диагноз инфаркта миокарда и стадию сердечной недостаточности, а также показания к проведению стентирования коронарных артерий определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2012 [12,16]. Систolicкую и диastolicкую функцию ЛЖ оценивали с помощью Эхо-КГ аппаратом Philips HD11XE (США). В доплеровском режиме изучались следующие показатели: КДР (конечно-диastolicкий размер), КСР (конечно-систolicкий размер), ФВ (фракция выброса левого желудочка), РЛА (среднее давление в легочной артерии), а также E (скорость раннего диastolicкого наполнения), A (скорость позднего диastolicкого наполнения), E/A (соотношение скоростей раннего диastolicкого и позднего диastolicкого наполнения), IVRT (время изоволевического расслабления), DT (время замедления раннего диastolicкого наполнения), E' (максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения левого желудочка), E/E' (соотношение максимальной скорости раннего наполнения левого желудочка и максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения левого желудочка). ВРС оценивали при мониторинговании ЭКГ аппаратом CardioTens с определением спектральных показателей: TP (общая мощность спектра ВРС), HF (волны высокой частоты), LF (волны низкой частоты), LF/HF (отношение низкочастотного компонента к высокочастотному). Уровень натрийуретического пептида - NTproBNP в сыворотке крови определяли с помощью набора для количественного определения NTproBNP (версия 100506, каталоговый № 442-1204). Полученные данные статистически обработаны с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В исходном состоянии в обследованных обеих группах не зарегистрировано существенных различий как в самооценке своего клинического состояния, так и в их объективном статусе. Необходимо отметить, что в исходном состоянии ча-

стота ангинозных приступов и потребность в нитратах короткого действия у пациентов обеих групп между собой существенно не отличалась. Полученные данные подтверждались результатами лабораторно-инструментальных обследований, которые также свидетельствовали об отсутствии в исходном состоянии достоверных различий между уровнями NT-proBNP, показателями систолической-диastolicкой функции и нарушениями вегетативной регуляции у больных обеих подгрупп. Отмечено достоверное снижение толерантности к физической нагрузке по результатам 6-минутного теста ходьбы у пациентов обеих групп.

Спустя месяц после начала лечения больных, перенесших стентирование коронарной артерии, отмечено достоверное улучшение общего клинического состояния по данным субъективного (тестовая оценка качества жизни), объективного и лабораторно-инструментального исследования. У этих больных самооценка качества жизни увеличилась на 18,4%, отсутствовали жалобы на неудовлетворительное самочувствие, рецидивы ангинозной боли, потребность в приеме нитратов. Вместе с тем, у значительной части пациентов контрольной группы оставалось сниженным качество жизни (80,0%), отмечались кардиалгии или дискомфорт в грудной клетке (70,0%), сердцебиение (45,0%), потливость, одышка при бытовых нагрузках (35,0%) и общая слабость (60,0%).

Спустя месяц после начала терапии с целью уточнения динамики развития ХСН всем обследованным больным кроме клинической оценки симптоматики сердечной недостаточности, теста 6-минутной ходьбы и изменений параметров гемодинамики проведено определение уровня NT-proBNP, как маркера ранней диагностики ХСН. В исходном состоянии у пациентов всех групп выявлено существенное повышение уровня NT-proBNP, что свидетельствует о наличии субклинической стадии ХСН у этих больных. Спустя месяц после начала комплексной терапии уровень NT-proBNP среднестатистически оставался высоким в контрольной группе пациентов, тогда как у больных опытной группы данный показатель под влиянием лечения достоверно уменьшался. У пациентов второй подгруппы, которые проходили ускоренную программу кардиореабилитации, уровень NT-proBNP достоверно снизился по сравнению как с контролем, так и с больными первой подгруппы (рис.).

Спустя 1 месяц после начала лечения у больных второй подгруппы уровень NT-proBNP составил $10,14 \pm 1,05$ фмоль/мл, что в 2 раза ниже по сравнению с контролем, а у пациентов первой подгруппы, которые проходили кардиореабилитацию по стандартной программе, значение этого показателя было в 1,3 раза ниже. О высокой эффективности предложенной программы реабилитации свидетельствует значимо низкий уровень (в 1,5 раза) NT-proBNP у пациентов, которым проводили ускоренную программу реабилитации в сравнении с

пациентами, которые прошли стандартную программу реабилитации.

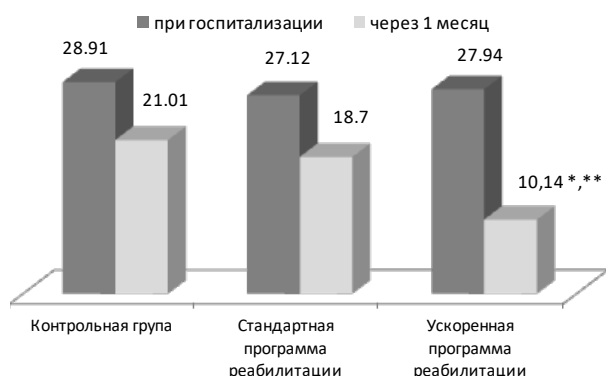


Рис. Динамика уровня NT-proBNP у обследованных пациентов с ОКС в исходном состоянии и через один месяц лечения, фмоль / мл.

* - достоверность различий между показателями у реваскуляризированных больных и контрольной группы;
** - достоверность различий между показателями у больных, проходивших стандартную и ускоренную программу реабилитации

При изучении изменений сердечной гемодинамики в исходном состоянии у пациентов основной и контрольной групп достоверной разницы показателей как систолической, так и диастолической функции левого желудочка не выявлено. Согласно полученным данным (таблица 1), спустя 1 месяц после начала лечения у пациентов, которым проводилась ускоренная программа реабилитации, наблюдалась положительная и более выраженная динамика размеров ЛП, показателей КДО, КСО и РЛА в сравнении с пациентами, которым прово-

дилась стандартная программа реабилитации (на 7,1%, на 13,9%, на 16,0% и на 16,8%, соответственно), что сопровождалось увеличением ФВ на 2,8% ($p > 0,05$). У больных, которым проводилась ускоренная программа реабилитации, по сравнению с контрольной группой, отмечено уменьшение размеров ЛП, показателей КДО, КСО и РЛА спустя 1 месяц после начала лечения (на 15,2%, на 21,3%, на 25,3% и на 30,9%, соответственно), что сопровождалось увеличением ФВ на 6,2% ($p < 0,05$).

Одновременно у этих пациентов достоверно возрастал показатель фазы быстрого диастолического наполнения E на 22,0% (таблица 2), тогда как у больных с ОКС, которым проводилась стандартная программа реабилитации, значения E возросло только на 12,0% ($p < 0,05$). Анализируя изменения показателя фазы позднего диастолического наполнения A спустя 1 месяц после начала лечения выявил увеличение этого показателя у пациентов первой подгруппы на 12,5%, а у больных второй подгруппы - на 50,0% в сравнении с контрольной группой и на 33,3% - в сравнении с больными первой подгруппы. Соотношение E/A у больных ОКС, которым проводилась ускоренная программа реабилитации, спустя 1 месяц после начала лечения снизилось на 21,3% по сравнению с контролем и на 19,0% в сравнении с пациентами первой подгруппы. В дифференциации псевдонормального типа диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) от изменений у больных без ДДЛЖ, в основном, придавали значение показателям тканевой доплерэхокардиографии. Учитывали, что по мере прогрессирования заболевания скорость движения фиброзного кольца митрального клапана E' снижается как при релаксационном типе, так и при псевдонормальном, за счет увеличения жесткости миокарда.

Таблица 1. Показатели систолической функции левого желудочка у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатели		Группы обследованных			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Контроль n=20	Стандартная программа реабилитации n=21	Ускоренная программа реабилитации n=19			
РЛА, mm Hg	1	35,45±0,83	36,43±1,25	34,84±1,33	>0,05	>0,05	>0,05
	2	33,00±0,80	27,38±0,81	22,79±0,87	<0,01	<0,01	<0,01
ЛП, см	1	4,43±0,09	4,46±0,08	4,49±0,11	>0,05	>0,05	>0,05
	2	4,81±0,06	4,39±0,05	4,08±0,05	<0,01	<0,01	<0,01
КДОЛЖ, мл	1	158,55±3,04	161,86±3,61	159,21±2,81	>0,05	>0,05	>0,05
	2	171,80±2,28	157,05±1,36	135,21±1,66	<0,01	<0,01	<0,01
КСОЛЖ, мл	1	87,45±1,61	88,43±2,05	88,53±1,47	>0,05	>0,05	>0,05
	2	94,60±1,57	84,10±1,06	70,68±1,47	<0,01	<0,01	<0,01
ФВ, %	1	44,49±1,38	45,26±0,85	44,08±1,38	>0,05	>0,05	>0,05
	2	44,87±0,80	46,38±0,79	47,66±1,07	>0,05	<0,05	>0,05

примечания: 1-2- соответственно данные до и спустя 1 месяц после лечения

P_{1-2} - достоверность различия показателей у больных со стандартной программой реабилитации в сравнении с контрольной группой;

P_{1-3} - достоверность различия показателей у больных с ускоренной программе реабилитации в сравнении с контрольной группой;

P_{2-3} - достоверность различия показателей у больных со стандартной программой реабилитации в сравнении с ускоренной программе реабилитации

Таблица 2. Показатели диастолической функции левого желудочка у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатель		Группы обследованных			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		Контроль n=20	Стандартная программа реабилитации n=21	Ускоренная программа реабилитации n=19			
E, см/с	1	0,56±0,02	0,54±0,02	0,55±0,02	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,50±0,01	0,56±0,02	0,61±0,01	<0,05	<0,01	<0,05
A, см/с	1	0,53±0,02	0,50±0,02	0,52±0,03	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,48±0,02	0,54±0,01	0,72±0,02	<0,05	<0,01	<0,01
E/A	1	1,12±0,07	1,09±0,04	1,11±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,08±0,05	1,05±0,05	0,85±0,02	>0,05	<0,01	<0,05
E', см/с	1	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	2	0,03±0,01	0,05±0,01	0,07±0,01	>0,05	<0,05	>0,05
E/E'	1	22,05±3,36	19,16±1,85	20,03±2,08	>0,05	>0,05	>0,05
	2	21,98±3,05	10,95±0,58	8,69±0,23	<0,01	<0,01	<0,01
DT, мс	1	197,30±3,21	190,19±1,85	199,36±2,87	>0,05	>0,05	>0,05
	2	185,40±2,82	195,52±2,52	216,53±1,61	<0,05	<0,01	<0,01
IVRT, мс	1	96,55±1,28	94,14±1,82	98,32±1,33	>0,05	>0,05	>0,05
	2	90,20±2,10	98,76±1,74	115,35±2,80	<0,01	<0,01	<0,01

примечания: одинаковые с таблицей 1

Соотношение E/E' при релаксационном типе составляет <10 за счет снижения как показателя E, так и показателя E', тогда как при псевдонормальном типе данное значение составляет >10. Это объясняется тем, что при прогрессировании ДДЛЖ растет давление в левом предсердии и за счет этого происходит псевдонормализация потоков: растет пик E, но E' снижается и именно за счет этого соотношения E/E' увеличивается. В нашем исследовании у обследованных пациентов второй подгруппы спустя 1 месяц после начала лечения показатель E' возрос в 2,0 раза, а у больных первой подгруппы - в 1,5 раза по сравнению с контролем (p<0,05). Одновременно у больных ОКС при стандартной программе реабилитации среднее значение E/E' составило 10,95±0,58, что характерно для псевдонормального типа ДДЛЖ, а у больных ОКС, которые проходили кардиореабилитацию по ускоренной программе, среднее значение E/E' составило 8,69±0,23, что характерно для релаксационного типа ДДЛЖ.

Об улучшении диастолической функции ЛЖ после проведения месячной программы реабилитации у больных первой и второй подгрупп свидетельствовало так же увеличение времени замедления пика E - DT (соответственно, на 5,5% и 16,8%) и значения IVRT (на 9,5% и 27,9%, соответственно) по сравнению с данными контрольной группы. Следует отметить, что полученные результаты изменений систоло-диастолической функции левого желудочка под влиянием кардиореабилитации совпадают с данными мировой литературы [1,11]. Спустя 1 месяц после начала лечения у 22 (55,0%) больных основной группы выявлено релак-

сационный тип ДДЛЖ, а у 18 (45,0%) обследованных - псевдонормальный тип. При этом у пациентов первой подгруппы релаксационный тип ДДЛЖ диагностирован у 9 (42,9%) больных, а псевдонормальный - у 12 (57,1%). Среди обследованных пациентов второй подгруппы релаксационный тип установлен у 13 (68,4%) больных, псевдонормальный - у 6 (31,6%).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что использование ускоренной программы реабилитации в послеоперационном периоде у больных ОКС, которым проведена хирургическая реваскуляризации коронарной артерии, способствует более эффективной ликвидации клинических проявлений сердечной недостаточности и нарушений систоло-диастолической функции левого желудочка.

Учитывая данные литературы о частых нарушениях функционального состояния автономной вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных ОКС, что, в свою очередь, приводит к дисбалансу симпатических и парасимпатических влияний на сердце и может существенно влиять на течение как ИБС, так и на развитие субклинической сердечной недостаточности [3], исследована динамика изменений ВРС у больных ОКС под влиянием различных программ реабилитации. При этом, в исходном состоянии у обследованных обеих групп была отмечена выраженная гиперсимпатикотония и рост симпатовагусного индекса (LF/HF), что сопровождалось угнетением вегетативной регуляции сердечной деятельности и снижением TP (таблица 3).

Таблица 3. Показатели variability ритма сердца у обследованных пациентов с ОКС ($M \pm m$)

Показатель		Группы обследованных			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Контроль n=20	Стандартная программа реабилитации n=21	Ускоренная программа реабилитации n=19			
TP, мс ²	1	2242,20±123,21	2369,95±113,51	2299,11±118,10	>0,05	>0,05	>0,05
	2	2794,80±108,53	3074,05±139,03	3510,16±124,52	>0,05	<0,01	<0,05
LF, мс ²	1	765,80±86,20	857,10±67,44	816,26±75,28	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1019,80±62,26	1166,62±99,28	1453,11±86,08	>0,05	<0,01	<0,05
HF, мс ²	1	428,10±59,20	414,38±44,25	431,79±42,38	>0,05	>0,05	>0,05
	2	526,10±58,96	604,86±64,97	941,32±75,79	>0,05	<0,01	<0,01
LF/HF	1	2,10±0,22	2,15±0,13	2,11±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
	2	2,34±0,23	2,09±0,11	1,68±0,11	>0,05	<0,05	<0,05

примечания: одинаковые с таблицей 1

Спустя 1 месяц после начала лечения обследованным пациентам повторно проведено Холтеровское мониторирование ЭКГ и выявлено достоверное увеличение TP по сравнению, как с исходными данными у больных ОКС, которые прошли ускоренную программу реабилитации, так и с показателями контроля (25,6%), и с пациентами, у которых использовали стандартную программу кардиореабилитации (14,2%). Значение LF у больных второй подгруппы было достоверно выше (на 42,3%) по сравнению с контрольной группой и на 24,6% больше при сравнении с пациентами, которым проводили стандартную программу реабилитации. Компонента HF в контрольной группе увеличивалась в меньшей степени, что свидетельствует о повышении симпато-вагусного индекса у больных основной группы. У больных второй подгруппы этот показатель был в 1,7 раза выше значения контрольной группы и в 1,5 раза больше в сравнении с показателем у больных первой подгруппы. Полученные данные свидетельствуют о существенном приросте парасимпатических влияний на сердце в категории больных, которым проводилась ускоренная программа кардиореабилитации.

Спустя 1 месяц после комплексной медикаментозной терапии и медицинской кардиореабилитации симпато-вагусный индекс (LF/HF) снижался у больных опытной группы, так как рост HF у них происходил в большей степени, чем в контрольной группе. У больных второй подгруппы LF/HF был на 28,2% ниже в сравнении с контрольной группой и на 19,6% - в сравнении с первой подгруппой пациентов, что свидетельствует о достоверном снижении у них явлений гиперсимпатикотонии.

Таким образом, использованные методы контроля за эффективностью оригинальной программы кардиореабилитации у больных ОКС, которым проведена хирургическая реваскуляризация коронарной артерии, динамика уровня NT-proBNP, гемодинамика и вегетативная регуляция сердечной деятельности оказались адекватными поставленной цели, что позволяет свое-

временно корректировать медикаментозную терапию и программу физической реабилитации. Применение оригинальной ускоренной программы кардиореабилитации у послеоперационных кардиологических пациентов показало ее преимущество в плане восстановления клинического состояния больных с острым коронарным синдромом, снижения функционального класса сердечной недостаточности, нормализации уровня NT-proBNP, восстановления систоло-диастолической функции левого желудочка и симпато-парасимпатического равновесия.

Выводы. 1. В исходном состоянии у больных острым коронарным синдромом, которым проведена хирургическая реваскуляризация коронарных артерий, исчезают клинические и лабораторно-инструментальные признаки ишемии миокарда, но остаются субклинические проявления сердечной недостаточности.

2. Использование оригинальной ускоренной программы кардиореабилитации уже в течение первого месяца занятий приводит к снижению признаков систоло-диастолической дисфункции сердца, нормализации уровня NT-proBNP и улучшению параметров variability ритма сердца, что сопровождается существенным повышением качества жизни таких пациентов.

3. С целью контроля эффективности и безопасности кардиореабилитации у больных острым коронарным синдромом после реваскуляризации коронарных артерий, кроме общепринятых методов (определение ЧСС, АД, 6-ти минутного теста) целесообразно проводить диагностику субклинической стадии сердечной недостаточности путем определения уровня NT-proBNP, параметров систоло-диастолической функции левого желудочка и состояния вегетативной регуляции ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райдинг Э. Эхокардиография: практическое руководство / Э. Райдинг. – М: МЕДпресс-информ, 2010. - 280 с.
2. Хроническая сердечная недостаточность, обуслов-

ленная ишемической болезнью сердца / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Н. Шевелек, В. В. Адаричев // Серцева недостатність. - 2010. - №2. - С.95-106.

3. Швед Н. И. Особенности клинических признаков, изменений натрийуретического пропептида NTproBNP, диастолической функции левого желудочка и вариабельности ритма сердца у больных стабильной стенокардией нагрузки в сочетании с гиподисфункцией щитовидной железы / Н. И. Швед, И. Б. Припхан // Львовский клинический вестник. - 2015. - № 1 (9). - С. 8-13.

4. Швед Н. И. Современные стратегии лечения и реабилитации больных инфарктом миокарда / Н. И. Швед, Л. В. Левицкая. - Киев: Медицина, 2015. - 152 с.

5. Швед Н. И. Современные технологии и методы кардиореабилитации / Н. И. Швед, Л. В. Левицкая. - Киев: Медицина, 2016. - 144 с.

6. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials / Oldridge N.B., Guyatt G.H., Fischer M.E., Rimm A.A. // JAMA. - 1988. - Vol. 260. - P. 945-950.

7. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation / Leon A.S., Franklin B.A., Costa F. [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 369-376.

8. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients / Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A., Normand S.L., Shepard D.S. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - Vol.

54. - P. 25-33.9

9. Cardiac rehabilitation following percutaneous revascularization, heart transplant, heart valve surgery, and for chronic heart failure / Stewart K.J., Badenhop D., Brubaker P.H., Keteyian S.J., King M. // Chest. - 2003. - Vol. 123. - P. 2104-2111.

10. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease / Lavie C.J., Thomas R.J., Squires R.W., Allison T.G., Milani R.V. // Mayo Clin. Proc. - 2009. - Vol. 84. - P. 373-383.

11. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials / Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. [et al.] // Am. J. Med. - 2004. - Vol. 116. - P. 682-692.

12. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S.D. Anker [et al.] // European Heart Journal. - 2016. - Vol. 37. - P. 2129-2200

13. Impact of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in the Community / Kashish Goel, Ryan J. Lennon, R. Thomas Tilbury, Ray W. Squires, Randal J. Thomas // Circulation. - 2011. - Vol. 123. - P. 2344-2352

14. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial / Marchionni N., Fattiroli F., Fumagalli S. [et al.] // Circulation. - 2003. - Vol 107. - P. 2201-2206.

15. Otto C. Textbook of clinical echocardiography / C. Otto. - 3 - rd Ed. - LSVR SAUNDERS. - 2004. - P. 541.

16. Third universal definition of myocardial infarction / K.Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // European Heart Journal. - 2012. - Vol. 33. - P. 2551-2567

SUMMARY

CARDIOREABILITATION PECULIARITIES AND CORRECTION OF VIOLATIONS OF SISTOLIC, DIASOLIC FUNCTION AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CORONARY ARTERY REVASCLARIZATION

¹Shved M., ²Tsuglevych L., ¹Kyrychok I., ¹Levytska L., ¹Boiko T., ¹Kitsak Ya.

¹I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; ²Khmelnutsk Regional Hospital, Ukraine

In patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent coronary arteries revascularization, violations of hemodynamics, metabolism and heart rate variability often develop in the postoperative period, therefore, the goal of the study was to establish the features of disturbances and the effectiveness of correction of left ventricular systolic and diastolic dysfunction and heart rate variability in stages of cardiorehabilitation in patients with acute coronary syndrome who underwent coronary arteries revascularization.

The experimental group included 40 patients with ACS in the postoperative period who underwent balloon angioplasty and stenting of the coronary arteries (25 patients

with ST-segment elevation ACS and 15 patients without ST-segment elevation ACS). The age of examined patients was 37 to 74 years, an average of 52.6±6.7 years. The control group consisted of 20 patients, comparable in age and clinico-laboratory manifestations of ACS, who underwent drug treatment with direct anticoagulants, double antiplatelet therapy, β -blockers, ACE inhibitors and statins. Clinical efficacy of cardiorespiratory process in patients of both groups was assessed by the dynamics of general clinical symptoms and parameters of natriuretic propeptide, systolic and diastolic function of the left ventricle and heart rate variability. In the initial state, clinical and laboratory-instrumental signs of myocardial ischemia

disappear in patients with ACS undergoing surgical revascularization of the coronary arteries, but clinical and subclinical manifestations of heart failure were diagnosed. The use of the accelerated program of cardiac rehabilitation already during the first month of studies leads to a decrease of the signs of systolic and diastolic dysfunction, the level of NT-proBNP and improve in the variability of the heart rhythm which significantly improves the life quality of patients with ACS. To monitor the effectiveness and safety of cardiac rehabilitation in patients with ACS who underwent coronary arteries

revascularization, in addition to the generally accepted methods (determination of heart rate, blood pressure, a 6-minute test), it is advisable to diagnose the subclinical stage of heart failure by determining the level of NT-proBNP, Doppler echocardiogram, parameters of the left ventricular systolic and diastolic function and heart rate variability.

Keywords: acute coronary syndrome, rehabilitation, systolic and diastolic dysfunction, heart rate variability, natriuretic peptide.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ И КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ И ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

¹Швед Н.И., ²Цуглевич Л.В., ¹Киричок И.Б., ¹Левицкая Л.В., ¹Бойко Т.В., ¹Кицак Я.М.

¹ГВУЗ: "Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины";
²Хмельницькая обласная больница, Хмельницький, Украина

У больных острым коронарным синдромом, которым проведена реваскуляризация коронарных артерий, в послеоперационном периоде часто развиваются нарушения процессов гемодинамики, метаболизма и variability ритма сердца, поэтому целью исследования явилось установить особенности нарушений и эффективность коррекции систоло-диастолической дисфункции левого желудочка и variability ритма сердца на этапах кардиореабилитации у этой категории больных.

Опытную группу составили 40 больных в послеоперационном периоде, которым проведена баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий по поводу острого коронарного синдрома (25 пациентов с ОКС с подъемом ST и 15 – без подъема ST). Возраст обследованных варьировал в пределах от 37 до 74 лет, в среднем 52,6±6,7 лет. Контрольную группу составили 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и клинико-лабораторным проявлениям ОКС, которым проведено медикаментозное лечение с использованием прямых антикоагулянтов, двойной антитромбоцитарной терапии, а также β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и статинов. Клиническую эффективность кардиореабилитационного процесса у больных обеих групп оценивали по динамике общеклинической симптоматики и показателей натрийуретического

пропептида, диастолической функции левого желудочка и variability ритма.

У больных острым коронарным синдромом, которым проведена хирургическая реваскуляризация коронарных артерий исчезают клинические и лабораторно-инструментальные признаки ишемии миокарда, однако остаются (диагностируются) клинические и субклинические проявления сердечной недостаточности.

Использование оригинальной ускоренной программы кардиореабилитации уже в течение первого месяца занятий приводит к снижению признаков систоло-диастолической дисфункции сердца, уровня NT-proBNP и улучшению variability ритма сердца, что указывает на существенное повышение качества жизни таких пациентов.

С целью контроля эффективности и безопасности кардиореабилитации у больных острым коронарным синдромом после реваскуляризации коронарных артерий, кроме общепринятых методов (определение ЧСС, АД, 6-ти минутного теста) целесообразно проводить диагностику субклинической стадии сердечной недостаточности путем определения уровня NT-proBNP, параметров систоло-диастолической функции левого желудочка и состояния вегетативной регуляции ритма.

რეზიუმე

კარდიორეაბილიტაციის, სისტოლურ-დიასტოლური ფუნქციის დარღვევების კორექციის და გულის რიტმის ვარიაბელობის თავისებურებები ავადმყოფებში მწვავე კორონარული სინდრომით და კორონარული სისხლძარღვების რევასკულარიზაციით

¹ნ.შველი, ²ლ. ცუბლევინი, ¹ი.კირინოკი, ¹ლ. ლევიცაია, ¹ტ.ბოიკო, ¹ი. კიცაკი

¹ტერნოპილის ი. გორბახევსკის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²ხმელნიცკის საოლქო საავადმყოფო, ხმელნიცკი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მარცხენა პარკუჭის სისტოლურ-დიასტოლური დისფუნქციის და მისი კორექციის ეფექტურობის, ასევე გულის რიტმის ვარიაბელობის თავისებურებების დადგენა ავადმყოფებში მწვავე კორონარული სინდრომით და კორონარული არტერიების რევასკულარიზაციით კარდიორეაბილიტაციის ეტაპზე.

საკვლევი ჯგუფში შევიდა პოსტოპერაციულ პერიოდის 40 ავადმყოფი, ვისაც მწვავე კორონარული უკმარისობის სინდრომის გამო ჩაუტარდა ბალონური ანგიოპლასტიკა და კორონარული არტერიების სტენტირება; გამოკვლეულ პირთა ასაკი – 37-74 წწ, საშუალოდ - 52,6±6,7 წელი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა ასაკობრივად და კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემებით თავსებადმა 20 პაციენტმა, ვისაც ჩაუტარდა მედიკამენტური მკურნალობა პირდაპირი ანტიკოაგულანტებით, ორმაგი ანტითრობოციტური თერაპიით, ბეტა-ადრენობლოკატორებით, ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ბლოკატორით და სტატინებით. კარდიორეაბილიტაციის პროცესის კლინიკური ეფექტურობა ორივე ჯგუფის პაციენტებში შეფასდა ზოგადკლინიკური სიმპტომატიკის და ნატრიურეზული პროპეპტიდის, ასევე, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქციის

და გულის რიტმის ვარიაბელობის მაჩვენებლების დინამიკით.

კარდიორეაბილიტაციის ორიგინალური, დაჩქარებული პროგრამის გამოყენება უკვე პირველი თვის განმავლობაში იწვევს გულის სისტოლურ-დიასტოლური დისფუნქციის ნიშნების და ნატრიურეზული პროპეპტიდის დონის შემცირებას, გულის რიტმის ვარიაბელობის გაუმჯობესებას, პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის მნიშვნელოვან ამაღლებას.

კარდიორეაბილიტაციის ეფექტურობის და უსაფრთხოების კონტროლისათვის პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით და კორონარული არტერიების რევასკულარიზაციით, სტანდარტულად დადგენილი მეთოდების გარდა (გულისცემის სისწირის, არტერიული წნევის, ექსწუთიანი ტესტის განსაზღვრა), რეკომენდებულია გულის უკმარისობის სუბკლინიკური სტადიის დიაგნოსტიკა ნატრიურეზული პროპეპტიდის დონის გამოკვლევით, გულის სისტოლურ-დიასტოლური ფუნქციის დოპლერეკოკარდიოგრაფიული შეფასებითა და გულის რიტმის ვეგეტატური რეგულაციის მდგომარეობის განსაზღვრით.

ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ КОМОРБИДНОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Синельник В.П., Опарин А.А.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии,
ревматологии и клинической фармакологии, Украина*

Коморбидность гипертонической болезни (ГБ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) остается одной из актуальных проблем медицины [4,7,15], что связано с неуклонным ростом распространенности ГБ и ГЭРБ, а в случае их сочетания - взаимоотягощающим действием, ухудшающим качество жизни пациентов [8,9].

В настоящее время исследования качества жизни (КЖ) является удобным и информативным методом, который позволяет оценить как самочувствие пациентов, так и эффективность любого вида лечения и реабилитации [2,3,10,13]. КЖ - это степень комфортности человека внутри себя и в пределах всего социума. Концепция по изучению КЖ позволяет определить ряд характеристик и требований, среди которых основными являются многомерность, изменчивость во времени и участие больного в оценке его состояния [1,5,6,11]. Изучение КЖ в медицине в последние десятилетия приобретает все большую актуальность. Оценка КЖ позволяет врачу вести постоянный контроль процесса заболевания и при необходимости проводить коррекцию терапии. В клинических исследованиях она позволяет выявить преимущества одного лекарственного препарата перед другим, одного метода лечения - перед другим. В ряде случаев КЖ является основным критерием, с помощью которого оценивается возможность внедрения нового лекарственного препарата, эффективность того или иного метода лечения, результатов применения различных подходов в лечении. Опросник MOS SF-36 является наиболее распространенным общим опросником для изучения КЖ в популяции при различных соматических заболеваниях, позволяющим оценивать удовлетворенность больных уровнем своего функционирования в условиях болезни, как до лечения так и после [4,12].

Многомерность. КЖ содержит информацию об основных сферах жизнедеятельности человека: физической, психологической, социальной, духовной и позволяет определить влияние болезни и лечения на состояние больного. Изменчивость во времени. КЖ не является постоянным и меняется в зависимости от состояния больного. Данные о КЖ позволяют осуществлять мониторинг состояния пациента. В оценке КЖ большое

значение имеет мнение самого больного своем состоянии. Данные о КЖ, наряду с традиционным медицинским заключением, позволяют составить полную объективную картину болезни.

Целью исследования явилась оценка качества жизни и факторов, определяющих уровень основных показателей качества жизни у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, больных гипертонической болезнью, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материал и методы. Обследовано 52 пациента, ликвидаторы аварии на ЧАЭС в возрасте от 46 до 71 года (средний возраст 57,5±0,8 лет). Пациенты проходили стационарное обследование и лечение в условиях терапевтического отделения Областного клинического специализированного диспансера радиационной защиты населения г. Харькова. Среди обследованных мужчин было 44 (84,6%), женщин - 8 (15,4%). Пациенты были разделены на 2 группы: I и II группа состояла из равного количества пациентов, по 26. Пациенты I группы получали стандартную терапию, пациенты II группы - наряду со стандартной терапией, соответственно нозологии, получали дополнительно препарат актовегин® («Такеда Австрия ГмбХ»). КЖ оценивали до начала и спустя месяц после лечения, изучали с использованием опросника MOS SF-36, который дает количественную характеристику физического, эмоционального и социального компонентов КЖ. Модель, лежащая в основе конструкции шкал и суммарных измерений опросника MOS SF-36, имеет три уровня: 36 вопросов: 8 шкал, состоящих из 2 - 10 вопросов и 2 суммарных измерения, которые объединены в шкалы.

Анализ КЖ проводился по следующим шкалам: *физическое функционирование (Physical Functioning — PF)* - шкала, оценивающая физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, выполнение значительных физических нагрузок. Показатель шкалы отражает объем повседневной физической нагрузки, который не ограничен состоянием здоровья; *ролевая деятельность (Role-Physical Functioning - RP)* - шкала, которая показывает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в

которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности, т.е. характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, которые связаны со здоровьем, по мнению пациента, чем выше показатель, тем меньше проблем со здоровьем, ограничивающих его повседневную деятельность; *телесная боль (Bodily pain - BP)* - оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его в течение последнего месяца: чем выше показатель, тем меньше болевых ощущений, низкие значения шкалы свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает физическую активность исследуемых; *общее здоровье (General Health - GH)* - оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни: чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья пациента; *под жизнеспособностью (Vitality — VT)* подразумевается оценка ощущения пациентом полными сил и энергии, низкие баллы свидетельствуют об утомлении исследуемых, снижении их жизненной активности; *социальное функционирование (Social Functioning - SF)* оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние пациента их ограничивает; *эмоциональное состояние (Role-Emotional - RE)* предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работ или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества: чем выше показатель, тем меньше эмоциональное состояние ограничивает повседневную активность пациента. *Психическое здоровье (Mental Health - MH)* характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций.

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Кроме того, при оценке КЖ условно выделено три уровня оценки: минимальный – от 0 до 40 баллов, удовлетворительный – от 41 до 70 и оптимальный – от 71 до 100. Все шкалы формируют два показателя: физический и психологический компоненты здоровья. Результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ [11]. Оценка КЖ проводилась по количественной шкале опросника MOS SF-36. Оценивались показатели КЖ до и после проведенного лечения. От всех пациентов было получено информированное письменное согласие на анкетирование.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни (z), различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных проводился согласно рекомендациям, опубликованным компанией «Эвиденс-клинико-фармакологические исследования» [12]. В исследовании рассчитаны средние показатели КЖ больных ГБ коморбидной с ГЭРБ по шкалам опросника MOS SF-36, как до проведенного лечения, так и после.

Так, у пациентов I группы до проведения лечения были получены следующие результаты (в баллах): по шкале PF среднее значение составляло $41,6 \pm 3,6$ (10-65), по шкале RP - $63 \pm 4,1$ (50-100), по шкале BP - $12,4 \pm 3,5$ (0-30), по шкале GH - $32,6 \pm 2,6$ (20-52), по шкале VT - $53,4 \pm 2,7$ (45-65), по шкале SF - $73,6 \pm 2,9$ (62-100), по шкале RE - $49,3 \pm 6,8$ (0-100) и по шкале MH - $52,8 \pm 2,9$ (40-64). Наиболее значимые ограничения у респондентов первой группы больных ГБ коморбидной с ГЭРБ были по шкалам BP и GH и их КЖ находилось в пределах минимального уровня. Низкие значения шкалы BP свидетельствовали о том, что боль значительно ограничивает физическую активность пациентов, а низкий показатель по шкале GH - это субъективная оценка состояния здоровья пациентов в настоящий момент, т.е. на момент госпитализации в стационар. При оценке показателей по шкалам установлено, что показатели BP и GH находились на минимальном уровне, показатель по шкале SF – на оптимальном уровне, все другие показатели находились в пределах удовлетворительного уровня (от 41 до 70 баллов). После группировки основных шкал получены основные два показателя. Так, физический компонент здоровья – PH, в этой подгруппе был $43,8$ баллов, а психологический компонент здоровья MH – $46,1$. Таким образом, обобщенные два показателя, характеризующие КЖ, находились в пределах удовлетворительного уровня (от 41 до 70 баллов).

Все пациенты прошли стандартное лечение в условиях стационара и были проанкетированы спустя месяц. Анализ показателей КЖ у больных ГБ коморбидной с ГЭРБ, после лечения в I группе выявил следующие результаты (в баллах): по шкале PF среднее значение составляло $43,5 \pm 3,7$ (20-65), по шкале RP - $68,3 \pm 4,1$ (50-100), по шкале BP - $18,8 \pm 2,8$ (0-30), по шкале GH - $34,0 \pm 2,9$ (20-47), по шкале VT - $56,0 \pm 2,7$ (45-70), по шкале SF - $77,5 \pm 3,2$ (50-87), по шкале RE - $55,1 \pm 6,5$ (0-100) и по шкале MH - $50 \pm 2,1$ (40-64). Наиболее значимые ограничения у респондентов первой группы больных ГБ коморбидной с ГЭРБ были по шкалам BP и GH,

Таблица 1. Показатели КЖ (в баллах) пациентов I группы до лечения и после лечения

Шкала КЖ	до лечения	после лечения	p
Физическое функционирование (PF)	41,6±3,6	43,5±3,7	p>0,05
Ролевая деятельность (RP)	63±4,1	68,3±4,1	p>0,05
Телесная боль (BP)	12,4±3,5	18,8±2,8	p≤0,001
Общее здоровье (GH)	32,6±2,6	34,0±2,9	p>0,05
Жизнеспособность (VT)	53,4±2,7	56,0±2,7	p>0,05
Социальное функционирование (SF)	73,6±2,9	77,5±3,2	p>0,05
Эмоциональное состояние (RE)	49,3±6,8	55,1±6,5	p>0,05
Психическое здоровье (MH)	52,8±2,9	50,0±2,7	p>0,05

их КЖ находилось в пределах минимального уровня. При этом, необходимо отметить, что показатель по шкале BP статистически достоверно увеличился, соответственно показателю до лечения, что свидетельствует об уменьшении болевых ощущений, которые испытывали пациенты после проведенного лечения. После группировки основных шкал были получены основные два показателя: физический компонент здоровья в этой группе составил 43,4 балла, психологический компонент здоровья – 47,3. Таким образом, обобщенные два показателя, характеризующие КЖ, находились в пределах удовлетворительного уровня.

Обобщенные данные по шкалам, характеризующим КЖ представлены в таблице 1.

Данные о применении опросника MOS SF-36 у II группы больных ГБ коморбидной с ГЭРБ до лечения (в баллах): по шкале PF среднее значение составило 40,2±3,6 (15-65), по шкале RP - 60,6±4,2 (0-100), по шкале BP - 16,8±4,1 (10-30), по шкале GH - 32,1±2,7 (20-52), по шкале VT - 51,2±3,0 (20-65), по шкале SF - 69,2±3,2 (50-85), по шкале RE - 48,7±6,7 (0-100) и по шкале MH - 52,2±2,9 (10-68). При оценке показателей по шкалам так же установлено, что показатели BP и GH находятся на минимальном уровне КЖ, показатель шкалы SF – на оптимальном уровне, все другие показатели - в пределах удовлетворительного уровня (от 41 до 70 баллов). Суммарный физический компонент здоровья во II группе составил 43,5 баллов, а психологический компонент здоровья MH – 44,5. Следовательно, во II группе больные ГБ коморбидной с ГЭРБ имели значимые ограничения и их КЖ находилось в пределах минимального уровня по шкалам BP и GH. После группировки основных шкал были получены основные два показателя. Обобщенный показатель ограничений в сфере PH и MH находился в пределах удовлетворительного уровня.

Согласно опроснику MOS SF-36, во II группе больных ГБ коморбидной с ГЭРБ после лечения получены следующие данные (в баллах): по шкале PF среднее

значение составило 46,3±3,1 (25-60), по шкале RP - 70,2±3,9 (50-100), по шкале BP - 22,3±2,8 (10-30), по шкале GH - 32,9±2,6 (25-52), по шкале VT - 58,1±2,4 (45-70), по шкале SF - 75±2,6 (50-87), по шкале RE - 65,4±6,1 (0-100) и по шкале MH - 56,2±2,6 (48-60). При оценке показателей по шкалам установлено, что показатели BP и GH находятся на минимальном уровне КЖ, показатели шкалы SF и RP – на оптимальном уровне, и все другие показатели – в пределах удовлетворительного уровня (от 41 до 70 баллов). Суммарный физический компонент здоровья во II группе составил 49,7 баллов, а психологический компонент здоровья – 48. Следовательно, во II группе больные ГБ коморбидной с ГЭРБ имели значимые ограничения и их КЖ находилось в пределах минимального уровня по шкалам BP и GH.

При сравнении средних показателей, формирующих КЖ как до лечения, так и после него, у пациентов I группы отмечались значимые ограничения по шкалам интенсивности телесной боли и общего состояния здоровья и находились на минимальном уровне.

Оценка средних показателей, формирующих КЖ, как до лечения, так и после применения стандартной схемы лечения данной нозологии с включением актовегина®, у больных ГБ коморбидной с ГЭРБ выявила также ограничения по шкалам интенсивности BP и GH, которые находились на минимальном уровне. Таким образом, боль значительно ограничивает активность пациентов и соответственно снижает оценку больными своего состояния здоровья в момент анкетирования. В этой группе пациентов, после проведенного лечения статистически достоверно улучшились показатели (p≤0,05), а следовательно, уменьшились ограничения в PF с 40,2±3,6 до 46,3±3,1 баллов; в ролевом функционировании, обусловленным физическим состоянием (RP) - с 60,6±4,2 до 70,2±3,9 баллов; в VT - с 51,2±3,0 до 58,1±2,4 баллов; в ролевом функционировании, обусловленным эмоциональным состоянием - с 48,7±6,7 до 65,4±6,1 баллов. Обобщенные данные по шкалам, характеризующим КЖ, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели КЖ (в баллах) пациентов II группы до лечения и после лечения

Шкала КЖ	по лечения	после лечения	p
Физическое функционирование (PF)	40,2±3,6	46,3±3,1	p≤0,001
Рольевая деятельность (RP)	60,6±4,2	70,2±3,9	p≤0,001
Телесная боль (BP)	16,8±4,1	22,3±2,8	p≤0,01
Общее здоровье (GH)	32,10±2,7	32,9±2,6	p>0,05
Жизнеспособность (VT)	51,2±3,0	58,1±2,4	p≤0,001
Социальное функционирование (SF)	69,2±3,2	75,0±2,6	p>0,05
Эмоциональное состояние (RE)	48,7±6,7	65,4±6,1	p≤0,001
Психическое здоровье (MH)	52,2±2,9	56,2±2,6	p>0,05

Выводы. Таким образом, применение опросника MOS SF- 36 является доступным методом оценки КЖ пациентов с ГБ коморбидной с ГЭРБ как до лечения, так и после.

У пациентов I группы после проведенного стандартного лечения ГЭРБ коморбидной с ГБ статистически достоверно уменьшились ограничения по шкале BP, следовательно, в баллах наоборот, увеличились до 18,8±2,8 баллов, что свидетельствует об уменьшении болевых ощущений у пациентов после проведенного лечения.

У пациентов II группы, страдающих ГБ коморбидной с ГЭРБ, после проведенного стандартного лечения с дополнительным использованием препарата Актовегин® статистически достоверно уменьшились ограничения в ежедневной активности, связанные с заболеванием по шкалам физического функционирования, рольевой деятельности, телесной боли, жизнеспособности, эмоционального состояния.

Согласно результатам анкетирования, средние показатели по всем шкалам КЖ как у пациентов I группы, так и II, являются удовлетворительными, кроме шкалы интенсивности телесной боли и общего состояния здоровья, которые были минимальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. 2008.-№1.-С. 36—48.
2. Будневский А.В., Ширяев О. Ю., Эльжуркаев А.Р. Качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью с тревожно-депрессивными нарушениями // Врач-аспирант. 2012.-Т. 55-№6.- С. 34—39.
3. Гурылева М. Э. Оценка качества жизни больных с заболеваниями органов дыхания / М. Э. Гурылева, Л. В. Хузиева, А. В. Визель // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 5. — С. 55—61.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) /И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небие-ридзе // Системные гипертензии.— 2010.— №3.- С. 5—26.
5. Новик А.А, Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине . 2-е изд. под ред. Ю.Л.Шевченко, М., ОЛМАПРЕСС, 2007, 313с.
6. Парахонский, А.П. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. - 2006. - № 12 - С. 33-34
7. Томаш О.В., Руденко Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь традиционный взгляд и новые подходы к лечению. //Сучасна гастроентерологія. — 2009. — №3(47). — С. 98-106
8. Хлынова О. В., Туев А. В., Кокаровцева Л. В., Китаева Е. А. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Уральский медицинский журнал 2010; 10 (75): 37—41.
9. Щербина М.Б., Закаревская Е.В., Скоромед Т.А. Новые стратегии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — №4(54). — С. 83-89.
10. Crane C., Santucci R.A. Surgical treatment of post-traumatic distraction posterior urethral strictures. Arch Esp Urol 2011;64(3):219—26.
11. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // Eur. Heart Jour. — 2013. — Vol. 34. — P. 2159—2219.
12. <http://www.sf-36.com>
13. Irvine E.J. Quality of life assessment in gastroesophageal reflux disease // Gut. — 2004. — V. 53. —p.35.
14. Lahoud R. Comparing SF-36 score versus biomarkers to predict mortality in primary cardiac prevention patients / R. Lahoud, D. Brennan, L. Cho // J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63: 12: 23—36.
15. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertension. — 2009. — Vol. 7. — P. 2121-2158.

SUMMARY

EVALUATION OF QUALITY INDICATORS OF LIFE AS A CRITERION OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT FOR LIQUIDATORS OF THE ACCIDENT AT CHERNOBYL AEROSPHERUS, PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE COMORBID WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Synelnik V., Oparin A.

*Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Therapy,
Rheumatology and Clinical Pharmacology, Ukraine*

In order to assess the quality of life of liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (CHPP) of patients with hypertensive comorbid disease with gastroesophageal reflux disease, 52 patients aged 46 to 71 years (mean age $57.5 \pm 0,8$ years old) who were on inpatient treatment in the therapeutic department of the Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection of the Population of Kharkov from January 2016 to December 2016. The men among the examined were 44 (84.6%), women - 8 (15.4). All patients were divided into 2 groups, Group I patients received standard therapy, Group II patients, in addition to standard therapy, respectively nosology, received additionally the drug Actovegin® Takeda Austria GmbH. All quality of life indicators were evaluated before the treatment and

after. In group I patients, after the standard treatment of GB comorbid with GERD, statistically significantly reduced the limitations on the scale of body pain (BP), therefore, in points, on the contrary, to 18.8 ± 2.8 points increased, indicating a decrease in pain after treatment. In patients with group II GB comorbid with GERD after standard treatment with additional use of Actovegin®, the daily activity limitations associated with the disease on the scales of physical functioning (PF), role activity (RP), physical pain (BP), Vitality (VT), emotional state (RE).

Keywords: liquidators of the Chernobyl accident, hypertension, gastroesophageal reflux disease, quality of life, MOS SF-36.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС, БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ КОМОРИДНОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Синельник В.П., Опарин А.А.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии,
ревматологии и клинической фармакологии, Украина*

С целью оценки качества жизни ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), больных гипертонической (ГБ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) при помощи опросника MOS SF-36 обследовано 52 пациента в возрасте от 46 до 71 года (средний возраст $57,5 \pm 0,8$ лет), которые находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении Областного клинического специализированного диспансера радиационной защиты населения г. Харькова с января по декабрь 2016 года. Среди обследованных было 44 (84,6%) мужчин и 8 (15,4%) женщин. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n=26) получала стандартную терапию, пациенты II группы (n=26), наряду со стандартной терапией, соответственно нозологии, получали дополнительно препарат актовегин® «Та-

кеда Австрия ГмбХ». Все показатели качества жизни оценивались до и после лечения.

У пациентов I группы после стандартного лечения ГБ и ГЭРБ статистически достоверно уменьшились ограничения только по шкале телесной боли, следовательно, в баллах наоборот, увеличились до $18,8 \pm 2,8$ баллов, что свидетельствует об уменьшении болевых ощущений после проведенного лечения. У пациентов II группы, страдающих ГБ и ГЭРБ, после проведенного стандартного лечения с дополнительным использованием препарата актовегин® статистически достоверно уменьшились ограничения не только телесной боли, но и ежедневной активности, физического функционирования ролевой деятельности, жизнеспособности, эмоционального состояния.

რეზიუმე

სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებელი - გასტროეზოფაგურ რეფლუქსთან კომორბიდული ჰიპერტონიული დაავადების მკურნალობის ეფექტურობის კრიტერიუმი ჩერნობილის აეს-ზე ავარიის ლიკვიდატორებში

ვ. სინელნიკი, ა. ოპარინი

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, თერაპიის, რევმატოლოგიის და კლინიკური ფარმაკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

გამოკვლეულია ჰიპერტონიული დაავადებით (ჰდ) და გასტროეზოფაგური რეფლუქსით (გერ) დაავადებული ჩერნობილის ატომურ ელექტროსადგურზე ავარიის 52 ლიკვიდატორი (46–71 წწ. ასაკის 44 (84,6%) მამაკაცი და 8 (15,4%) ქალი; საშუალო ასაკი 57,5±0,8 წ.). მათი სიცოცხლის ხარისხის შეფასების მიზნით გამოყენებული იყო MOS SF-36 კითხვარი. პაციენტები 2016 წლის იანვრიდან დეკემბრამდე იმყოფებოდნენ სტაციონარულ მკურნალობაზე მოსახლეობის რადიაციული დაცვის ქ. ხარკოვის საოლქო კლინიკური სპეციალიზებული დისპანსერის თერაპიულ განყოფილებაში. პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ ნოზოლოგიის შესაბამის სტანდარტულ თერაპიას, II ჯგუფის პაციენტები - სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად, დამატებით აქტოვეგინ®-ს (ტაკედა, ავსტრია). სიცოცხლის ხარისხის ყველა მაჩვენებელი შეფასდა მკურნალობამდე და მკურნალობის დასრულების შემდეგ. I ჯგუფის პაციენტებში სარწმუნოდ შემცირდა შეზღუდვები სომატური ტკივილის შკალის მიხედვით, მაშასადამე, ქულებში, პირიქით, გაიზარდა 18,8±2,8 ქულამდე, რაც მიუთითებს მტკივნეული შეგრძნებების შემცირებაზე პირველივე მკურნალობის შემდეგ. II ჯგუფის პაციენტებში აქტოვეგინის დამატებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა შეზღუდვები არა მარტო სომატური ტკივილის მხრივ, არამედ ყოველდღიურ აქტიუობაში, ფიზიკურ ფუნქციონირებასა და საქმიანობაში, სიცოცხლისუნარიანობასა და ემოციურ მდგომარეობაში.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ МЕНОПАУЗЫ

Грищенко О.В., Васильева И.А., Грищук К.А.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии, Украина*

Изучению климактерического синдрома, который обуславливает качество жизни после прекращения менструальной функции уделяется значительное внимание исследователей в области гинекологии, так как именно эта патология способствует развитию довольно существенных заболеваний, некоторые из них выходят за рамки гинекологии и именно патологическое течение климактерия обуславливает их клиническое течение. Однако малоизученными на сегодняшний день являются эстрогендефицитные изменения в тканях суставов, в следствие чего формируется приводящая к инвалидности патология – постменопаузальный остеоартроз [4]. Установлена зависимость между возрастными изменениями гормонального статуса и обменом в соединительной ткани, что является основой хрящевой ткани [6,9].

Целью данного исследования явились изучение особенностей метаболизма соединительной ткани у женщин с климактерическим синдромом и климактерическим синдромом, в составе которого ведущим является артропатический синдром и сравнительный анализ показателей обмена соединительной ткани при менопаузе, наступившей хирургическим и естественным путем.

Материал и методы. Обследовано 70 женщин, находящихся в менопаузальном периоде с продолжительностью менопаузы 1,95±1,1 года, которая наступила как естественно, так и вследствие хирургического вмешательства. Средний возраст обследованных женщин составил 51,34±3,28 года. Пациенты были распределены на две группы: I

(основная) включала 40 пациенток, II (контрольная) - 30. В каждой группе выделены подгруппы: с естественным типом менопаузы, в которую вошли 14 пациенток основной группы и 16 пациенток контрольной группы и с хирургическим типом менопаузы, которую составили 26 пациенток и 14 пациенток, соответственно. Критерии, согласно которым пациенты отнесены к основной группе наблюдения:

1. Срок менопаузы - 1-3 года и наличие климактерического синдрома.
2. Наступление менопаузы естественно или в результате хирургического вмешательства.
3. На фоне климактерического синдрома жалобы на скованность в суставах, периодические боли, которые усиливались после нагрузки, охлаждения, стресса, метеозависимые суставные боли.

Критерии исключения из исследования: наличие ревматического процесса в анамнезе, подагрическое поражение суставов, деформирующий анкилоз суставов, продолжительность суставного синдрома более 5 лет, а также состояния, при которых по данным рентгенологического и ультразвукового или артроскопического исследования суставов, показано оперативное лечение.

Контрольную группу составили женщины со сроком менопаузы 1-3 года, с климактерическим синдромом и минимальным или отсутствующим артропатическим синдромом, у которых менопауза наступила естественно или в результате хирургического вмешательства.

Все пациенты обследованы по единому алгоритму, включающему жалобы, оценку климактерических симптомов и расчет модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Купермана в модификации Е.В. Уваровой [1], оценку функционального состояния суставов по шкале - опроснику с расчетом клинико-функционального индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [7]. Метаболизм матрикса соединительной ткани - биохимический маркер состояния тканей суставов [8], исследовался в сыворотке периферической крови по следующим показателям: общее содержание сульфитированных гликозаминогликанов (ГАГ) с последующим их фракционированием - I фракция (легко растворимый хондроитин -6-сульфат, II фракция - среднерастворимый хондроитин - 4 сульфат), III фракция - преимущественно гепарансульфат и в меньшем количестве кератансульфат, дерматансульфат, содержание гликопротеина, хондроитинсульфатов [5]. Суммарное содержание хондроитинсульфата (г/л) определяли по реакции с риванолом по методу Ю.Ю. Лапса и Л.И. Слущого, гликопротеин - по методу Я.И. Штейнберга и А.П. Доценко [5]. Определение уровня экскреции гидроксипролина и уроновых кислот в суточной моче проводили спектрофотометрически по

методу А.А. Крель, Л.Н. Фурцевой с использованием в качестве красителя парадимеиламинобензальдегид [3]. Метаболизм ГАГ определяли по уровню уроновых кислот в суточном количестве мочи по реакции с карбазолом по методу Д. В. Косягина [2]. Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием электронных таблиц Excel и пакета программ STATISTICA v6.0. Вычисляли средние арифметические величины M , σ , m . Для определения степени отклонения показателей от контроля (нормы) использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Для статистической обработки результатов исследований применялись методы вариационной статистики, непараметрические методы сравнения совокупностей, методы анализа альтернативных признаков, корреляционный и факторный анализ (метод главных компонент).

Результаты и их обсуждение. Средние значения клинических и метаболических показателей представлены в таблице 1. Сравнение полученных результатов расчета значений ММИ выявило, что у больных основной группы наблюдалась средняя тяжесть проявлений климактерического синдрома, а у пациенток контрольной группы – легкая. Оценка менопаузальных показателей в зависимости от вида менопаузы - естественная или хирургическая, выявила достоверные различия в их средних значениях в пределах одной группы.

В результате сравнения средних значений исследуемых показателей в основной и контрольной группах при естественной менопаузе установлено наличие достоверных различий в средних значениях ММИ и WOMAC. В основной группе значение перечисленных показателей достоверно выше, чем в контрольной. Показатель шкалы WOMAC в основной группе более чем в три раза превышал показатель контрольной группы, что подтверждает ведущий артропатический компонент в составе КС у пациенток основной группы. В подгруппе с хирургической менопаузой достоверные ($p \leq 0,01$) различия между исследуемыми группами выявлены в средних значениях только показателей WOMAC. Соотношение между значениями индексов WOMAC основной и контрольной групп сохранилось при хирургической менопаузе. Таким образом, в обеих подгруппах, т.е. при обоих типах менопаузы выявлены достоверные различия по индексу WOMAC между основной и контрольной группами, что свидетельствует о наличии более выраженного артропатического синдрома у пациентов с естественной менопаузой ($38,4 \pm 19,4$), что следует объяснить более длительным сроком развития изменений в организме больных при естественной менопаузе в сравнении с хирургической, когда происходят резкие, но кратковременные метаболические изменения.

В результате анализа средних значений показателей метаболизма соединительной ткани у пациентов основной и контрольной групп установлено, что достоверные различия между сравниваемыми группами обнаружены по большинству показателей, причем в основной группе практически все эти показатели достоверно выше, что, по всей вероятности, следует объяснить более выраженной и тяжелой клинической картиной возрастных перестроек половой системы и суставов у пациентов этой группы (таблица 1).

Достоверное повышение содержания гидроксипролина, как основного составляющего белка коллагена, в моче больных основной группы свидетельствует о нестабильном состоянии молекулы коллагена и наличии в организме больных проблем с механической составляющей связочного аппарата [7]. У пациентов основной группы это клинически доказано наличием артропатического синдрома.

Ценная информация о дистрофических изменениях соединительной ткани получена в результате изучения общего содержания ГАГ и гликопротеина. Так, имеет место повышение ГАГ и гликопротеинов у пациентов обеих групп, что очевидно, соответствует общим возрастным перестройкам соединительной ткани, а повышенное содержание этих метаболитов у пациентов основной группы с наличием перерас-

пределения содержания составляющих суммы ГАГ в сторону увеличения ХИ-6с, которые локализованы преимущественно в хрящевой ткани, у больных основной группы свидетельствует о более выраженном дистрофическом процессе и подтверждается клиническими симптомами. Достоверно более низкое значение соотношения ХИ-4с/ ХИ-6с у больных основной группы свидетельствует о наличии у них метаболических изменений, соответствующих остеоартриту [8], что подтверждается и коррелирует с достоверно повышенным содержанием хондроитинсульфатов.

Для получения более детальных представлений о влиянии типа менопаузы на состояние метаболических процессов в соединительной ткани средние значения показателей были рассчитаны отдельно для естественной и хирургической менопауз (таблица 2). Проведено сравнение средних значений показателей больных основной и контрольной групп с одинаковым типом менопаузы, также сравнение средних значений показателей больных основной группы с естественной и хирургической менопаузой. При естественной менопаузе выявлено достоверно более высокое содержание гидроксипролина в моче больных основной группы в сравнении с контрольной. При хирургической менопаузе таких различий не обнаружено. Содержание уоновых кислот у больных всех групп одинаковое, по этому показателю достоверных

Таблица 1. Средние значения клинических и метаболических показателей в группах исследования

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=30)	Критерий Манна-Уитни
ММИ	18,6±7,7	14,1 ±4,8*	$U_{Эмп} = 378,5 (p \leq 0,05)$
WOMAC	31,1±17,5	10,6±6,8*	$U_{Эмп} = 163 (p \leq 0,01)$
Экскреция с мочой			
Гидроксипролин (мг/мл)	38,1±8,7	33,1±8,3*	$U_{Эмп} = 418,5 (p \leq 0,01)$
Уроновые кислоты (мг/мл)	3,3±1,0	3,3±1,0	$U_{Эмп} = 568,0 (p \geq 0,05)$
Содержание в сыворотке крови			
Хондроитинсульфаты (г/л)	0,2±0,05	0,14±0,08*	$U_{Эмп} = 342,0 (p \leq 0,01)$
Сума ГАГ (г/л)	0,15±0,1	0,13±0,07	$U_{Эмп} = 494,0 (p \geq 0,05)$
ХИ-6с (г/л)	0,11±0,1	0,07±0,01*	$U_{Эмп} = 172,5 (p \leq 0,01)$
ХИ-4с (г/л)	0,02±0,003	0,02±0,006	$U_{Эмп} = 504,0 (p \geq 0,05)$
ХИ-4с/ ХИ-6с (г/л)	0,22±0,06	0,37±0,2*	$U_{Эмп} = 412,0 (p \leq 0,05)$
ВС ГАГ (г/л)	0,014±0,003	0,04± 0,01*	$U_{Эмп} = 388,0 (p \leq 0,01)$
Гликопротеины (г/л)	1,1±0,3	0,9±0,3*	$U_{Эмп} = 365,0 (p \leq 0,01)$

примечание: * - различия в средних значениях показателя между основной и контрольной группами достоверны по критерию Манна-Уитни

Таблица 2. Уровни клинических и метаболических показателей в зависимости от вида менопаузы

Показатель	Тип менопаузы			
	Естественная		Хирургическая	
	Основная группа (n=14)	Контрольная группа (n=16)	Основная группа (n=26)	Контрольная группа (n=14)
ММИ	20,8±7,8	13,3±4,0* U _{Эмп} = 24 (p≤0,01)	16,5±7,3	14,9±5,7 U _{Эмп} = 168 (p≥0,05)
WOMAC	38,4±19,4	U _{Эмп} = 0 (p≤0,01)	25,1±14,6 ¹ U _{Эмп} = 95 (p≤0,01)	8,6± 6,5* ¹ U _{Эмп} = 55 (p≤0,01)
Экскреция с мочой				
Гидроксипролин (мг/мл)	35,9±5,5	28,5±6,3* U _{Эмп} =111,0 (p≤0,01)	39,3±9,9	38,5±7,2
Уроновые кислоты (мг/мл)	3,2±1,1	2,7±0,8	3,4±0,98	3,9±0,9
Содержание в сыворотке крови				
Хондроитин- сульфаты (г/л)	0,23±0,06	0,13±0,08* U _{Эмп} =40,0 (p≤0,01)	0,19±0,03 ¹ U _{Эмп} =102,0 (p≤0,05)	0,15±0,06
Сумма ГАГ (г/л)	0,13±0,02	0,14±0,1	0,17±0,11	0,12±0,02
ХИ-6с (г/л)	0,08±0,008	0,06±0,01* U _{Эмп} =16,0 (p≤0,01)	0,13±0,11	0,07±0,02* U _{Эмп} =111,0 (p≤0,05)
ХИ-4с (г/л)	0,02±0,004	0,03±0,01	0,02±0,002 ¹ U _{Эмп} =80,0 (p≤0,01)	0,02±0,01
ХИ-4с/ ХИ-6с	0,25±0,04	0,42±0,18* U _{Эмп} =41,0 (p≤0,01)	0,21±0,06 ¹ U _{Эмп} =111,0 (p≤0,05)	0,3±0,2
ВС ГАГ (г/л)	0,016±0,002	0,05±0,01	0,014±0,002 ¹ U _{Эмп} =86,0 (p≤0,01)	0,02±0,008* U _{Эмп} =98,0 (p≤0,05)
Гликопротеины (г/л)	1,2±0,04	0,81±0,3* U _{Эмп} =24,0 (p≤0,01)	1,1±0,3	1,1±0,3

примечание: * - различия в значениях показателя больных основной и контрольной групп с одинаковым типом менопаузы достоверны по критерию Манна-Уитни; 1 - различия в значениях показателей больных основной группы с естественной и хирургической менопаузой достоверны по критерию Манна-Уитни

различий не выявлено. Содержание хондроитин-сульфатов в крови больных основной группы при естественной менопаузе достоверно (p≤0,01) выше, чем в контрольной группе, а при хирургической менопаузе различий по этому показателю не выявлено. Сумма ГАГ имеет одинаковые значения во всех исследуемых подгруппах. Как при естественной, так и при хирургической менопаузе обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группами по показателю ХИ-6с, как маркера деградации хрящевой ткани, причем в основной группе при обоих типах менопаузы его значение выше. Достоверно более низкие значения ХИ-4с/ХИ-6с получены при естественной менопаузе в основной группе в сравнении с контрольной, а при хирургической менопаузе достоверных различий по этому показателю не выявлено. При хирургической менопаузе

достоверно (p≤0,05) отличаются значение ВС ГАГ между основной и контрольной группами, причем в контрольной группе значение показателя выше. Содержание гликопротеинов достоверно (p≤0,01) выше в основной группе больных с естественной менопаузой по сравнению с контрольной, а при хирургической менопаузе различий по этому показателю не обнаружено.

Проведено сравнение значений метаболитов соединительной ткани у больных основной группы в зависимости от вида менопаузы (таблица 2). Выявлен достоверно (p≤0,05) низкий уровень хондроитинсульфатов у больных с хирургической менопаузой по сравнению с больными с естественной менопаузой, обнаружены достоверные различия по показателям ХИ-4с, ХИ-4с/ХИ-6с и ВС ГАГ.

В ходе исследования использован опросник WOMAC, который позволяет рассчитать соответствующий индекс, определяющий степень тяжести артропатического синдрома у больных КС. Полученные с помощью опросника WOMAC результаты отражают субъективную оценку больными своего состояния. С другой стороны, процессы метаболизма соединительной ткани при КС могут быть оценены объективно путем определения соответствующих показателей. Проведено исследование структуры связей индекса WOMAC с показателями метаболизма соединительной ткани в основной и контрольной группах при различных типах менопаузы (рис. 1).

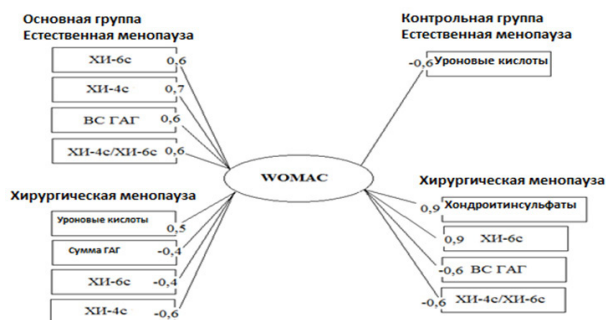


Рис. 1. Структура связей между показателями метаболизма соединительной ткани и значением индекса WOMAC у больных с КС

Следует отметить, что в основной группе при обоих типах менопаузы обнаружено по четыре значимых корреляции. При естественной менопаузе увеличение индекса WOMAC связано с ростом следующих показателей метаболизма соединительной ткани: XII-4с, XII-6с, ВС ГАГ и соотношения XII-4с/XII-6с. При хирургической менопаузе индекс WOMAC также коррелирует с показателями, однако их состав отличается от предыдущего. С увеличением индекса WOMAC увеличивается содержание уроновых кислот в моче больных, а значения показателя суммы ГАГ, XII-4с и XII-6с - уменьшается. Разный состав коррелирующих показателей и направления их изменений при различных типах менопаузы, по всей вероятности, связаны с различными стадиями деградации соединительной ткани, т.е. клинические проявления в виде субъективных жалоб имеют место при начальных стадиях деградации соединительной ткани (коллаген и хрящевая ткань). В контрольной группе при естественной менопаузе индекс WOMAC создает только одну отрицательную связь с содержанием уроновых кислот, что свидетельствует о росте значения индекса при уменьшении содержания этих кислот в моче больных. При хирургической менопаузе в контрольной группе выявлена положительная корреляция индекса WOMAC с содержанием хондроитинсульфатов и XII-6с, и отрицательная - с ВС ГАГ и соотношением XII-4с/XII-6с. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что по результатам проведенных исследований, тяжесть

субъективных клинических показателей (WOMAC) коррелирует с процессами деградации соединительной ткани, показатели которой определяются в сыворотке крови и экскретируются с мочой.

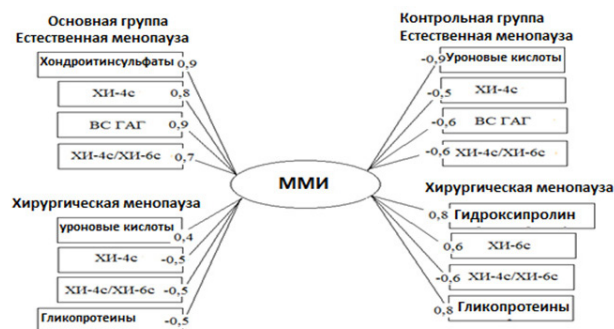


Рис. 2. Структура связей между показателями метаболизма соединительной ткани и значениями MMI у больных с КС

MMI позволяет клинически оценить степень тяжести климактерического синдрома. С другой стороны, климактерический синдром имеет объективные проявления в виде изменения значений и структуры связей между показателями метаболических процессов соединительной ткани. На рис. 2 представлена структура связей MMI и исследуемых показателей метаболизма соединительной ткани. Данные рис. 2 свидетельствуют, что в подгруппе основной группы с естественной менопаузой MMI создает четыре положительных с показателями содержания хондроитинсульфатов и XII-4с, ВС ГАГ, XII-4с/XII-6с, т.е. рост значений индекса однонаправленное с изменениями этих показателей. Таким образом, чем более выражена клиническая картина климактерического синдрома, тем более глубокие деструктивные процессы происходят в соединительной ткани. В подгруппе с хирургической менопаузой основной группы направление связей MMI и показателями метаболизма соединительной ткани другой. MMI однонаправленно меняется с содержанием в моче больных уроновых кислот и разнонаправленно меняется с показателями XII-4с, XII-4с/XII-6с и содержанием гликопротеинов. Таким образом, у больных этой подгруппы менопаузальные симптомы предшествуют метаболическим изменениям соединительной ткани. У больных подгруппы с естественной менопаузой в контрольной группе при MMI возрастает при уменьшении содержания уроновых кислот в моче и показателей XII-4с, XII-4с/XII-6с и ВС ГАГ и соответствует полученным результатам в соответствующей подгруппе основной группы. При хирургической менопаузе у больных контрольной группы выявлены положительные связи MMI с содержанием гидроксипролина и гликопротеинов, а также с XII-6с, что указывает на увеличение MMI при их росте. Соотношение XII-4с/XII-6с имеет отрицательную связь с MMI, т.е. при его росте значения индекса уменьшаются. Эти различия основ-

ной группы и подгруппы можно объяснить степенью тяжести климактерического синдрома (легкий у пациентов контрольной группы и умеренный - основной) и влиянием именно гормонального фактора на метаболизм соединительной ткани.

На основании полученных результатов следует заключить, что:

1. У пациентов обеих исследуемых групп отмечается повышенное содержание в крови ГАГ и гликопротеина, что соответствует общей возрастной перестройке метаболизма соединительной ткани. У пациентов основной группы изменения этих показателей более выражены, что указывает на тяжелые дистрофические изменения и выраженность клинических симптомов.
2. Перераспределение фракционного состава ГАГ в сторону повышения ХИ-6с у пациентов основной группы свидетельствует о поражении хрящевой ткани. Наличие артропатии подтверждает достоверное снижение показателя ХИ-6с/ХИ-4с и повышение содержания хондроитинсульфатов.
3. У пациентов с естественным типом менопаузы обнаружены более выраженные изменения метаболитов соединительной ткани, в отличие от пациентов с хирургической менопаузой, что свидетельствует о более длительном и инвазивном течении патологии при естественной менопаузе. Метаболические показатели оказались наиболее приближены к показателям соответствующей подгруппы контрольной группы, у пациентов с хирургическим типом менопаузы.
4. Анализ корреляционной структуры связей между клиническими и метаболическими показателями свидетельствует о формировании у пациентов основной группы новой, отличной от контрольной группы, системы гомеостаза.

Таким образом, выявленные в результате исследования особенности метаболизма соединительной ткани, как одного из маркеров старения организма и формирования возрастных дисфункциональных и дистрофических изменений, преимущественно, суставного аппарата, можно использовать для выбора терапевтической коррекции и проведения лабораторного контроля ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. – 785 с.
2. Косягин Д.В. Осаждение ГАГ мочи этанолом, их очистка и исследование / Д.В. Косягин//Лабораторное дело. – 1988. – №8. – С.34-36.
3. Крель А.А. Метод определения оксипролина в моче /А.А. Крель, Л.Н. Фурцева //Вопр. мед.химии. – 1986. – Т.14, № 6. – С.635-640.
4. Поворознюк В. В. Остеоартроз у женщин в постме-

нопаузе: факторы риска и связь с костной тканью / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – С. 61–71.

5. Шараев П.Н. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани: Метод рекомендации. /П.Н. Шараев, И.В. Вольхина, Н.Г. Наумова – Ижевск, 1990. – 14 с.

6. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? [Электронный ресурс] / [X. Ya-Ping, T. Fa-Ming, D. Mu-Wei таін.] // Arthritis Research & Therapy. – 2016. – Режим доступа ресурсу: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-016-1045-7>.

7. American College of Rheumatology. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). [Электронный ресурс] / – 2013 - Режим доступа к ресурсу: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/clinicianresearchers/outcomes-instrumentation/WOMAC.asp>.

8. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis// N Engl J Med. – 2006. – 354. – P 795-808.

9. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13:769–781.

SUMMARY

CONNECTIVE TISSUE METABOLIC FEATURES IN CLIMACTERIC SYNDROME'S PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF MENOPAUSE

Gryshchenko O., Vasylieva I., Gryshchuk K.

Kharkiv Medial Academy of Postgraduate Education, Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Ukraine

The purpose of the study was investigation of the connective tissue metabolic features among women with menopausal syndrome (MS) and MS, in which the arthropathic syndrome is leading and comparative analysis of the connective tissue indicators exchange during menopause caused in a surgical and natural way. We examined 70 women in total, menopause duration they accounted for $1,95 \pm 1,1$ years, it came both as natural, and as a result of a surgery. The main group included 40 women with MS with leading arthropathic syndrome. The patients' modified menopausal index was calculated (MMI), the functional condition of the joints was assessed on a scale-questionnaire with the calculation of the clinical-functional index of WOMAC; the quantitative content and qualitative composition of glycosaminoglycans in the serum, the urinary excretion of hydroxyproline and uronic acids were determined. To determine the degree of deviation from the control (standard) indicators was used

non-parametric Mann-Whitney criterion and factor analysis (main components method). It was revealed that all patients have an increased content of glycosaminoglycans and glycoprotein in the blood, which corresponds to the general age-related rearrangement of connective tissue metabolism, but the patients of the main group have more expressed indicators, which corresponds to more severe dystrophic changes and the severity of clinical symptoms. Redistribution of the fractional composition of glycosaminoglycans towards the increase of chondroitin-6 sulfate in patients of the main group indicates the presence of pre-emptive destruction of cartilage. The arthropathic syndrome availability also confirms the significant reduction CI-6s / CI-4s ratio and an increased content of chondroitin sulfates. Patients with a natural type of menopause showed more pronounced changes in connective tissue metabolites, in contrast to patients with surgical menopause that indicates a longer and more invasive pathologic course of natural menopause.

Keywords: menopausal syndrome, arthropathic syndrome, connective tissue, glycosaminoglycans, chondroitin sulfates.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ МЕНОПАУЗЫ

Грищенко О.В., Васильева И.А., Грищук К.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии, Украина

Целью исследования явилось изучение особенностей метаболизма соединительной ткани у женщин с климактерическим синдромом (КС) и КС, в составе которого ведущим является артропатический синдром и сравнительный анализ показателей обмена соединительной ткани при менопаузе, наступившей хирургическим и естественным путем. Обследовано 70 женщин, продолжительность менопаузы - $1,95 \pm 1,1$ года. Основную группу составили 40 женщин у которых ведущим синдромом в КС был артропатический синдром. У пациентов произведен расчет модифицированного менопаузального индекса (ММИ), оценено функциональное состояние суставов по шкале - опроснику с расчетом клинико-функционального индекса WOMAC, определено количественное содержание и качественный состав гликозаминогликанов в сыворотке крови, уровень экскреции с мочой гидроксипролина и уоновых кислот. Для определения степени отклонения показателей от контроля использован непараметрический критерий Манна-Уитни и факторный анализ. У всех пациентов выявлено повышенное содержание в крови

гликозаминогликанов и гликопротеина, что соответствует общей возрастной перестройке метаболизма соединительной ткани, однако у пациентов основной группы эти показатели были больше выражены, ввиду более тяжелых дистрофических изменений и выраженности клинических симптомов. Перераспределение фракционного состава гликозаминогликанов в сторону повышения хондроитин-6 сульфата у пациентов основной группы свидетельствует о наличии преимущественного поражения хрящевой ткани. Наличие артропатии подтверждает достоверное снижение соотношения ХИ-6с/ХИ-4с и повышенное содержание хондроитинсульфатов. У пациентов с естественным типом менопаузы обнаружены более выраженные изменения метаболитов соединительной ткани, в отличие от пациентов с хирургической менопаузой, что свидетельствует о более длительном и инвазивном течении патологии при естественной менопаузе.

რეზიუმე

შემაერთებელი ქსოვილის მეტაბოლიზმის თავისებურებანი კლიმაქტერული სინდრომით ავადმყოფებში სხვადასხვა ტიპის მენოპაუზის დროს

ო. გრიშჩენკო, ი.ვასილიევა, კ. გრიშჩუკი

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, პერინატოლოგიის, მეანობისა და გინეკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შემაერთებელი ქსოვილის მეტაბოლიზმის თავისებურებების შესწავლა ქალებში კლიმაქტერული სინდრომით (კს) და კს-ით, სადაც წამყვანი ართროპათიური სინდრომია, ასევე, შემაერთებელი ქსოვილის ცვლის მანევრებლების შედარებითი ანალიზი ქირურგიული ჩარევის შემდგომ და ბუნებრივად განვითარებული მენოპაუზის დროს. გამოკვლეულია 70 ქალი, მენოპაუზის ხანგრძლივობა - $1,95 \pm 1,1$ წელი. ძირითად ჯგუფში შევიდა 40 ქალი გამოხატული ართროპათიური სინდრომით კს-ში. პაციენტებში გამოთვლილია მრავალფეროვანი მენოპაუზური ინდექსი (მმი), სახსრების ფუნქციური მდგომარეობა შეფასებულია შკალა-კითხვარით WOMAC-ინდექსის გამოთვლით, რაოდენობრივად და თვისობრივად განსაზღვრულია გლიკოზამინოგლიკანების სისხლის შრატში, ჰიდროსიპროლინის ექსკრეცია შარდით. საკონტროლოსთან შედარებით მიღებული მანევრებლების გადახრის შესაფასებლად გამოყენებულია მან-უიტნის არაპარამეტრული კრიტერიუმი და ფაქტორული ანალიზი.

ყველა პაციენტში გამოვლინდა სისხლში გლიკოზამინოგლიკანების და გლიკოპროტეინის შემცველობის მომატება, რაც შეესაბამება

შემაერთებელი ქსოვილის მეტაბოლიზმის საერთო ასაკობრივ გადაწყობას, თუმცა, ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში, უფრო მძიმე დისტროფიული ცვლილებების და კლინიკური სიმპტომების მეტად გამოხატვის გამო, ეს მანევრებლები უფრო მკაფიო იყო. ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში გლიკოზამინოგლიკანების ფრაქციული შემადგენლობის გადაწყობა ქონდროიტინ-6სულფატის მომატებისა და მოწმობს სრტილოვანი ქსოვილის უპირატეს დაზიანებას. ართროპათიის არსებობას

ადასტურებს ქონდროიტინ-6ს/ქონდროიტინ-4ს თანაფარდობის სარწმუნო შემცირება და ქონდროიტინსულფატების შემცველობის მომატება. პაციენტებში მენოპაუზის ბუნებრივი ტიპით, ქირურგიული მენოპაუზის მქონე პაციენტებისაგან განსხვავებით, გამოვლინდა შემაერთებელი ქსოვილის მეტაბოლიტების მეტად გამოხატული ცვლილებები, რაც ადასტურებს ამ პათოლოგიის უფრო ხანგრძლივ და ინვაზიურ განვითარებას ბუნებრივი მენოპაუზის დროს.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ БРОНХИОЛИТЕ У ДЕТЕЙ

¹Мустафаев И.А., ²Аллахвердиева Л.И., ³Богданова А.В.

¹Научно-исследовательский институт легочных заболеваний, Баку; ²Государственный медицинский университет, Баку, Азербайджан; ³Первый медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Среди заболеваний бронхолегочной системы детского населения, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, особое место занимают острый и хронический, в том числе и облитерирующий бронхолит (ХОБ) [2]. Заболевание характеризуется частичной или полной облитерацией дистальных дыхательных путей и артериол, вследствие пролиферации фиброзной ткани в их стенке или просвете, одного или нескольких участков легких, приводящей к нарушению легочного кровотока и развитию эмфиземы [1,3,4,9]. ХОБ является последствием острого бронхолита с облитерацией [1,10]. Наиболее частая причина развития бронхолита у детей - инфекция в раннем возрасте с поражением мелких дыхательных путей или ирритативные факторы (аспирация мекония, околоплодные воды, хроническая микроаспирация) [8,10,11]. Доказано, что респираторные вирусы играют основную этиологическую роль на этапе формирования обострений болезни [6]. Роль бактериальной инфекции не оспаривается, однако ее роль меньше, чем при других хронических заболеваниях респираторного тракта. Иммунный, антительный ответ на вирусно-бактериальную атаку способствует развитию изменений в иммунной системе [7,11]. Однако исследования в этом направлении немногочисленны.

Целью исследования явилась оценка состояния иммунного статуса при хроническом облитерирующем бронхолите у детей с учетом стадии заболевания.

Материал и методы. Под наблюдением находились 139 детей в возрасте от 2 до 14 лет, из них мальчиков - 82, девочек - 57. В формулировке диагноза ХОБ использовалась классификация болезней органов дыхания у детей [5]. На каждого больного составлена индивидуальная тест-карта, содержащая данные анамнеза, клинического течения заболевания, результатов радиологического, функционального и иммунологического методов исследования. Оценка клеточного иммунитета проводилась с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD20 и определением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4/CD8. Количество лимфоцитов определялось путем их подсчета в окрашенном мазке крови под микроскопом. Концентрацию провоспалительного интерлейкина-4 (IL-4) и противовоспалительных цитокинов IL-8, γ -интерферона и фактора некроза опухоли (ФНО) изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА). Метод радиальной иммунодиффузии по Манчини использовали для анализа основных трех классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM). Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) изучалась в реакции преципитации с полиэтиленгликолем. Так как протоколом исследования не предусмотрена контрольная группа здоровых детей, сравнительная оценка проводилась между группами больных и стандартными нормативными показателями.

Статистическая обработка различий между периодом обострения и ремиссии проводилась с использова-

нием критерия Стьюдента для связанных выборок. Для проверки согласованности выборочных распределений с нормальным использовался критерий Колмогорова. Во всех случаях применения статистических критериев нулевая гипотеза отклонялась при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Следует отметить, что исследования проводились в периоды обострения и ремиссии болезни. Анализ анамнестических данных позволил выявить острый бронхит у 108 (78%) наблюдавшихся детей в ранний период жизни с формированием облитерирующего бронхолита к 3 годам. Из них у 56 (40,3%) пациентов причиной развития болезни была аспирация околоплодными водами или меконием во время родов с последующим развитием ирритативного неинфекционного бронхолита. У 52 (37,4%) детей грудного возраста перенесенная острая респираторная инфекция была толчком к развитию острого, а в последующем и облитерирующего бронхолита. У 31 (22,3%) больного в возрасте 3-4 лет под воздействием вирусно-бактериальной инфекции отмечался острый бронхит с переходом в облитерацию с последующими обострениями. Основным клиническим признаком обострения патологического процесса был бронхообструктивный синдром (БОС), который проявлялся во всех случаях наблюдений в виде кашля, дистанционных экспираторных свистах, тахипное различной степени выраженности, втяжении межреберий и грудины при дыхании у детей младшего возраста. Физикальные данные характеризовались сухими свистящими и/или жужжащими хрипами на выдохе, удлиненным, затрудненным выдохом, ослабленным дыханием, мелкопузырчатыми и/или крепитирующими хрипами. Гипертермия носила кратковременный характер (1-3 дня), что присуще вирусной инфекции. Отличительной особенностью ХОБ было сохранение в период ремиссии локальных сухих хрипов у 52 (37,4%) больных, затянутого выдоха - у 27 (19,4%), жесткого дыхания - у 32 (23%) и везикулярного дыхания - у 28 (20%) детей.

Иммунологические исследования проводились детям с уже сформированным облитерирующим бронхолитом, т.е. в период последующих эпизодов обострения. Иммунный статус в фазе обострения характеризовался следующими особенностями: процентное содержание общих Т-лимфоцитов (CD3), которое является интегральным показателем клеточного звена, было снижено - $54,5 \pm 0,3$ ($p > 0,5$); оценка хелперной активности Т-лимфоцитов по маркеру CD4, являющихся главными регуляторными клетками иммунитета, показала незначительную ее супрессию - $34,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), тогда как супрессорная активность эффекторных клеток (CD8) иммунного ответа находилась в пределах нормативных показателей - $22,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Показатель ИРИ достоверно превышал норму - $1,62 \pm 0,03$, $p < 0,05$, (таблица 1)

Процентное содержание В-лимфоцитов, не понижено и находится в пределах нормы - $16,1 \pm 0,2$ при $p > 0,5$. В фазе ремиссии наблюдалась нормализация процентного числа CD3 - $61,4 \pm 0,4$ при $p > 0,5$. Динамика хелперной активности выражалась в достоверном увеличении количества CD4 - $41,1 \pm 0,3$ при $p < 0,05$. Процентное число супрессоров (CD8) в фазе ремиссии повышалось, однако оставалось в пределах нормы - $29,9 \pm 0,4$ при $p < 0,05$. Показатель ИРИ в фазе ремиссии снижался, оставаясь выше нормативных показателей - $1,4 \pm 0,02$ при $p < 0,05$.

Количество В-лимфоцитов оставалось неизменным и в период ремиссии - $16,4 \pm 0,7$ при $p > 0,5$. Процентное число общих лимфоцитов в периферической крови как в фазе обострения, так и в период ремиссии находилось в пределах нормы - $38,6 \pm 0,5$ и $28,9 \pm 0,4$, соответственно, при $p > 0,5$. Таким образом, динамическое наблюдение за состоянием клеточного звена иммунитета выявило незначительную иммуносупрессию в фазе обострения с тенденцией к улучшению в пределах нормативных показателей в период ремиссии. Достоверно высокие значения ИРИ в период обострения и сохранение повышенных показателей в период ремиссии указывает на адекватность клеточного иммунного ответа при ХОБ.

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета при ХОБ

Показатели (%) \ Фаза болезни	Обострение	Ремиссия	Стандартные нормативные показатели
CD3 (n=139)	$54,5 \pm 0,3$	$61,4 \pm 0,4$	58-76
CD4 (n=136)	$34,6 \pm 0,2^*$	$41,1 \pm 0,3$	36-55
CD8 (n=136)	$22,6 \pm 0,4^*$	$29,9 \pm 0,4$	17-37
ИРИ (n=136)	$1,62 \pm 0,03^*$	$1,4 \pm 0,02$	1.1-1.2
CD20 (n=90)	$16,1 \pm 0,2$	$16,4 \pm 0,7$	8-19
Лимфоциты (n=139)	$38,6 \pm 0,5$	$28,9 \pm 0,4$	13-37

*- достоверность различий между группами обострения и ремиссии
жирный шрифт - достоверность различий с нормативными показателями

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета при ХОБ

Показатели (мг\дл)	Фаза болезни	Обострение (n=78)	Ремиссия (n=76)	Нормативные показатели
IgA		273,4±10,6	354,1±8,1*	90-450
IgG		1206,7±29,2	1399,6±32,7*	800-1800
IgM		218,6±4,5*	117,3±2,6	60-280
ЦИК		101,9±3,9*	63,9±2,0	40-50

*- достоверность различий между группами обострения и ремиссии

жирный шрифт - достоверность различий с нормативными показателями

Таблица 3. Показатели интерлейкинов при ХОБ

Показатели (пг\мл)	Фаза болезни	Обострение (n=75)	Ремиссия (n=78)	нормативы
IL4		28,1±0,26*	19,5±0,3	0-13
IL8		33,2±0,5	28,9±0,5	0-30
ФНО		19,54±0,29*	13,25±0,43	0-9
γ-интерферон		18,7±0,4*	11,6±0,2	0-10

*- достоверность различий между группами обострения и ремиссии

жирный шрифт - достоверность различий с нормативными показателями

Следует отметить, что показатели гуморального иммунитета колебались в пределах нормативных показателей (таблица 2). Так, концентрация сывороточного IgA была несколько понижена - 273,4±10,6 в период обострения, что указывает на наличие острой вирусной инфекции в генезе патологического процесса в бронхолегочном аппарате. В период ремиссии наблюдалось достоверное повышение указанного показателя - 354,1±8,1 при $p < 0,05$. Так как IgM первые вырабатываются в ответ на острую инфекцию, то и в данном исследовании его содержание было незначительно повышено, однако, не превышало норму и достоверно отличалось от показателей периода ремиссии - 218,6±4,5 и 117,3±2,6 при $p < 0,05$, соответственно.

Динамика содержания IgG характеризовалась некоторым снижением в фазе обострения - 1206,7±29,2 и достоверным повышением в фазе ремиссии - 1399,6±32,7 при $p < 0,05$. Следует отметить, что указанные колебания уровня иммуноглобулинов не выходили за пределы нормативных показателей. Уровень ЦИК был достоверно высоким в период обострения - 101,9±3,9 при $p < 0,05$, что также указывает на ведущую роль острой вирусно-бактериальной инфекции в генезе обострения заболевания. В период ремиссии концентрация ЦИК была в пределах нормы - 63,9±2,0.

Динамика цитокинового статуса представлена в таблице 3.

Анализ динамики содержания провоспалительного интерлейкина IL-4 выявил превышение нормы в 2

раза - 28,1±0,26 при $p < 0,05$. Основная функция IL-4 - контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. антительного ответа. Благодаря высокой концентрации IL-4, количество В-лимфоцитов находилось в пределах нормативных показателей, а колебания концентраций IgA, IgM не выходили за рамки стандартных величин. В период ремиссии наблюдалось снижение уровня IL-4, однако, не достигая нормы - 19,5±0,3. Из провоспалительных цитокинов наиболее высокие концентрации определялись у значимого индуктора воспаления - ФНО - 19,54±0,29 при $p < 0,05$, уровень которого держался на достаточно высоких показателях и в фазе ремиссии - 13,25±0,43 при $p < 0,05$. Концентрация другого провоспалительного цитокина γ-интерферона также была достоверно высокой при обострении патологического процесса - 18,7±0,4 при $p < 0,05$. В период ремиссии наблюдалось снижение его концентрации - 11,6±0,2, однако полной нормализации не наступало, что указывает на сохранение активности иммунопатологического процесса и в период ремиссии

Заключение. Динамическое наблюдение за клинико-иммунологическими показателями при ХОБ позволило выявить особенности как клеточного, так и гуморального иммунного ответа в зависимости от стадии заболевания. Так, состояние клеточного звена иммунитета характеризовалось незначительной иммуносупрессией при обострении патологического процесса и тенденцией к ее повышению в пределах нормативных значений в фазе ремиссии. Изменения со стороны гуморального звена иммунитета выражались в незначительном уменьшении уровня IgA, повыше-

нии концентрации IgM и высоким значением ЦИК в период обострения с нормализацией по мере стихания острого воспаления, что указывает на ведущую роль вирусно-бактериальной инфекции в генезе обострений. Анализ динамики интерлейкинов выявил значительное повышение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в стадии обострения заболевания с тенденцией к нормализации в фазе ремиссии. Однако, уровень цитокинов продолжал оставаться повышенным даже при угасании клинических проявлений острого инфекционного процесса, что указывает на наличие хронического воспаления в мелких бронхах, проявляющегося в частых рецидивах обострения и сопровождающегося бронхообструктивным синдромом.

Результаты проведенного исследования показали, что при ХОБ выраженное угнетение иммунитета не отмечается. Анализируемые изменения носят адекватный характер и являются ответной реакцией на вирусно-бактериальную инфекцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобровничай В.И. Хронический облитерирующий бронхиолит у детей// Учебно-методическое пособие. Минск: 2006; 30.
2. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых и детей. Руководство для врачей. Под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит.: 2004; 263-285.
3. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Яковлева Н.Г. и др. Хронический облитерирующий бронхиолит: диагностика и пути лечения // *Consilium medicum* 2008; 3: 12-14.
4. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхиолиты у детей и подростков // *Педиатрия* 2014; 3: 118-124.
5. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей // *Доктор Ру* 2009; 1: 7-13.
6. Ковалева Л.Ф., Суркова Е. Облитерирующий бронхиолит в подростковом и молодом возрасте: некоторые аспекты инфекционного воспаления // *Врач* 2012; 1: 7-10.
7. Мурыгина Г.Л., Бойцова Е.В., Сесь Т.П., Богданова А.В. Уровни провоспалительных цитокинов и клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа у детей с хроническим бронхиолитом // *Педиатрия* 2001; 5: 24-27.
8. Спичак Т.В. Дифференциальный диагноз постинфекционного облитерирующего бронхиолита у детей // *Вопросы современной педиатрии* 2004; 6; том 3: 15-18.
9. Huvärinen M, Ruotsalainen M, Korppi M. Outcome after bronchiolitis depends on disease definition // *Thorax* 2011; 66: 266-267.
10. Jonathan M. Mansbach, Pedro A. et al. Prospective Multicenter Study of Children With Bronchiolitis Requiring Mechanical Ventilation // *Pediatrics* 2012; 130:492-500.
11. Kusel M.M.H., Kebabze T., Johnston S.L. Upper age limit for bronchiolitis: 12 months or 6 months? // *Eur Respir J* 2012; 39:788-789.

12. Midulla F., Nenna R. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up *Eur Respir J* 2012; 39:396-402.

13. Teresa Banderia, Filipa negreiro, Rossario Ferreira et al. Clinical, radiological, and physiological differences between obliterative bronchiolitis and problematic severe asthma in adolescents and young adults: The early origins of the overlap syndrome? // *Ped. pulmon.* 2011; 46(6): 573-580.

SUMMARY

IMMUNE RESPONSE IN CHRONIC BRONCHIOLITIS OBLITERANS IN CHILDREN

¹Mustafayev I., ²Allahverdyeva L., ³Bogdanova A.

¹Research Institute of Lung Diseases, Baku; ²State Medical University, Baku, Azerbaijan; ³Research Institute of Pulmonology of The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Sankt-Petersburg, Russia

The aim of the research was to evaluate a condition of cellular and humoral immunity in 139 children with bronchiolitis obliterans in age from 2 years to 14 years of life. There was a minor immunosuppression during exacerbation followed by normalization in remission. There was a slight decrease in the level of IgA, an increased concentration of IgM and high value of the circulating immune complexes during the exacerbation with normalization as acute inflammation subsided. An analysis of interleukin dynamics revealed a significant increase in the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in the acute stage of the disease with a tendency to normalization in remission. Thus, there is no place marked immunosuppression. Analyzed changes are adequate and are a response to viral and bacterial infection.

Keywords: bronchiolitis obliterans, cell-mediated immunity, cytokine status, humoral immunity.

РЕЗЮМЕ

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ БРОНХИОЛИТЕ У ДЕТЕЙ

¹Мустафаев И.А., ²Аллахвердиева Л.И., ³Богданова А.В.

¹Научно-исследовательский институт легочных заболеваний, Баку; ²Государственный медицинский университет, Баку, Азербайджан; ³Первый медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования явилась оценка состояния иммунного статуса при хроническом облитери-

рующем бронхолите у детей с учетом стадии заболевания.

Проведена оценка состояния клеточного и гуморального иммунитета 139 детей с хроническим облитерирующим бронхолитом (ХОБ) в возрасте от 2 до 14 лет. На каждого больного составлена индивидуальная тест-карта, содержащая данные анамнеза, клинического течения заболевания, результатов радиологического, функционального и иммунологического методов исследования.

В результате проведенного исследования наблюдались незначительная иммуносупрессия при обострении

с последующей нормализацией в фазе ремиссии, незначительное снижение уровня IgA, повышение концентрации IgM и высокое значение циркулирующих иммунных комплексов в период обострения с нормализацией по мере стихания острого воспаления. Анализ динамики интерлейкинов выявил значительное повышение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в стадии обострения заболевания с тенденцией к нормализации в фазе ремиссии. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при ХОБ не имеет место выраженное угнетение иммунитета. Анализируемые изменения носят адекватный характер и являются ответной реакцией на вирусно-бактериальную инфекцию.

რეზიუმე

იმუნური პასუხი ქრონიკული მათბლიტერებელი ბრონქიოლიტის დროს ბავშვებში

¹ი. მუსტაფაევი, ²ლ. ალახვერდიევა, ³ა. ბოგდანოვა

¹ფილტვის დაავადების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ბაქო; ²სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაქო, აზერბაიჯანი; ³აკად. ი. პავლოვის სახ. პირველი სამედიცინო უნივერსიტეტი, პულმონოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, სანკტ-პეტერბურგი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული მათბლიტერებელი ბრონქიოლიტით (ქობ) დაავადებული ბავშვების იმუნური სტატუსის შეფასება დაავადების სტადიის გათვალისწინებით.

შესწავლილია 2-14 წლის ასაკის ქობით დაავადებული 139 ბავშვის უჯრედული ჰუმორული იმუნიტეტი. თითოეულ ავადმყოფზე შედგენილი იყო ინდივიდუალური ტესტ-ბარათი, რომელიც შეიცავდა ანამნეზს, დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობას, რადიოლოგიური, ფუნქციური და იმუნოლოგიური კვლევის მონაცემებს.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ დაავადების მწვავე პერიოდში ადგილი აქვს უმნიშვნელო იმუნოდეპრესიას, შემდგომი ნორ-

მალიზებით რემისიის ფაზაში; ასევე, აღინიშნება IgA დონის უმნიშვნელო დაქვეითება, IgM კონცენტრაციის მატება და ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსების მაჩვენებლების მაღალი მნიშვნელობა, რაც, ასევე, ნორმალიზდებოდა მწვავე პერიოდის შემდეგ. ინტერლეიკინების დინამიკის ანალიზმა გამოავლინა ანთებისწინა და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი ზრდა დაავადების გამწვავეების პერიოდში, ნორმალიზების ტენდენციით რემისიის ფაზაში. ჩატარებული კვლევის შედეგები მითითებს, რომ ქობის დროს არ აღინიშნება იმუნიტეტის გამოხატული დათრგუნვა, ცვლილებები ადეკვატური ხასიათისაა და წარმოადგენს პასუხს ვირუსულ-ბაქტერიულ ინფექციაზე.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF INFLUENZA A/H1N1PDM AND B AMONG HOSPITALIZED CHILDREN, GEORGIA, SEASON 2010-2011

^{1,2}Machablishvili A., ¹Tsereteli D., ¹Zakhashvili Kh., ¹Karseladze I., ^{1,2}Imnadze P.

¹National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Influenza viruses affect people of all ages, however according to World Health Organization (WHO) influenza viruses cause serious complications in children under 5 years, elderly population >65 years, individuals with preexisting conditions and pregnant women and in general from 250 000 to 500 000 people die due to severe cases of influenza every year [23]. The Centers for Disease and Prevention (CDC) states that in the United States up to 26 000 children younger than age 5 years are hospitalized annually [2]. Clinical and epidemiological characteristics of seasonal influenza associated pediatric hospitalizations and mortalities are described in numerous studies [18,21,25].

Novel pandemic influenza virus A(H1N1)pdm09 was first reported in March and April 2009 and rapidly spread worldwide causing the first pandemic of 21st century [4,5]. Pandemic influenza severe and lethal cases in hospitalized children are well presented in various articles [12,13,26]. In spite of influenza B virus can not cause pandemics, it is responsible for annual epidemics with severe outcomes [10,21]; therefore influenza B presents important public health concern along with influenza A viruses.

The National Center for Disease Control and Public Health (NCDC&PH) is responsible for influenza surveillance in Georgia. M. Iashvili Children's Central Hospital, located in the capital city of Tbilisi, serves as a sentinel site for severe acute respiratory infections (SARI) surveillance. It represents the largest children's clinic in the country with the highest admission of SARI cases from all regions of the country. Specimens from this hospital are collected and tested at National Influenza Center (NIC) at NCDC&PH throughout the whole year.

The aim of this study was to describe, analyze and compare clinical and epidemiological characteristics of laboratory confirmed influenza A(H1N1)pdm09 and influenza B infections in children hospitalized between 1st January and 1st May, 2011; as well as to identify risk factors of severe course of the disease for both influenza types. Since 2009 pandemic was the last pandemic during the past forty years, it was interesting to assess whether clinical and epidemiological features of cases with newly emerged influenza A(H1N1)pdm09 and already circulating seasonal influenza B viruses differ from each other during the post pandemic 2010-2011 influenza season. This is the first detailed influenza associated pediatric hospitalization study conducted in Georgia.

Ethical Considerations. Verbal consent from guardians of children was sufficient for specimen collection as Georgia's

national routine public health practice. Written informed consent was not required.

Material and methods. We conducted retrospective observational study at M. Iashvili Children's Central Hospital. Our study started from the first week of 2011 when first laboratory confirmed influenza case was registered for 2010-2011 influenza season at the hospital and continued until May 1st, 2011 (week 17th) when the last influenza detection was observed. Eligible study participants were children under age 17 years with SARI hospitalized during above mentioned period. SARI was defined in children \geq 5 years old: onset during the previous 7 days resulting in hospitalization and including all of the following: fever $>38^{\circ}\text{C}$, and cough or sore throat, and shortness of breath or difficulty breathing; In children <5 years old: fever $>38^{\circ}\text{C}$, and breathing faster than 60/minute 0-1 month old infants; faster than 50/minute 2-11 month old children; faster than 40/minute 12-59 month old children and at least one of the below indicated clinical signs: unable to drink or breastfeed; repeated vomiting; lethargic or unconscious; convulsions; chest indrawing while breathing [11].

From study participants combined nasal and pharyngeal specimens were obtained in one cryovial containing 1.5ml viral transport media and delivered to NIC. By means of QIAmp viral RNA mini kit (Qiagen, Germany) influenza virus RNA was extracted according to the manufacturer's instructions. Influenza Diagnosis was confirmed by real-time RT-PCR using recommended CDC protocol [1].

Data collection questionnaires were developed for retrospective extraction of demographic, clinical and epidemiological data (e.g date of onset, signs of illness, complications, pre-existing medical conditions, use of antivirals and etc.) from medical records available at Iashvili Children's hospital.

For statistical analysis we used Fisher's exact test and chi square to test significance of categorical data. A P value ≤ 0.05 was considered as statistically significant. Data analysis was performed using SPSS (version 21) and Epi Info (version 7).

Results and their discussion. From week 1st, 2011 to week 17th in total 2976 children were hospitalized at M. Iashvili Children's Central Hospital due to various medical conditions out of which 1028 (34.5%) were admitted to clinic due to SARI (Fig. 1). 871 combined nasal and pharyngeal specimens were collected from the same number SARI

cases; out of them 360 (41.3%) tested positive for influenza viruses: 139 A(H1N1)pdm09 (38.6%) and 221 B (61.4%) at NIC (Fig. 2).

Median and mode week of total influenza confirmations was week 6th (IQR 5-8 weeks). However, influenza A(H1N1)pdm09 detection peak was seen on week 6th (IQR 5-7 weeks) and influenza B - on week 8th (IQR 6-9 weeks) (Fig. 3).

Demographic, epidemiological and clinical details were obtained for 290 (80.6%) out of 360 cases: 122 - influenza A(H1N1)pdm09 and 168 - influenza B. From 290 influenza associated hospitalizations 42.4% (123) represented females and 57.6% (167) males. Gender was not associated to influenza types A(H1N1)pdm09 and B ($p=0.76$).

More than half of cases (52.1%) were residents of Tbilisi, followed by inhabitants of neighboring eastern regions of the capital. 89% of patients were ethnically Georgians, the rest 11% - representatives of different nationalities such as Azerbaijanis, Armenians, Russians and Greeks.

At the time of hospital admission median age of cases was 2 years (range 29 days – 17 years, IQR 1 - 5 years). Medians of influenza A(H1N1)pdm09 and B were evenly distributed: for A(H1N1)pdm09 median - 2 years (range 1 month – 16 years, IQR 1-6 years) and influenza B - median 2 years (range 29 days – 17 years; IQR 1-5 years). No statistically significant difference was identified between influenza A(H1N1)pdm09 and influenza B infection based on age groups ($p=0.92$).

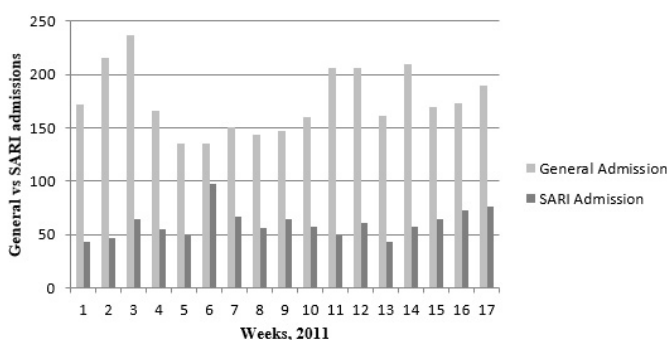


Fig. 1. Proportion of general and SARI admissions at M. Iashvili Children's Central Hospital, January 1st - May 1st, 2011

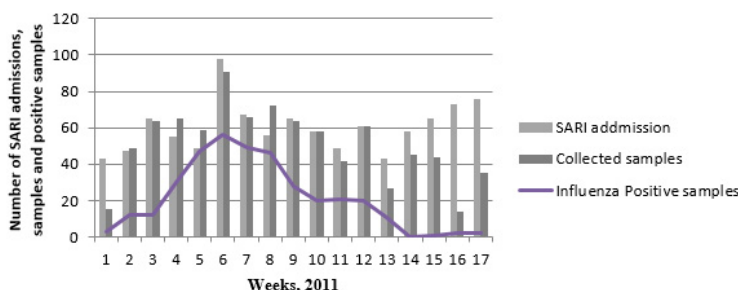


Fig. 2. Weekly specimens' reception and influenza confirmations at M. Iashvili Children's Central Hospital, January 1st - May 1st, 2011

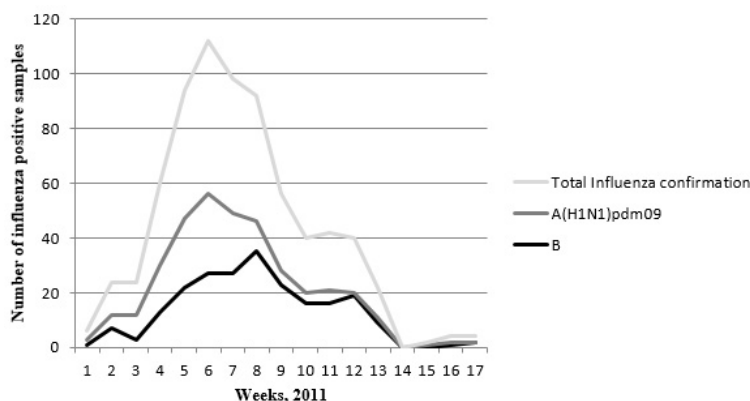


Fig. 3 Influenza subtypes detection at M. Iashvili Children's Central Hospital by weeks, 2011

Median time between symptoms onset and sampling for available 285 cases consisted of 4 days (range 0-26 days; IQR 3-7 days). Median time for first visit (available for 204 cases) to healthcare facility was 1 day (range 0-9 days, IQR 0-2 days). Median time between symptoms onset and hospitalization (available for 280 cases) was 3 days (range 0-23 days, IQR 1-5 days). 30 patients (12 with influenza A(H1N1)pdm09 and 18 with influenza B) were transferred to Iashvili Children's hospital from various inpatient clinics of the country.

The median length of hospitalization at M. Iashvili Children's Central Hospital (N=290) was 5 days (range 0 - 31 days, IQR 4-7 days). Zero day of hospitalization was defined for those patients who spent less than 14 hours at children's hospital as they required further transfer to other

hospitals. Four SARI cases were transferred to Tuberculosis Center and Parasitology Institute due to tuberculosis and visceral leishmaniasis diagnosis respectively.

Median length of hospitalization was similar for both influenza types: A(H1N1)pdm09 median - 5 days (range 1-17 days, IQR 4 - 8 days) and for influenza B median - 5 days (range 0-31 days, IQR 4-7 days). No statistically significant difference was revealed between hospital stay length and influenza subtype ($p=0.09$) as well as hospital stay duration and age groups ($p=0.35$).

Clinical symptoms did not differ for influenza A(H1N1)pdm09 and B (Table). Predominant clinical signs were fever ($>38^{\circ}\text{C}$) 98.3% (285/290), cough 82.4% (239/290) and running nose 68.6% (199/290). Other signs included vomiting

Table. Comparison of Influenza A(H1N1)pdm09 and Influenza B data at M. Iashvili Children's Central Hospital, January 1st – May 1st, 2011, Georgia

	Influenza A(H1N1)pdm09	Influenza B	p value
No of cases	122	168	
Age groups			
<1 year	23.8% (29/122)	22.6% (38/168)	0.82
1-4 year	47.5% (58/122)	51.2% 86/168)	0.54
5-14 year	25.4% (31/122)	22.6% (38/168)	0.58
>15 year	3.3% (4/122)	3.6% (6/168)	0.9
Gender			
Male/Female	53/69	70/98	0.76
Median time between symptoms onset and sampling (IQR)	4 days (3-7days)	4 days (3-7 days)	
Median week of confirmation (IQR)	week 6 th (IQR 5-7 weeks)	week 8 th QR (6-9 weeks)	
Clinical Characteristics			
Fever ($>38^{\circ}\text{C}$)	100% (122 /122)	97% (163/168)	0.05
Cough	86.9% (106/122)	79.2 % (133/168)	0.08
Running nose	78.7% (96/122)	61.3% (103/168)	0.00
Diarrhea	13.1% (16/122)	14.3% (24/168)	0.77
Vomiting	11.5% (14/122)	21.4% (36/168)	0.03
Febrile seizures	4.1% (5/122)	7.7% (13/168)	0.20
Lower respiratory tract infection	41% (50/122)	38.7% (65/168)	0.69
Pneumonia	18.8% (23/122)	19% (32/168)	0.97
Median length of hospital stay	5 days (IQR 4–8 days)	5 days (IQR 4-7 days)	0.09
ICU admission	4.9% (6/122)	3.6% (6/168)	0.57
Length in ICU (range)	range 1-13 days	4-20 days	0.15
Patients treated with antiviral	29.5% (36/122)	8.3% (14/168)	0.00
Antiviral <48 hours	22.2% (8/36)	28.6% (4/14)	0.64
Median length of antiviral treatment (IQR)	5 days (IQR 4-5 days)	5 days (IQR 3-5 days)	0.55
Preexisting conditions	30.3% (37/122)	31.5% (53/168)	0.82
Neurologic disorders	5.7% (7/122)	8.3% (14/168)	0.4
Artificial ventilation	1.64% (2/122)	0/168	0.09
Death	0.82% (1/122)	0/168	0.24

17.2% (50/290), diarrhea 13.8% (40/290) and febrile seizures 6.2% (18/290). Vomiting was not associated with age under five years ($p=0.7$), however was twice higher in influenza B confirmed cases ($p=0.03$, $OR=2.1$, $CI\ 1.1 - 4.1$). Other clinical manifestation included conjunctivitis 6.2% (18/290) and otitis 3.8% (11/290), but neither of these conditions was associated with the influenza types (conjunctivitis $p=0.14$; otitis $p=0.2$).

Lower respiratory tract infections (bronchitis and pneumonia) were seen in 39.7% (115/290) of patients: 41% (50/122) - with influenza A(H1N1)pdm09 and 38.7% (65/168) - with B. No statistically significant association was found between influenza types and lower respiratory tract involvement ($p=0.69$) as well as influenza type and pneumonia ($p=0.97$). There were 21.4% (62/290) of patients that developed bronchitis and 24 of those cases (38.7%, 24/62) also developed bronchospasm. 19% (55/290) of cases suffered with pneumonia and four out of them developed one of the following: hydropneumothorax, pleuritis, pneumatocele or atelectasis. Pneumonia and age groups were not statistically related except for the age group >15 years ($OR=4.6$; $CI\ 1.3-16.5$; $p=0.02$).

Twelve influenza cases were admitted to ICU: influenza A(H1N1)pdm09 - 4.9% (6/122) and B - 3.6% (6/168). Influenza type was not associated with need for ICU ($p=0.57$). All of the above 12 patients had a primary diagnosis of acute respiratory failure with pneumonia. Median age of ICU cases was 2 years, (range 1 month-14 years, IQR 0-6 years) with 33.3% of the children (4/12) less than 1 year of age. No significant difference was observed between the age groups and need for ICU ($p=0.24$) or age and the length to be placed in ICU ($p=0.29$). Median length in ICU stay was 6 days (range 1-20 days, IQR 4 -11), however ranges for A(H1N1)pdm09 and influenza B differed - 1-13 days and 4-20 days respectively. Prolonged length in ICU for influenza B was not statistically significant ($p=0.15$). Median duration of total hospitalization length for children who were placed in ICU was 14 days (IQR 7-15 days); Patients in ICU had longer hospitalization length compared to children placed in general wards ($p=0.00$). Eight children in ICU had preexisting conditions (six with neurological disorders). Two patients in ICU with A(H1N1)pdm09 required artificial ventilation: one patient was a seven month old boy who recovered and the second - 22 months old girl with fatal outcome. She was admitted to hospital after fourth day of symptoms onset and died one day later after being placed under artificial ventilation and treated with oseltamivir. This case suffered with pre-existing conditions such as rachitis and a deformed sternum.

31% (90/290) of patients had at least one preexisting conditions of various systems such as neural, cardiovascular, respiratory, congenital malformations etc. 28% of them (25/90) had more than one underlying condition. Distribution of comorbidities among influenza A(H1N1)pdm09 and B - were equal 30.3% (37/122) and 31.5% (53/168) accordingly. 27 patients (30%; 27/90) developed pneumonia; suffering with

preexisting conditions was associated with more severe course of disease ($OR=2.6$; $CI\ 1.4-4.8$; $p=0.00$). Twenty one patients (23%, 21/90) had neurological disorders (such as cerebral palsy, epilepsy, psychomotor retardation etc.); out of them six were placed in ICU (three cases suffered with two neurological problems simultaneously – 2 influenza B cases and 1 A(H1N1)pdm09 case). Significant observation was seen between neurological pre-existing conditions and developing pneumonia (11/21; $OR=5.6$; $CI\ 2.3-14.0$; $p=0.00$) as well as neurological disorders and requirement for ICU (6/21; $OR=17.5$; $CI\ 5-61$; $p=0.00$). Statistically significant association was also revealed between congenital malformations and developing pneumonia (4/6; $OR=9.1$; $CI\ 1.6-51.2$; $p=0.01$); Meanwhile no significant difference was observed of having neurological disorders or congenital malformations and be affected with influenza A(H1N1)pdm09 or B virus ($p=0.4$ and 0.7 respectively). No significant difference was seen between ICU/ hospitalization days and having underlying conditions ($p=0.37$ and $p=0.28$ accordingly). After stratification of cases by age groups and comparing underlying conditions we found out that 5-14 years age group children with respiratory tract diseases ($OR=8.6$; $CI\ 1.6-45.1$; $p=0.01$) and lymphatic system problem such as chronic tonsillitis ($OR=4$; $CI\ 1.5-10.8$; $p=0.00$) were more predisposed for hospitalization ($OR=4.9$; $CI\ 4.5-15$; $p=0.00$).

Antiviral treatment with oseltamivir (Tamiflu) was prescribed to 17.2% (50/290) of patients: A(H1N1)pdm09 29.5% (36/122) and B – 8.3% (14/168). Antiviral was more likely given to children with influenza A(H1N1)pdm09 compared to influenza B cases ($OR=4.6$; $CI\ 2.4-9$; $p=0.00$). Only 24% (12/50) cases received antiviral within 48 hours after symptoms onset; median time interval between influenza signs manifestation and taking Tamiflu was 4 days (range 0-29 days; IQR 3-8 days). Median length of treatment with oseltamivir was 5 days (range 1 – 8 days, IQR 3 -5 days); for A(H1N1)pdm09 median - 5 days (range 1-8, IQR 4-5) and for influenza B median – 5 days (range 1-6 days, IQR 3-5 days). 52% (26/50) of cases prescribed Tamiflu underwent complete course of 5 days treatment; 16% (8/50) - more than 5 days and 32% (16/50) - less than 5 days. Totally 68% (34/50) received complete 5 days course of antiviral treatment. Mainly children with lower respiratory tract involvement were treated with antiviral (30/115; $OR=2.7$; $CI\ 1.7-5.1$; $p=0.00$); children with pneumonia were more frequently prescribed Tamiflu (16/55; $OR=2.4$; $CI\ 1.2-4.8$; $p=0.00$). 67% (8/12) patients at ICU were given Tamiflu. ICU children were more frequently treated with antiviral compared to non ICU admitted ones ($OR=11.2$; $CI\ 3.2-39.0$; $p=0.00$). Out of 50 patients prescribed Tamiflu, 25 had preexisting conditions and were more likely given antiviral (25/90; $OR=2.7$; $CI\ 1.4-5.0$; $p=0.00$) compared to children without underlying diseases. Prior to hospitalization at M. Iashvili Children's Central Hospital only 4 cases were already given antiviral; all those were hospitalized cases transferred from various clinics of the country.

83.4% (242/290) children were treated additionally with antibiotics: influenza A(H1N1)pdm09 - 86.9% (106/122) and influenza - B 81% (136/168).

None of the cases was vaccinated against pandemic or seasonal influenza viruses.

In our retrospective study we characterized influenza laboratory confirmed SARI cases admitted to M. Iashvili Children's Central Hospital and analyzed risk factors for severe outcome of the disease.

We observed that during the study period more than one third of pediatric hospitalizations at children's hospital were attributed to SARI. Laboratory investigations revealed that in 40% of cases influenza viruses were responsible for causing SARI reaching around 70% of confirmation rate in peak period of virus activity (weeks 5-8, 2011). During the 2010-2011 influenza season children's hospitalizations were attributed first to circulation of influenza A(H1N1)pdm09 virus followed by influenza B virus. Overall peak of influenza viruses' confirmation was week 6th 2011 that was compatible with trends for both influenza types observed in European region [9].

Based on our data approximately 73% of influenza related hospitalized children were under age 5 years; similar pattern was observed for both influenza types (A(H1N1)pdm09 - 71.3%; B - 73.8%). Our results are comparable to data of other studies demonstrating that younger children, especially aged 1-4 years are more likely to be hospitalized [14,15]. However, we should carefully interpret these findings as due to case management policy and in some cases parents' will, hospitalization was not always related to severe course of influenza infection in younger children.

82% of children referred to physicians within two days after manifestation of clinical signs; 70% of cases were hospitalized within 4 days after symptoms onset. Timely seeking for the medical assistance might be explained due to young age of patients as parents are usually more precautionous.

Our data are in compliance with results from various studies that predominant clinical symptoms of influenza usually are fever, cough, diarrhea, vomiting as well as febrile seizures [6,8,15]. Based on our results clinical course of influenza A(H1N1)pdm09 and influenza B were similar, however running nose was more frequently seen in influenza A(H1N1)pdm09 cases but vomiting in influenza B confirmed children. Developing pneumonia was not associated to age groups except for the age group >15 years that might be explained due to the low number of hospitalized patients in this age group - five out of ten hospitalized confirmed influenza cases suffered with pneumonia.

Hospitalization duration according to our study data with median 5 days is similar for influenza A(H1N1)pdm09 and B and reflect findings described in Australia and New Zealand study

[6]. Low percentage of children (4%) required ICU treatment at Iashvili Children's hospital alike in other countries [8,15]. Severe case of pneumonia with acute respiratory failure was the main reason for ICU admission. Need for ICU did not differ for influenza A and B. Only 0.7% (2/290) of patients at Iashvili Children's hospital required artificial ventilation that is very low compared to data from many studies [12-16]. Both cases needed mechanical ventilation were associated with influenza A(H1N1)pdm09 infection.

One third of our study cases were children with preexisting conditions similar to findings in several studies [8,12,15] however California, New York and Ontario and study data describe higher values of underlying diseases among influenza related hospitalized children [13,14,16]. We found out that suffering with preexisting conditions was associated with more severe course of disease. Various studies reveal that comorbidities such as neurological disorders, asthma, cardiovascular or pulmonary diseases are mainly associated with complications, ICU requirement and death [3,7,17,19]. Our study showed that children with neurological preexisting conditions and congenital malformations were at higher risk for complications and ICU requirement. In addition, we observed that children aged 5-14 years having respiratory tract or lymphatic system co-morbidities were more predisposed for hospitalization.

Mortality in children associated with A(H1N1)pdm09 influenza showed variable data in different countries. Data of England and Germany described the highest mortality in children less than 1 year [19,24]; whereas no death was registered in patients under age 5 in other countries [16,20]. In our study only one patient died out of 360 laboratory confirmed cases. Influenza related mortality among children in Georgia was very low during 2010-2011 season with three laboratory confirmed cases; two other patients both suffered with neurological disorders.

In post pandemic season there was WHO recommendation to use antivirals within 48 hours after clinical manifestation of influenza symptoms in order to avoid complications [22]. At M. Iashvili Children's Central Hospital prescription of oseltamivir was quite low (17.2%); out of treated with antiviral only 24% received oseltamivir in less than 48 hours after disease onset. Despite of the fact that both antivirals (oseltamivir and zanamivir) were distributed to inpatient/outpatient clinics by government free of charge, still prescription was very low throughout Georgia [unpublished data], none of our study subjects received antivirals in primary healthcare facilities prior to hospitalization. The low usage could be explained by precautionous of doctors prescribing relatively new medicine introduced in Georgia and fears of parents giving antivirals to their children. More frequently children with A(H1N1)pdm09 were treated with antiviral compared to influenza B cases. Among patients getting oseltamivir only 68% underwent complete course of treatment that might be explained due to improvement of children's health condition or early discharge from the hospital.

Our study had several limitations that could influence results. First of all our data are based on information from one hospital and may not be representable for other pediatric hospitals in Georgia. We captured only influenza-confirmed cases thus missing data for patients with negative laboratory test results. Medical records were filled by various physicians and there could be variations of completing medical records between doctors. In spite of using standardized questionnaires for data collection, epidemiologists involved in our study could complete them in a different manner. In some cases there were incomplete data in medical records due to recording or recall errors, (e.g. date of symptoms manifestation, referral to primary healthcare facilities, pre-existing conditions etc.).

Conclusions. Our study first describes and provides better understanding of characteristics of influenza associated pediatric hospitalization in Georgia. According to our data, during post pandemic season 2010-2011, SARI cases accounted one third of children's total hospitalization and out of them around 40% were influenza confirmed cases. Influenza A(H1N1)pdm09 did not seem to cause more severe disease than influenza B in children. Neurological disorders and congenital malformations were predictors for complications leading to ICU requirement. Antiviral treatment started as soon as possible after illness onset is recommended for children of all ages who are at higher risk for influenza complications. As we observed that vast majority of hospitalized children were under 5 years, annual influenza vaccination should be promoted for children aged less than 5 years to avoid serious complications.

Acknowledgements. The authors would like to thank all M. Iashvili Children's Central Hospital staff for clinical management of cases and sample collection and CDC, USA for funding influenza surveillance in Georgia. Special thanks to Dr. Diane Gross, WHO European regional office for providing comments on the manuscript.

REFERENCES

1. CDC protocol of real time RT-PCR for influenza A/H1N1. October 2009. <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimertpcr>.
2. CDC; Seasonal Flu Information for Schools and Children Providers; <http://www.cdc.gov/flu/school/index.htm>.
3. CDC. Severe Influenza Among Children and Young Adults with Neurologic and Neurodevelopmental Conditions - Ohio, 2011; MMWR 2012; 60(51):1729-1733.
4. CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children Southern California, March-April 2009. MMWR, 2009; 58(15):400-402.
5. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic [news release]. Geneva, Switzerland: World Health Organization media center. 2009.
6. Cheng AC, Kotsimbos T, Reynolds A, Bowler SD, Brown SG, Hancox RJ, et al. Clinical and epidemiological profile

- of patients with severe H1N1/09 pandemic influenza in Australia and New Zealand: an observational cohort study. *BMJ*. 2011;1(1):e000100.
7. Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L. 2009 Pandemic influenza A(H1N1) deaths among children-United States, 2009-2010. *Clin Infect Dis*. 2011; 1;52 Suppl 1:69-74.
8. Da Dalt L, Chillemi C, Cavicchiolo ME, Bressan S, Calistri A, Palù G, et al. Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population: a multicenter study in a north-east area of Italy. *Ital J Pediatr*. 2011; 19; 37:24.
9. ECDC. Influenza Surveillance report 2010-2011. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/111209_SUR_Influenza_surveillance_Europe_2010-2012.pdf.
10. Glezen WP, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review. *American Journal of Public Health*. 2013; 103(3):43-51.
11. IMCI integrated management of childhood illness. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42939/1/9241546441.pdf> 32.
12. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*. 2010; 362(1):45-55.
13. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al: Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302(17):1896-1902.
14. Miroballi Y, Baird JS, Zackai S, Cannon JM, Messina M, Ravindranath T, et al. Novel influenza A(H1N1) in a pediatric health care facility in New York City during the first wave of the 2009 pandemic. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(1):24-30.
15. Muhammad Ismail HI, Tan KK, Lee YL, Pau WS, Razali KA, Mohamed T, et al. Characteristics of children hospitalized for pandemic (H1N1) 2009, Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(4):708-10.
16. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*. 2010; 182(1):39-44.
17. Pebody RG, McLean E, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill*. 2010; 15(20). 195-71.
18. Pitman RJ, Melegaro A, Gelb D, Siddiqui MR, Gay NJ, Edmunds WJ. Assessing the burden of influenza and other respiratory infections in England and Wales. *J Infect*. 2007; 54: 530-38.
19. Sachedina N, Donaldson LJ. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet*. 2010; 27; 376(9755):1846-52.
20. Tramuto F, Maida CM, Bonura F, Perna AM, Puzelli S, De Marco MA, et al. Surveillance of hospitalised patients with influenza-like illness during pandemic influenza A(H1N1) season in Sicily, April 2009-December 2010. *Euro Surveill*. 2011; 16(35). pii: 199-57.
21. Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin

- SA, Scheifele DW. et al. Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics* 2016;138 (3).
22. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. Part 1: recommendations. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf (accessed Sept 19, 2010). p.15.
23. WHO, Influenza Fact sheet N211 November 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>.
24. Wilking H, Buda S, Von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill.* 2010; 9;15(49). 197-41.
25. Wong KK, Cheng P, Foppa I, Jain S, Fry AM, Finelli L. Estimated paediatric mortality associated with influenza virus infections, United States, 2003-2010. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143(3):640-7.
26. Yung M, Slater A, Festa M, Williams G, Erickson S, Pettila V, et al. Pandemic H1N1 in children requiring intensive care in Australia and New Zealand during winter 2009. *Pediatrics.* 2011; 127(1):e156-63.

SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF INFLUENZA A/H1N1PDM AND B AMONG HOSPITALIZED CHILDREN, GEORGIA, SEASON 2010-2011

^{1,2}Machablishvili A., ¹Tsereteli D., ¹Zakhashvili Kh., ¹Karseladze I., ^{1,2}Imnadze P.

¹National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi; ²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The aim of the study was to describe, analyze and compare clinical and epidemiological characteristics of laboratory confirmed influenza A(H1N1)pdm and B cases in hospitalized children during post pandemic season. Between 1st January and 1st May, 2011 retrospective observational study was conducted in M. Iashvili Children's Central Hospital. From 1028 patients with influenza like illness hospitalized at Children's Hospital 871 specimens were collected and 360 tested positive for influenza: A(H1N1)pdm - 139 and B - 221. Data were obtained for 290 cases: A(H1N1)pdm - 122 and B - 168. At the time of hospital admission, influenza A(H1N1)pdm and B cases had similar median age of 2 years. The median length of hospital stay was 5 days for both influenza types. Predominant clinical symptoms were fever (98.3%), cough (82.4%) and running nose (68.6%). 39.7% (115/290) of patients suffered with lower respiratory tract infection: A(H1N1)pdm - 41% (50/122) and B - 38.7% (65/168). 19% (55/290) developed pneumonia of which 12 with primary diagnosis of acute respiratory failure were admitted to ICU: A(H1N1)pdm - 4.9% (6/122) and B - 3.6% (6/168). Median length

in ICU stay was 6 days. Only two patients with A(H1N1)pdm required artificial ventilation with one fatal outcome. Almost equally (31%) patients with influenza A or B viruses suffered with at least one pre-existing condition. Statistically significant association was revealed between neurological pre-existing conditions and developing pneumonia (OR=5.6; p=0.00) and ICU requirement (OR=17.5, p=0.00). Congenital malformations were also associated with severe course of disease (OR=9.1; p=0.01). Treatment with antiviral oseltamivir was prescribed to 29.5% (36/122) A(H1N1)pdm and 8.3% (14/168) B cases among whom only 24% cases received antiviral within 48 hours after symptoms onset. None of the patients was vaccinated against influenza. Our study revealed no significant difference between influenza A(H1N1)pdm and influenza B in terms of age distribution, clinical manifestation, hospital stay or complications in hospitalized children during post pandemic season. Pre-existing conditions such as neurological disorders and congenital malformations represented risk factors for severe course of influenza, therefore timely antiviral treatment and annual influenza vaccination is recommended to avoid complications.

Keywords: influenza A(H1N1)pdm, influenza B, retrospective observational study.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА А/Н1Н1РДМ И В СРЕДИ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ, ГРУЗИЯ, СЕЗОН 2010-2011

^{1,2}Мачаблишвили А.О., ¹Церетели Д.Г., ¹Захашвили Х.М., ¹Карселадзе И.О., ^{1,2}Имнадзе П.Г.

¹Национальный центр по контролю заболеваний и общественному здравоохранению, Тбилиси; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью исследования явился анализ клинико-эпидемиологических характеристик лабораторно подтвержденных случаев гриппа А(H1N1)pdm и В у госпитализированных в постпандемический период детей. С 1 января по 1 мая 2011 г. в Центральной детской больнице им. М. Иашвили проведено ретроспективное обсервационное исследование. У 1028 госпитализированных с гриппоподобным заболеванием пациентов забран 871 образец, 360 из них были положительными: на грипп А(H1N1)pdm - 139, на В - 221. Данные собраны в 290 случаев: А(H1N1)pdm - 122 и В - 168. Средний возраст пациентов составил 2 года, средняя продолжительность госпитализации - 5 дней. Преобладающими клиническими симптомами были: температура (98,3%), кашель (82,4%), насморк (68,6%). 39,7% (115/290) пациентов страдали инфекцией нижних дыхательных путей:

A(H1N1)pdm - 41% (50/122) и B - 38,7% (65/168). У 19% (55/290) из них развилась пневмония, 12 из них с первичным диагнозом острой дыхательной недостаточности госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ): A(H1N1)pdm – 4,9% (6/122) и B – 3,6% (6/168). Средняя продолжительность пребывания в ОИТ составила 6 дней. Лишь два пациента с A(H1N1)pdm нуждались в искусственной вентиляции легких, с одним летальным исходом. Почти одинаково (31%) пациенты с вирусами гриппа А или В страдали, по крайней мере, одним сопутствующим заболеванием. Выявлена статистически значимая связь между неврологическими предшествующими заболеваниями, развитием пневмонии (OR=5,6; p=0,00) и потребностью в ОИТ (OR=17,5; p=0,00). С тяжелым течением болезни были также связаны врожденные аномалии (OR =9,1; p=0,01). Лечение противовирусным препаратом осельтамивиром было назначено в 29,5% (36/122) случаев при A(H1N1)pdm и в 8,3% (14/168) случаев B, среди них только 24% получили противовирусный препарат в течение 48 часов после появления симптомов. Ни один из пациентов не был вакцинирован против гриппа. Согласно результатам исследования, значимой разницы между гриппом A(H1N1)pdm и гриппом B в плане распределения возраста, клинических проявлений, пребывания в стационаре или развития осложнений у госпитализированных детей в период после пандемии не выявлено. Предшествующие заболевания, такие как неврологические расстройства и врожденные пороки развития являются фактором риска развития тяжелых форм гриппа. Исходя их вышеизложенного, авторы рекомендуют с целью избежания осложнений своевременное противовирусное лечение и ежегодную вакцинацию против гриппа.

რეზიუმე

A/H1N1PDM და B გრიპის კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური დახასიათება ჰოსპიტალიზებულ ბავშვებში, საქართველო, სეზონი 2010-2011

¹ა. მანაბლიშვილი, ¹დ. წერეთელი, ¹ხ. ზახაშვილი, ¹ი. ქარსელაძე, ¹პ. იმნაძე

¹დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, თბილისი; ²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოსტპანდემიური პერიოდში ჰოსპიტალიზებულ ბავშვებში ლაბორატორიულად დადასტურებული A(H1N1)pdm და B გრიპის შემთხვევების კლინიკური და ეპიდემი-

ოლოგიური მახასიათებლების აღწერა, ანალიზი და შედარება. 2011 წლის 1 იანვრიდან 1 მაისამდე ჩატარდა რეტროსპექტული ობსერვაციული კვლევა მ. იაშვილის სახ. ბავშვთა ცენტრალურ საავადმყოფოში. კლინიკაში გრიპისმაგვარი სიმპტომებით ჰოსპიტალიზებული 1028 პაციენტიდან აღებული იქნა 871 ნიმუში, მათგან 360 დადებითი იყო გრიპის ვირუსზე: A(H1N1)pdm – 139, B - 221. 290 შემთხვევაზე შეგროვდა მონაცემები: A(H1N1)pdm – 122, B - 168. როგორც A(H1N1)pdm-ის, ისე B გრიპის შემთხვევების ასაკის მედიანა იყო 2 წელი, ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის მედიანა - 5 დღე. პაციენტებს უპირატესად აღენიშნებოდათ შემდეგი კლინიკური ნიშნები: ცხელება (98,3%), ხველა (82,4%) და სურდო (68,6%). პაციენტების 39,7%-ს (115/290) განუვითარდა ქვემო სასუნთქი გზების ინფექცია: A(H1N1)pdm შემთხვევაში - 41% (50/122), B-ს შემთხვევაში - 38,7% (65/168). შემთხვევათა 19%-ს (55/290) განუვითარდა პნევმონია, რომელთაგან 12 მწვავე რესპირაციული უკმარისობის პირველადი დიაგნოზით მოთავსდა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (ითგ): A(H1N1)pdm – 4,9% (6/122), B – 3,6% (6/168). ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების მედიანამ შეადგინა 6 დღე. A(H1N1)pdm-ით დაავადებულ ორ პაციენტს ჩატარდა ფილტვების ხელოვნური ვენტილაცია, მათგან ერთი გარდაიცვალა. A(H1N1)pdm და B გრიპის შემთხვევებს თითქმის თანაბრად (31%) აღენიშნებოდა სულ მცირე ერთი თანმხლები დაავადება. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ასოციაცია გამოვლინდა ნევროლოგიურ თანმხლებ დაავადებასა და პნევმონიის განვითარებას (OR=5.6; p=0.00) და ითგ-ს საჭიროებას შორის (OR=17.5, p=0.00). დაავადების მძიმე მიმდინარეობის რისკს წარმოადგენდა განვითარების ანომალიები (OR=9.1; p=0.01). ანტივირუსული პრეპარატით (ოსელტამივირი) მკურნალობა A(H1N1)pdm შემთხვევაში დაენიშნა პაციენტების 29.5%-ს (36/122), B-ს შემთხვევაში – 8.3%-ს (14/168); მათ შორის მხოლოდ 24%-მა მიიღო პრეპარატი სიმპტომების დაწყებიდან 48 საათში. გრიპზე აცრილი არ იყო არც ერთი ბავშვი. ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით, მნიშვნელოვანი განსხვავება A(H1N1)pdm და B გრიპის ასაკობრივ განაწილებას, კლინიკურ მანიფესტაციას, ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობას ან გართულებებს შორის პოსტპანდემიურ პერიოდში ჰოსპიტალიზებულ ბავშვებში არ გამოვლინდა. თანხლები დაავადებები, როგორცია ნევროლოგიური და განვითარების ანომალიები, წარმოადგენდნს რისკ-ფაქტორებს გრიპის მძიმე მიმდინარეობისათვის; შესაბამისად, გართულებების თავიდან ასაცილებლად მიზანშეწონილია ანტივირუსული პრეპარატების დროული დანიშვნა და სეზონური ვაქცინაციის ჩატარება.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИДАТИДОЗНОГО ЭХИНОКОККОЗА У ДЕТЕЙ

¹Мелия Х.О., ¹Кокаия Н.Ж., ¹Манджгаладзе М.Р., ¹Келбакиани-Квинихидзе Т.Ш., ²Сулаберидзе Г.Д.

¹Институт медицинской паразитологии и тропической медицины;

²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Эхинококкоз – тяжёлое, хронически протекающее антропоозоозное паразитарное заболевание, известное с глубокой древности. Ещё Гиппократ писал о «*Jesur aqua perletum*». Заболевание характеризуется тяжёлыми органическими и системными нарушениями, обширностью поражения, приводящими к инвалидности и нередко – к гибели больного. Болеют в любом возрасте, однако клинически болезнь проявляется спустя несколько лет после заражения. С момента заражения до времени установления диагноза латентный период продолжается от 5 до 20 лет [2]. Провоцирует болезнь личинка ленточного червя. На каждый конкретный момент времени эхинококкозом поражено более 1 миллиона человек [9]. Проблема своевременной диагностики и адекватного лечения эхинококкоза, несмотря на многочисленные исследования и публикации, по сей день актуальна. В настоящее время ВОЗ работает над разработкой эффективной стратегии борьбы с гидатидозным (цистный/кистозный) эхинококкозом, которую планирует утвердить в 2018 г. [9]. Различают однокамерный гидатидоз (эхинококкоз цистный) и многокамерный алвеококкоз. В Грузии, особенно на востоке страны, распространён эхинококкоз цистный, который вызван ленточным паразитом - *Echinococcus granulosus*. Гидатидозным эхинококкозом заболевают в случае проглатывания зрелых яиц, выделенных с фекальными массами инвазированного постоянного хозяина – собаки или любого другого представителя семейства каниды. Гидатидозным эхинококком может быть поражён любой орган [1,3,10,14]. Самой распространённой клинической формой является эхинококкоз печени (50-80%) и лёгких (15-20%) [4]. Лёгочный эхинококкоз, в противоположность печёночному, чаще встречается у детей [5,6,7,11,13,15]. Эпидемиология гидатидозного эхинококкоза в детской популяции недостаточно изучена. [6,7,13,15]. Эхинококкоз у детей характеризуется особенностью течения заболевания: даже кисты малых размеров могут вызвать высокую интоксикацию и сенсibilизацию организма [7,13,8,6]. Стандартным фармакологическим методом лечения является албендазол; хирургическое лечение - альтернативный метод. Несмотря на то, что инфекция чаще поражает детей, четких оптимальных указаний лечения этой инфекции у детей не имеется. В настоящее время в литературе описано небольшое число случаев лечения детей албендазолом [12]. Радикальный метод лечения эхинококкоза - хирургический. Значимое место в послеоперационном периоде занимает противорецидивная анти-

паразитарная терапия (албендазол и его аналоги) [1,3,10]. По данным литературы [3] до внедрения противорецидивной антипаразитарной терапии рецидив эхинококкоза составлял 15-20%, после внедрения антипаразитарной терапии этот показатель значительно снизился.

Целью исследования является выявление клинико-эпидемиологических особенностей гидатидозного эхинококкоза у детей на разных этапах послеоперационного периода.

Материал и методы В Институте медицинской паразитологии и паразитарных болезней на базе амбулаторного материала изучен послеоперационный период 13 детей больных гидатидозным эхинококкозом в возрасте от 5 до 17 лет. Из них 3 (23,1 %) девочки и 10 (76,9%) мальчиков. Среди заболевших гидатидозным эхинококкозом 4 (30,8%) проживали в сельской местности, 9 (69,2%) - в городе, из них 2 (22,2%) – в г. Тбилиси. Среди 13 детей, больных гидатидозным эхинококкозом у 2 (15,4%) выявлен эхинококкоз легкого (лопнувшая киста), у одного (7,7%) – эхинококкоз печени и легкого, у 10 (76,9%) детей – эхинококкоз печени (рис. 1)

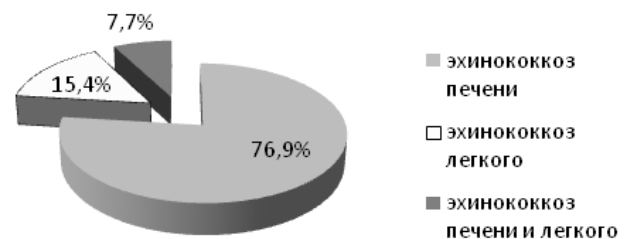


Рис. 1. Локализация гидатидозного эхинококка в организме детей

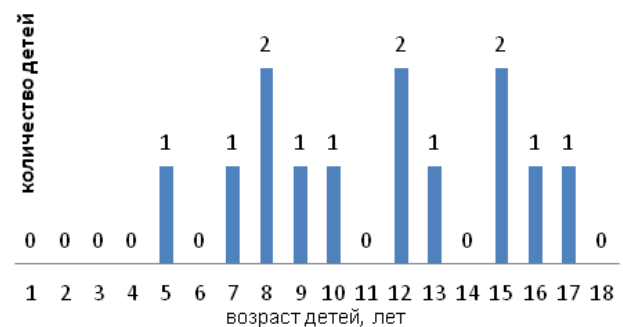
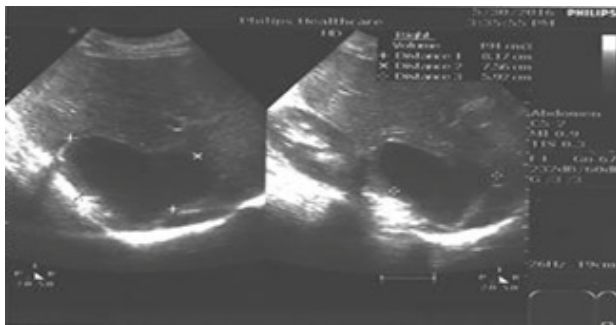


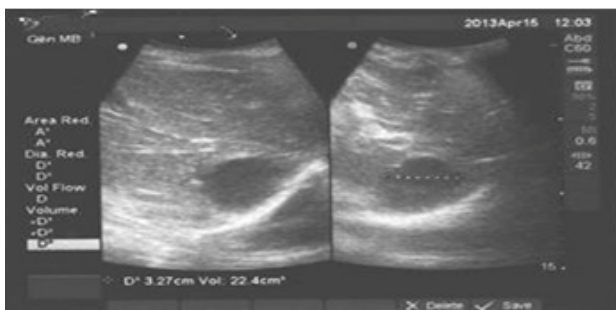
Рис. 2. Возрастной показатель послеоперационного периода у детей

В 3 (23,1%) случаях проведена резекция пораженного участка легкого. В 11 (84,6%) случаях - эхинококкэктомия произведена методом лапаротомии, 1 (7,7%) - методом перкутонеального дренирования эхинококка. Мониторинг противорецидивной антипаразитарной терапии проводился с 2010 г. по настоящее время, из них 5 (38,5%) наблюдались в течение 5-6 месяцев, 7 (53,9%) детей - в течение года, а один (7,6%) - семь лет. Возрастной показатель послеоперационного периода у детей-участников мониторинга представлен на рис. 2.

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде гидатозного эхинококкоза для оценки состояния пациента и динамики заболевания проводили УЗИ, рентгенографию грудной клетки, серологические тесты Echinococcus IgG, функциональные пробы печени. На первом году мониторинга антипаразитарной противорецидивной терапии УЗИ проведено 5 раз. Первое исследование проводилось до начала специфической антипаразитарной терапии, во время первого амбулаторного визита после эхинококкэктомии и извлечения дренажной трубки. На первом этапе УЗИ у 13 (100%) пациентов выявило соответствие эхоархитектоники печеночной ткани возрастному показателю нормы; размер печени характеризовался умеренной гепатомегалией; что касается очаговых изменений, у 11 (84,6%) больных выявлена послеоперационная киста (эхограмма 1,2), у 2 (15,4%) - без очаговых изменений.



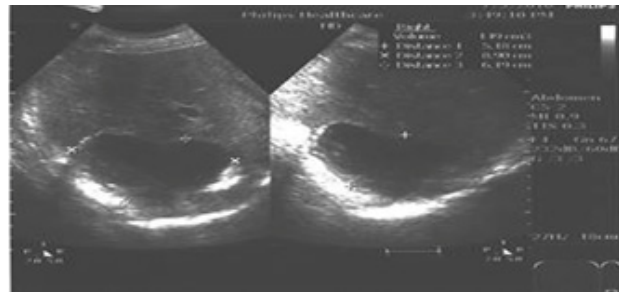
Эхограмма 1. I этап исследования



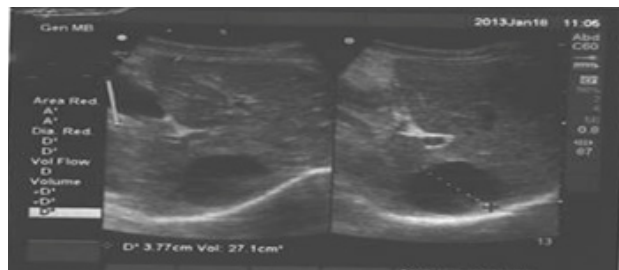
Эхограмма 2. I этап исследования

Следует отметить, что в единичных случаях для проведения противорецидивной терапии пациенты обращались в клинику с опозданием на 2-3-4 месяца, либо после проведения неполного курса антипаразитарной терапии. Второй этап исследования проведен спустя 3

месяца после завершения первого: эхоархитектоника печени соответствовала данным УЗИ первого этапа, что касается показателей размера печени, то у всех 13 (100%) детей выявлена умеренная гепатомегалия и очаговые изменения печени; послеоперационная киста выявлена у 11 (эхограмма 3,4).

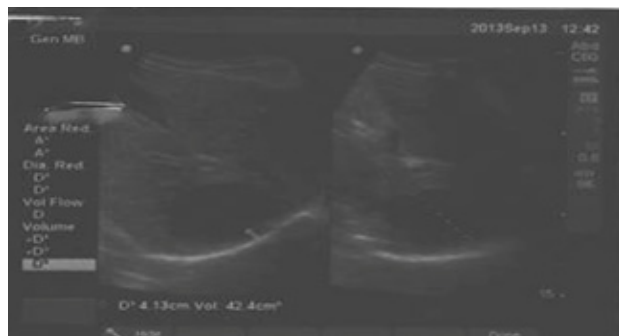


Эхограмма 3. II этап исследования. Без динамики



Эхограмма 4. II этап исследования. Положительная динамика

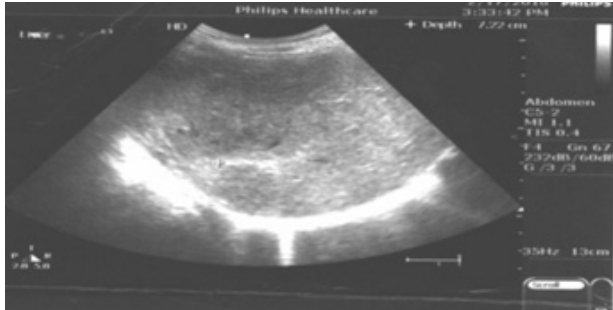
Положительная динамика течения послеоперационного периода установлена у 9 (69,2%) детей, наблюдалось уменьшение размеров кистозного включения (эхограмма 4). Динамика не наблюдалась у 2 (15,4%) детей (эхограмма 3). Третий этап исследования проведен спустя 6 месяцев после первого обращения. На этом этапе УЗИ у 11 (76,9%) детей выявило неоднородную структуру эхоархитектоники печеночной ткани с неравномерным распределением ультразвука и умеренной гепатомегалией. Очаговые изменения печени: послеоперационные кистозные включения с положительной динамикой установлены у 11 (76,9%) пациентов (эхограмма 5).



Эхограмма 5. III этап исследования. Положительная динамика

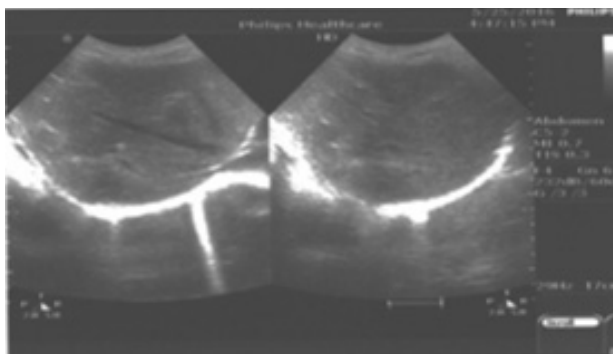
Четвертый этап исследования проведен спустя 9 месяцев после первого обращения. Этот этап исследования

прошли 6 (46,2%) детей: эхоархитектоника печеночной ткани лоцировалась неоднородной структурой и неравномерным распределением ультразвука; выявлены умеренная гепатомегалия, очаговые изменения печени; послеоперационные кистозные включения с положительной динамикой установлены у 6 детей. (эхограмма 6).



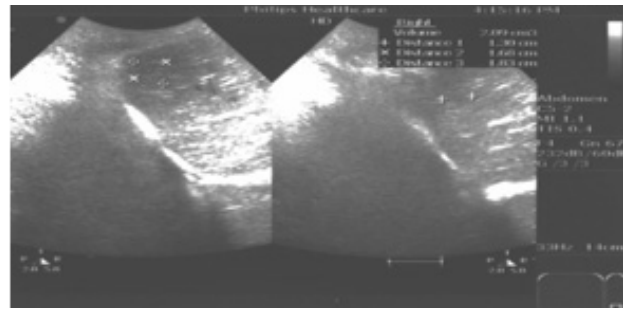
Эхограмма 6. IV этап исследования.
Положительная динамика

Пятый этап исследования прошли спустя 12 месяцев после первого обращения 6 детей. На этом этапе эхоархитектоника печеночной ткани лоцировалась неоднородной структурой и неравномерным распределением ультразвука; выявлена умеренная гепатомегалия; у 3 (50%) из 6 детей обнаружены послеоперационные кистозные включения с положительной динамикой (эхограмма 7).



Эхограмма 7. V этап исследования. Положительная динамика

У остальных 3 (50%) детей эхоархитектоника печеночной ткани была неоднородной структуры, распределение ультразвука неравномерное, очаговые изменения не выявлены (эхограмма 8). На каждом этапе 11 (84,6%) детям был проведен мониторинг серологических тестов для определения титра *Echinococcus* IgG; 2 (15,4%) детям данное исследование не проводилось. У 2 (18,2%) детей показатель IgG был серонегативный, у 9 (81,8%) – серопозитивный. На 1, 2 и 3 месяцах наблюдения показатель *Echinococcus* IgG у 8 (72,7%) детей составил 2 – 2,9 – 3,8 UI, соответственно, у 1 (9,1%) – 9,6 – 6,4 – 5,1 UI. В последующих исследованиях у 6 (54,5%) детей показатель *Echinococcus* IgG снизился и на втором году наблюдения достиг предельного показателя.



Эхограмма 8. V этап исследования. Положительная динамика

В период мониторинга противорецидивной антипаразитарной терапии всем пациентам на каждом этапе обращения проводились клинический анализ крови и функциональные пробы печени. Результаты этих исследований находились в пределах возрастной нормы.

При кистозном эхинококкозе противорецидивная антипаразитарная терапия альбендазолом проводилась по принятой схеме, что подразумевает длительный прием медикамента циклически и без перерыва между ними.

Литературные данные по локализации кист в организме у детей весьма противоречивы: ряд ученых считает, что наиболее распространенным местом для эхинококковых кист у детей являются легкие, печень и сочетанное поражение органов (легкие и печень) у детей встречаются чаще, чем у взрослых [5,6,8,11,12,]. Большие размеры хиастинозных кист у детей исследователи объясняют высокой эластичностью и пластичностью легочной ткани, что способствует росту кист легких, в сравнении с печенью [11]. В проведенном исследовании эхинококкоз печени в процентном соотношении превалирует над эхинококкозом легких, что согласуется с данными некоторых исследований [1,3]. Окончательного решения проблемы ранней диагностики хиастинозного эхинококкоза как среди детей, так и среди взрослых по сей день не найдено. В большинстве случаев диагноз ставится случайно – во время ультразвукового исследования брюшной полости или рентгенографии грудной клетки. Что касается косвенных тестов - в клиническом анализе крови, возможно увеличение показателя эозинофилов. Специфические серологические тесты, проводимые на предмет определения титра *Echinococcus* IgG, обычно серопозитивные, в единичных случаях могут быть и серонегативные. С учетом роста случаев заболеваемости кистозным эхинококкозом детей, полученные в результате исследования данные диктуют необходимость оптимизации объема обследований и лечения эхинококкоза.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить:

1. В период мониторинга у всех больных выявлена положительная динамика течения заболевания; рецидив заболевания не отмечен.

2. Несмотря на наличие послеоперационного макропрепарата, в единичных случаях, серологические тесты на Echinococcus IgG дают серонегативный показатель. Этот феномен остается предметом дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. კ. მეშველიანი. ერთკამერიანი ექინოკოკოზი // ადამიანის ადგილობრივი და შემოღობილი ჰელმინთოზები საქართველოში. – თბ.: 2005; 67–78.
2. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. Эхинококкоз: современный взгляд на состояние проблемы // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – № 11(1): 111-117.
3. Мелия Х.О., Кокаия Н.Д., Манджгаладзе М.Р. Особенности мониторинга послеоперационного эхинококкоза печени // Georgian Medical News 2016; 1(250): 7-11.
4. Сергиев В.П., Легоньков Ю.А. и др. Эхинококкоз цистный (однокамерный). Клиника, диагностика, лечение, профилактика/ Информационно-методическое пособие. — М.: Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского ММА им. И.М. Сеченова; 2008: 36.
5. Aribas OK, Kanat F, Gormus N, Turk E. Pleural complications of hydatid disease//J Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 123: 492-7.
6. Aslanabadi S, Zarrintan S, Abdoli-Oskouei S, Salehpour F, Zarrintan A, Beheshtirouy S, Abdollahi H, Badebarin D. Hydatid cyst in children: A 10-year experience from Iran // Afr J Paediatr Surg. 2013; 10:140-4.
7. Cystic echinococcosis in children - The seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia // Parasitology International. 2010; 59(2):257-61.
8. Djuricic S.M., Grebeldinger S., Kafka D.I., Djan I., Vukadin M., Vasiljevic Z.V. Cystic echinococcosis in children - The seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia // Parasitology International 2010; 59(2) 257–261.
9. Echinococcosis // WHO: Fast sheet Udated March 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs377/en/>
10. McManus D.P., Zhang W., Li J., Bartley P.B. Echinococcosis // Lancet 2003; 362(9392):1295.
11. Morar R., Feldman C. Pulmonary echinococcosis // European Respiratory Journal 2003; 21: 1069-1077.
12. Moroni S., Moscatelli G., García Bourmissen F., González Nicolás, Ballering G., Freilij H., Salgueiro F., Altchek J. Abdominal Cystic Echinococcosis Treated with Albendazole. A Pediatric Cohort Study <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160472> Published: September 2, 2016
13. Suwan Z. Sonographic findings in hydatid disease of the liver: comparison with other imaging methods // Ann Trop Med Parasitol. 1995; 89:261–269.
14. Vlad D.C., Neghina A.M., Dumitrascu V., Marincu I., Neghina R., Calma C.L. Cystic echinococcosis in children and adults: a seven-year comparative study in Western Romania // Foodborne Pathog Dis. 2013; 10 - №2:189-95.
15. <http://medicalplanet.su/1192.html>

SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF CYSTIC ECHINOCOCCOSIS IN CHILDREN

¹Melia Kh., ¹Kokaia N., ¹Manjgaladze M., ¹Kelbakiani-Kvinikhidze T., ²Sulaberidze G.

¹Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

The postoperative period of cystic echinococcosis was studied in 13 children. Demographic, epidemiological, clinical diagnosis, treatment, number location, and development of cysts and serologic data were analyzed. Age of children at diagnosis range 5 to 17 years. All patients with cystic echinococcosis had abdominal cysts. The liver was the main organ involved in ten patients (76,9%) – they had cysts located in the liver, two patients (15,4%) had lung cyst, one patient had concomitant lung and liver cysts. Twelve patients had single cysts and one had more than one abdominal cysts. Surgical treatment was performed in 23,1% cases. Ultrasound studies (US) were performed during the monitoring period. Evaluation of cysts was assessed by monitoring US changes. Positive dynamics was revealed in all patients; relapse of the disease was not noticed. Proceeding from the fact that in all patients echoarchitectonics of the hepatic tissue was lumped with a non-uniform structure and uneven ultrasound distribution, it is assumed that these changes are indicative of the development of connective tissue in the liver.

Keywords: cystic echinococcosis, postoperative period, children, connective tissue, the liver.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИДАТИДОЗНОГО ЭХИНОКОККОЗА У ДЕТЕЙ

¹Мелия Х.О., ¹Кокаия Н.Ж., ¹Манджгаладзе М.Р., ¹Келбакиани-Квинихидзе Т.Ш., ²Сулаберидзе Г.Д.

¹Институт медицинской паразитологии и тропической медицины; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Изучен послеоперационный период гидатидозного эхинококкоза 13 больных детей в возрасте от 5 до 17 лет. Проанализированы демографические, эпидемиологические, клинические и диагностические признаки гидатидозного эхинококкоза, число локализаций кист, а также серологические показатели болезни. У всех больных детей наблюдались кисты брюшной полости. При гидатидозном эхинококкозе в большинстве случаев была поражена печень (76,9%), у двух пациентов - лег-

კიე, უდნოგო პაციენტა ვიყვანილი რე სოცეტიანი პორაჟენი ლეკიხი დე პეჩენი. უ 12 ბოლნიხი დეტეი ბილ პორაჟენი ოდინ ორგანი, უ ოდნოგო – ლეკიე დე პეჩენი. ჰირურგიკული ლეჩენი ოსუშესტვლილი რე ვ 3 (23,1%) სლუჩაიხი. ულტრაზვუკოვი (УЗ) ისსლედივანი პრევიდირილი რე თეჩენი ვსეგო პერიოდი მონიტორინგი. ოცენკა კისტ ოსუშესტვლილი რე ს პომოშე მონიტორინგი იზმენიეი უЗ. ვ პერიოდი მონიტორინგი უ ვსეგო 13 ბოლნიხი ვიყვანილი რე პოლიტივიანი დინამიკა თეჩენი აბოლევიანი; რეციდივი აბოლევიანი

ნე ოტმეჩენი. პრედივანილი რე ულტრაზვუკოვი სემიოტიკა პეჩენი უ დეტეი ს გიდატიდოზნი ეჰინოკოკომ ვ პოსლეოპერაციონნი პერიოდი, ა თაკჟე დინამიკა სეროლოგიკული პოკაზატელი Echinococcus IgG ნა ფონე ანტიპარაზიტარი თერაპიი. ისხოდი იზ თოგო, ჟო უ ვსეგო პაციენტო ეოარქიტექნიკა პეჩენოჩნი თკანი ლოცირივალეხი ნეოდნოროდნი სტრუქტური დე ნერავნომერნი რასპრედილენი ულტრაზვუკა, დელაქსე პრედიპოლოჟენი ო თოგო, ჟო დანიე იზმენიეი ივლიქსე პოკაზატელი რევიტივი სოედინიტელი თკანი ვ პეჩენი.

რეზიუმე

ჰიდატიდოზური ექინოკოკოზის კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები ბავშვებში

¹ხ. მელია, ¹ნ. კოკია, ¹მ. მანჯგალაძე, ¹თ. ქელბაქიანი-კვინიხიძე, ²გ. სულაბერიძე

¹სამედიცინო პარაზიტოლოგიისა და ტროპიკული მედიცინის კვლევის ინსტიტუტი;
²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია ცისტური ექინოკოკოზით დაავადებული 5-17 წლის ასაკის 13 ბავშვის ოპერაციის შემდგომი პერიოდი. ცისტური ექინოკოკოზით ორგანოთა დაზიანების მხრივ 2-ს (15,4%) ჰქონდა ფილტვის ექინოკოკოზი (გამსკდარი კისტა), 1-ს (7,7%) - ფილტვისა და ღვიძლის ექინოკოკოზი, 10-ს (76,9%) - ღვიძლის ექინოკოკოზი. მონიტორინგის პერიოდში დაავადებულთა 100%-ს აღენიშნა დაავადების მიმდინარეობის დადებითი დინამიკა; დაავადების რეციდივს ადგილი არ ჰქონია. მოცემულია ცისტური ექინოკოკოზით დაავადებულ ბავშვთა ოპერაციის შემდგომი

პერიოდის ღვიძლის ულტრაბგერითი სემიოტიკა, Echinococcus IgG-ს სეროლოგიური კვლევების მანვენებლები დინამიკაში რეციდივსაწინააღმდეგო ანტიპარაზიტული თერაპიის ფონზე. გამოდინარე იქედან, რომ კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტის ღვიძლის ქსოვილის ექოარქიტექტონიკა ლოცირებდა არაერთგვაროვანი სტრუქტურითა და ულტრაბგერის არათანაბარი განაწილებით, არსებობს ვარაუდი, რომ მოცემული ცვლილებები წარმოადგენს ღვიძლის პარენქიმაში შემავრთებელი ქსოვილის განვითარების მანვენებელს.

SPECIFICATIONS OF INTRACRANIAL SACULAR ANEURYSMS, TREATED BY ENDOVASCULAR APPROACH USING DETACHABLE COILS

Gunia D., Ingorokva G., Ekvtimishvili E., Basiladze G.

High Technology Medical Center, University Clinic, Tbilisi, Georgia

Cerebrovascular diseases are the third leading cause of death in the world. According to various Authors intracranial saccular aneurysms occur in 1-10% of population [2-5] and 1.5-8% by G. Guglielmi, F. Vinuela [10]. 90% of saccular aneurysms cause intracranial hemorrhage with high rate of mortality 36.2% and morbidity 17.9%. In first 4 week re-hemorrhage because of re-rupture of a saccular aneurysm occur in 70% of patients and outcomes are much more severe than in previous bleeding, mortality reaches 65-80%. The rate of re-hemorrhage in rest of patients during 1 year reaches 90% [1,7].

In Georgia as well as in whole world thousands of employable patients within 35-50 age need specific radiological investigations to visualise intracerebral saccular aneurysms. The development of endovascular technology is based on the principle atraumatic and physiology, due to the increasing social standards of living as the most valued quality of life, in primary, physical and intellectual abilities of a person in the process of adaptation in society after carrying severe cerebral accidents and conduct complex neurosurgical and neuroradiological interventions [6].

At present in our clinic-High Technology Medical Center University Clinic, Tbilisi, Georgia, we have full complex of possibilities to use all the modern endovascular technologies in treatment of intracerebral saccular aneurysms [9]. The main interest is to use the modern technologies including detachable coils (our experience - more than 400 patients with aneurysms of different localization, shape, size, acute and delayed period of the disease), which makes it possible to explore and evaluate the effectiveness of treatment as in early as well as in delayed period after endovascular surgery, feasibility and benefits of different ways and methods to occlude an aneurysms [8]. But the first stage of this work is to analyze pathologies, we can operate endovascular, including a detailed review and evaluation of demographic data of patients and anatomical features (location and individual characteristics) saccular aneurysm, which are indications for endovascular treatment [6].

The aim of this study is to analyze anatomical features (location and structure) of intracranial saccular aneurysms and clinical data of patients who have been operated endovascular, with detachable coils in High Technology Medical Center University Clinic, Tbilisi, Georgia for the last 6 years.

Material and methods. The study included 412 patients with 470 aneurysms who were operated using endovascular method in High Technology Medical Center University Clinic, Tbilisi, Georgia in the period from 2011 to 2016 using detachable coils. The age of patients ranged from 8 to 78 years. The largest number of patients belonged to the age group - 32-55 years. The men were 196 (47.6%), women - 216 (52.4%). In the acute period (14 days from the date of manifestation of the intracranial hemorrhage)

were operated - 280 (68%) patients, in the delayed period - 90 (21.8%), unruptured aneurysms - 42 (10.2%). From 412 Patients with 470 aneurysms which were included in our Study (Table 1). With a significant advantage among others determined dominance of an anterior cerebral / anterior communicating artery (ACA/AcomA) aneurysms- 188 (39.8%) patients. Most of them - 173 (92%) were located in the A1-A2 segment, much less - 14 (8%) - in segment A2-A3. It should be noted that quite often - in 78 (41.5%) patients intracranial saccular aneurysms were combined with anterior trifurcation on the same side.

Internal Carotid Artery aneurysms (ICA) are second by frequency of localization after ACA/AcomA aneurysms - 170 (36.2%) patients, from them most commonly saccular aneurysms were located on the posterior communicating artery (PcomA)-105 (61.8%), Carotido-Ofthalmic segment of ICA - 58 (34.1%), ICA bifurcation - 7(4.1%) .

In 82 (17.4%) patients aneurysms were located on Middle Cerebral Artery (MCA).

In vertebro-basilar System (VBS) saccular aneurysms occurred only in 31(6.6%)patient.. They were mostly localized on the top of the Basilar artery (BA) - 14 (45.2%), then Posterior Inferior Cerebellar Artery (PICA) - 7 (22.6%), Superior Cerebellar artery (SCA) - 4 (12.9%), Posterior Cerebral Artery (PCA) - 4 (12.9%), Anterior Inferior Cerebellar Artery (AICA) - 1 (3.2%), posterior communicating artery (PcomA) - 1 (3.2%).

In 4 (0.97%) case from 412 patient, intracranial saccular aneurysm was associated with brain tumor (Bening Tumor), in 9 (2.2%) case with Brain Arterio-Venous Malformation

Table 1. Localization of intracranial aneurysms

Localization	Number of Patients	(%)
ACA/AcomA	188 (39.8%)	
A ₁ -A ₂	173	92
A ₂ -A ₃	14	8
Trifurcation	78	41.5
ICA	170 (36,2%)	
PcomA	105	61,8
Carotido-Ofthalmic	58	34,1
Bifurcation	7	4.1
MCA	82 (17.4%)	
VBS	31(6.6%)	
BA	14	45.2
PICA	7	22,6
SCA	4	12,9
PCA	4	12.9
AICA	1	3,2
PcomA	1	3,2

Table 2. Distribution of saccular aneurysms by size

size	Number of Patient (%)
≤4mm (micro)	198 (42.1%)
5-10mm (medium)	155 (33%)
11-20mm (large)	80 (17%)
≥20 (giant)	37 (7.9%)

Table 3. Distribution of patients with saccular aneurysms on a scale WFNS

Score	GCS	Focal neurological deficit	Number of patient (%)		
			Ruptured SA		Non ruptured SA
			Acute period	Delayed period	
0	–	–			
I	15	absence	61 (21,8%)	61 (67,8%)	31 (73.8%)
II	13 – 14	absence	77(27,5%)	10 (11,1%)	8 (19.1%)
III	13 – 14	presence	89(31,7%)	19 (21,1%)	3 (7.1%)
IV	7 – 12	Presence or absence	52(18,6%)	-	-
V	3 – 6	Presence or absence	1(0,4%)	-	-
Total			280 (100%)	90 (100%)	42 (100%)

(AVM), from them 7 associated with AcomA and 2 with PCA aneurysms. In 39 (9.5%) patients multiple aneurysms were found with it maximal count of 5 of various localization.

Distribution of 470 saccular aneurysm by size: Microaneurysm ≤4mm – 198 (42.1%), Medium size 5-10 mm 155 (33%), Large 11-20 mm –80 (17%), Giant >20mm-37 (7.9%) (Table 2).

The condition of the patients was evaluated with universal scale of WFNS which developed a classification scale of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) using the Glasgow coma scale (GCS) for level of consciousness combined with the presence or absence of focal deficits to determine severity of injury and to predict patient outcomes (Table 3).

The severity of condition of patients 161 (39%) with WFNS III - V was depended on bleeding characteristics, presence of angiospasm, as well as disfunction of liquor dynamics with increased intracranial pressure (ICP).

In 11 (2.7%) patient non-ruptured SA was detected with pseudotumors type-effect on surrounded brain structures.

By clinical manifestation SA were divided as following: Patients with spontaneous intracranial hemorrhage 370 (89.8%). Patients with non-ruptured SA with pseudotumors type 11(2.7%) and Patients with asymptomatic SA 31(7.5%).

The main methods of investigations of patients were computed tomography (CT) and digital subtraction angiography (DSA). CT had more advantages in type of

hemorrhagic disease to identify the severity of hemorrhage, secondary ischemic lesions and hydrocephalus. CT was also important to specify the size of large and giant partially thrombosed aneurysms. Magnetic resonance angiography (MRIA) and computed angiography (CTA) were used in cases of complex shape SA as additional investigations in the postoperative period.

From 470 diagnosed aneurysms 12 (2.6%) aneurysm were excluded from our Study:

- ACA/AcomA –microsize, wide neck (blister)aneurysm -5cases;
- Different localizations of fusiform aneurysm -3cases;
- ICA/ PcomA microsize, wide neck (blister)aneurysm -4cases.

Endovascular treatments of SA were divided into reconstructive and deconstructive operation types. Reconstructive operations were performed in 435 (95%) cases, in 23 (5%) cases deconstructive operations were done which means occlusion of SA with its afferent vessel. Before and during deconstructive operations, estimation of collateral compensative circulation through both communicating arteries and cortex anastomosis, pre and intraoperative test occlusions were important and necessary. In 6 (26%) cases deconstruction was planned preoperatively and in 17 (74%) cases decision was made during the operation due to technical and surgical complications.

For Endovascular occlusion of SA we used electrically detachable coils, hydraulic detachable coils and mechanically detachable coils such as Microvention Terumo microplex, Stryker GDC, Matrix, Cordis-Codman and Balt MDC (Fig. 1). Ballon assisted coiling technique

(temporary occlusion of the afferent vessel in cases of wide neck and complex shape aneurysms to reach maximal occlusion of SA and to avoid coil migration from aneurismal sac) we used in 96 (21%) (Fig. 2).

Stent assisted coiling 32 (7%) (permanent implantation of intracranial stent system to protect coil migration from aneurismal sac and to reach maximal occlusion of SA) (Fig. 3).

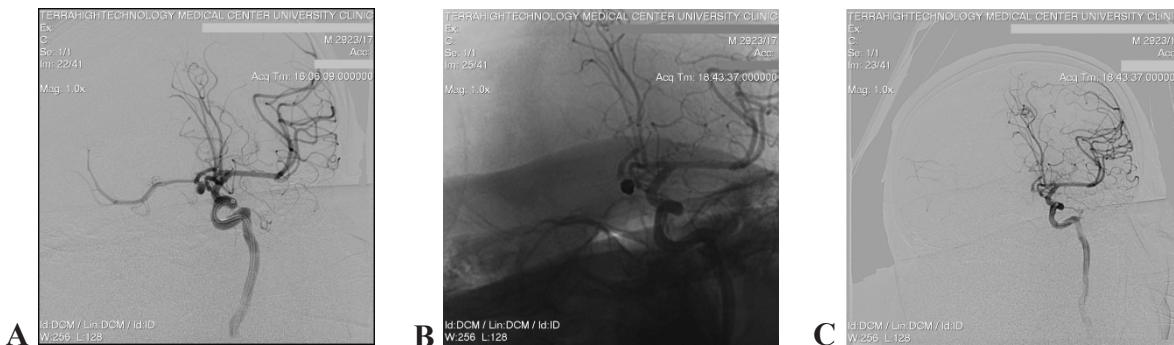


Fig 1. (A) AcomA SA before the operation and (B C) after detachable coil placement

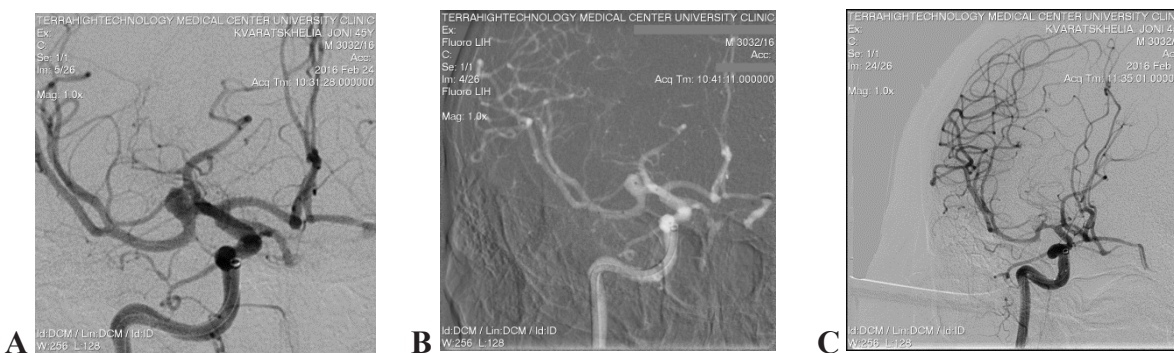


Fig 2. (A) MCA wide neck, complex shape SA before the operation, (B) after balloon and microcatheter placement, (C) after detachable coil placement



Fig 3. (A) BA wide neck, complex shape SA before the operation, (B) after intracranial stent placement into the afferent vessel (C) after detachable coil placement

Results and their discussion. Early results and outcomes (1-3 week) after endovascular treatment of SA were estimated with Glasgow Outcome Scale (GOS- The Glasgow Outcome Score applies to patients with brain damage allowing the objective assessment of their recovery).

GOS 5 – Full Recovery or Low disability was achieved in 313(76%) patient, GOS 4 – Moderate disability in 48 (11.7) patient, GOS 3-2 -Severe disability or Persistent vegetative state in 44(10.6%) patient and GOS 1-death in 7 (1.7%) patient (Table 4).

Table 4. Early assessment of quality of life on a Glasgow Outcome scale

Results	Early and late postoperative periods (1-3 week) n=412
GOS 5 - Full Recovery or Low disability	313 (76%)
GOS 4 - Moderate disability	48 (11.7%)
GOS 3-2 Severe disability or Persistent vegetative state	44 (10,6%)
GOS 1- Death	7 (1.7%)

Note that significantly greater number of patients had complete recovery after Endovascular treatment and probably a small group of patients constituted a subgroup of mortality.

With the advent of detachable coils endovascular treatment of SA have shifted to a higher level. However some anatomical features of SA not allowed us to treat this problem safely and effectively. Therefore last years widely implemented protective stents and balloons gave us possibilities to treat particularly all kind of SA.

At present, standardization of detachable coils and assisted devices remains actual, depending on the anatomical structure of SA, time of disease and study of long term results. This topic remains relevant and requires further study.

Conclusions. According to the study it can be concluded that endovascular treatment is a reliable, low-impact and effective way to treat the Saccular brain aneurysm. Despite the variety of aneurysm localization, different size and heterogeneous clinical characteristics of patients (especially in the acute period), these treatments are optimistic and affirm the importance of endovascular treatment of cerebral aneurysms - only 7 (1.7%) deaths and 361 (87.7%) patients who are back to normal life. However, it remains a lot of questions regarding this method of occlusion: evaluation of complications related to treatment, relapse number, the number of repeated hemorrhages and dynamics of mass-effect, assessment of quality of life in different periods after occlusion of the aneurysm, which is a key performance in measures and preventive values of endovascular surgery. Obtaining such data is the purpose of these work on the endovascular occlusion of SA.

REFERENCES

1. Дзяк Л.А. Особливості перебігу конструктивно-стенотичної артеріопатії у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом. Дзяк Л.А., Голик В.А. // Мед. перспективи – 2000 - 5(1) - 13-17.
2. Поліщук М. Є. Деякі прогностичні критерії результатів лікування хворих молодого та середнього віку з нетравматичним внутрішньомозковим крововиливом / М.Є. Поліщук, С.В. Дибкалюк // Лікар. справа. Врчеб. дело. — 2003. — № 5–6. — С. 57—60.
3. Смянович А.Ф. Этапное микрохирургическое клипирование множественных артериальных аневризм головного мозга / Смянович А.Ф., Сидорович Р.Р., Любищев И.С., Гончар А.А., Шмарловский Р.П. // Медицинские новости. – 2010. - № 8. – С. 62 – 67.
4. Awad I.A. Current Management of Cerebral Aneurysms / I. A. Awad. — New York : Thieme, 1993. — 327 p.
5. Brisman J.L., Song J.K., Newell D. «Cerebral Aneurysms» The New England Journal of Medicine Vol. – 2006 - 355(9):928–939.
6. Currie S. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: review of current practice / S. Currie, K. Mankad, A. Goddard // Postgrad. Med. J. - 2011.- Vol. 87 (1023). -41-50.

7. Endo S. Vasoconstriction of external carotid after rupture of intracranial aneurysms / S. Endo, S. Hori, J. Suzuki // Acta Neurochir. — 2001. — Vol. 143. — P. 281—287.
8. Finistis S. Anxionnat R. Lebedinsky A. et al. Endovascular treatment of Acom intracranial aneurysms. Report on series of 280 patients. Interventional Neuroradiology - 2010. - 16. - 7-16.
9. Gunia D.D., Ekvimishvili E.T., Basiladze G.Z. Using of modern Endovascular Methods and Tecniques in treatment of Comlex aneurysms. // Endovascular Neuroradiology – 2016 - 2(16) - 22-27.
10. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysms: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. J Neurosurg – 1997 – 86 - 475–82.

SUMMARY

SPECIFICATIONS OF INTRACRANIAL SACCU-LAR ANEURYSMS, TREATED BY ENDOVASCULAR APPROACH USING DETACHABLE COILS

Gunia D., Ingorokva G., Ekvimishvili E., Basiladze G.

High Technology Medical Center, University Clinic, Tbilisi, Georgia

The treatment of intracranial saccular aneurysms remains an actual problem due to this pathology prevalence among the human population (about 1-10%). For definition of efficiency and preventive importance of endovascular treatment, it is necessary to clear define which aneurysms are more suitable and operable for endovascular occlusion with minimal risk of complications and better final outcome. The aim of this study is to analyze anatomical features (location and structure) of intracranial saccular aneurysms and clinical data of patients who have been operated endovascular, with detachable coils in High Technology Medical Center University Clinic, Tbilisi, Georgia for the last 6 years. The study included 412 patients with 470 aneurysms who were operated from 2011 to 2016 using detachable coils. The age of patients ranged from 8 to 78 years. The largest number of patients belonged to the age group - 32-55 years. The men were 196 (47.6%), women - 216 (52.4%). In acute period 280 (68%) patients were operated, in the delayed period - 90 (21.8%), unruptured aneurysms - 42 (10.2%). Early results and outcomes (1-3 week) after endovascular treatment of SA were estimated with GOS. Full Recovery or Low disability was achieved in 313(76%) patient- GOS 5, Moderate disability in 48(11.7) patient- GOS 4, Severe disability or Persistent vegetative state in 44(10.6%) patient- GOS 3-2 and GOS 1-death in 7(1.7%) patient. According to the study it can be concluded that endovascular treatment is a reliable, low-impact and effective way to treat the Saccular brain aneurysm. Despite the variety of aneurysm these treatments are optimistic and affirm the importance of endovascular treatment of cerebral aneurysms.

Keywords: Saccular aneurysm, endovascular treatment, detachable coils.

РЕЗЮМЕ

СПЕЦИФИКАЦИЯ МЕШЕЧАТЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМ МЕТОДОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТДЕЛЯЕМЫХ СПИРАЛЕЙ

Гуниа Д.Д., Ингорква Г.И., Эквტიмишвили Е.Т., Басиладзе Г.З.

Центр высоких медицинских технологий, Университетская клиника, Тбилиси, Грузия

Лечение внутричерепных мешчатых аневризм остается актуальной проблемой ввиду их распространенности среди населения (около 1-10%). Для определения эффективности эндоваскулярного лечения необходимо выяснить какие аневризмы являются более подходящими и пригодными для эндоваскулярной окклюзии с минимальным риском осложнений и лучшим конечным результатом.

Целью данного исследования явился анализ анатомических особенностей (локализация и структура) внутричерепных мешчатых аневризм и клинических данных пациентов, которые прооперированы эндоваскулярным методом с использованием отделяемых спиралей в Центре высоких медицинских технологий Университетской клиники г. Тбилиси в течение последних 6 лет.

Исследование включало 412 пациентов с 470 аневризмами, прооперированными с 2011 по 2016 гг. с использованием отделяемых спиралей. Возраст пациентов колебался в пределах от 8 до 78 лет. Наибольшее количество пациентов относилось к возрастной группе 32-55 лет. Мужчин было 196 (47,6%), женщин - 216 (52,4%). В острый период прооперированы 280 (68%) пациентов, в отсроченном периоде - 90 (21,8%), неразорвавшиеся аневризмы - 42 (10,2%) пациента.

Ранние результаты (1-3 недели) после эндоваскулярного лечения мешчатых аневризм оценивались с помощью Glasgow Outcome Score (GOS). Полное восстановление или минимальная инвалидизация достигнута у 313 (76%) пациентов - GOS 5, умеренная инвалидность - у 48 (11,7%) пациентов - GOS 4, тяжелая инвалидизация или стойкое вегетативное состояние у 44 (10,6%) пациентов - GOS 3-2 и GOS 1 - смертность у 7 (1,7%) пациентов.

Согласно проведенному исследованию, следует заключить, что эндоваскулярное лечение является надежным, малоинвазивным и высокоэффективным способом лечения внутричерепных мешчатых аневризм.

რეზიუმე

თავის ტვინის პარკისებური ანევრიზმების ენდოვასკულური მკურნალობის სპეციფიკაცია მოწვევადი სპირალების გამოყენებით

დ. გუნია, გ. ინგორკვა, ე. ექვტიმიშვილი, გ. ბასილაძე

მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

თავის ტვინის პარკისებური ანევრიზმების მკურნალობა, განვითარების სიხშირიდან გამომდინარე, სადღეისოდ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. ენდოვასკულური მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებისათვის აუცილებელია დადგინდეს, თუ რომელი ანევრიზმა ექვემდებარება ენდოვასკულურ მკურნალობას, პაციენტისათვის მინიმალური რისკით და საბოლოო გამოსავლის უკეთესი პროგნოზით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თავის ტვინის პარკისებური ანევრიზმების ანატომიური განვითარების თავისებურებების (ლოკალიზაცია და შენება) და კლინიკური მახასიათებლების ანალიზი საუნივერსიტეტო კლინიკა - მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრში ენდოვასკულური მეთოდით ნაოპერაციებ პაციენტებში ბოლო 6 წლის განმავლობაში.

კვლევაში ჩართული იყო 8-78 წ. ასაკის (უმეტესობა - 32-55 წ.) 2011-2016 წწ. მოწვევადი სპირალების გამოყენებით ნაოპერაციები 412 პაციენტი 470 ანევრიზმით: მამაკაცი - 196 (47,6%), ქალი - 216 (52,4%). სისხლჩაქცევის მწვავე პერიოდში ოპერირებულია 280 (68%) პაციენტი, ცივ პერიოდში - 90 (21,8%), გაუმსკდარ ანევრიზმების რაოდენობა - 42 (10,2%).

ჩატარებული ენდოვასკულური მკურნალობის ადრეული გამოსავალი (1-3 კვირა) ფასდებოდა საერთაშორისო Glasgow Outcome Score (GOS) შკალით. სრული გამოჯანმრთელება, ან მინიმალური ინვალიდიზაცია (GOS-5) აღენიშნა 313 (76%) პაციენტს, ზომიერი ინვალიდიზაცია (GOS-4) - 48 (11,7%), მყარი ინვალიდიზაცია, ან ვეგეტატიური მდგომარეობა (GOS-3-2) - 44 (10,6%), სიკვდილიანობა (GOS-1) - 7 (1,7%) პაციენტს.

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორები დაასკვნებენ, რომ თავის ტვინის პარკისებური ანევრიზმების ენდოვასკულური მკურნალობა წარმოადგენს მცირეინვაზიურ და მაღალეფექტურ მეთოდს.

РАДИКАЛЬНАЯ РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ТОРАКОПЛАСТИКА - НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДИ

Дваладзе Н.А.

*Центр высоких медицинских технологий, Тбилиси, Грузия;
Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия, кафедра общей хирургии, Россия*

Хирургия воронкообразной деформации груди остается серьезной проблемой современной хирургии. Число страдающих данной патологией достаточно велико (до 1% взрослого населения). Наиболее благоприятным для коррекции деформации считается возраст пациентов с 3 лет до полового созревания. При отсутствии адекватного хирургического лечения, состояние больных, как правило, усугубляется усилением деформации, в которую, в той или иной степени вовлекается вся грудная клетка. Нередко деформация приобретает ассиметричный характер со смещением средостения и уменьшением жизненного объема легких. К 30 годам большинство из них становятся нетрудоспособными.

Отсутствие до настоящего времени адекватного хирургического пособия являлось главным препятствием оказания полноценной помощи данному контингенту больных.

Целью исследования явилась разработка нового способа хирургической коррекции воронкообразной деформации груди, кардинально улучшающего результаты лечения больных данной патологией.

Материал и методы. Разработанный способ основан на анализе собственного многолетнего опыта хирургического лечения больных с воронкообразной деформацией груди. Указанным способом оперировано свыше 70 больных данной патологией. Возраст больных колебался в пределах от 5 до 35 лет. Операции проводились с конца 70-х годов XX в. до настоящего времени в клиниках ЛПМИ (Ленинградского педиатрического медицинского института), на кафедре детской хирургии, возглавляемой акад. Г. А. Боировым и кафедре общей хирургии возглавляемой проф. Ф. Х. Кутушевым, а также в клиниках Грузии, г. Тбилиси. Дети до 7-8 лет оперировались по Г. А. Боирову, старше 8 лет и взрослые – по Revitch-Gross с расчетом резекции реберных сегментов и фиксации грудины по И.А. Маршеву [1].

Результаты и их обсуждение. *Обоснование концепции и практическая реализация предлагаемого способа*
Оказалось, что данный подход оправдан и дает однозначно положительные результаты только у больных детского возраста с симметричной деформацией груди. При выраженной ассиметричной деформации, даже у больных в детском возрасте, практически невозможно вычислить длину резецируемого участка, гарантирующего клинический эффект. Следует признать, что все предлагаемые до настоящего времени способы

коррекции воронкообразной деформации груди нельзя считать адекватными, так как в них игнорируются основополагающие законы лечения костной травмы, заключающиеся в репозиции и иммобилизации костных фрагментов. Так, в предлагаемых способах, коррекцией считается только поднятие грудины после ее мобилизации путем пересечения и иссечения участков ребер и хрящей, что фактически приводит к возникновению нескольких окончатых переломов с участием фрагментов грудины и ребер. Этим обстоятельством объясняется тот факт, что до настоящего времени наиболее трудной и дискуссионной считается вторая часть операции – фиксация исправленной грудины [2,6]. Научно-практическая мысль хирургов направлена на создание более совершенных способов фиксации, от которых, по мнению авторов, зависит длительность успеха операции и избежание рецидива.

На самом деле с помощью современных технологий и материалов авторы стремятся создать искусственный каркас для поддержания грудины в нужной позиции.

Наиболее популярной и широко используемой в настоящее время во всем мире технологией для создания искусственного каркаса является способ Nass-a [8]. Искусственный каркас при этом создается с помощью размещения под грудиной металлических пластин, количество которых зависит от выраженности деформации.

Способ коррекции воронкообразной деформации груди по Nass-a считается малоинвазивным, т.к. коррекция грудины, т.е. размещение ее в нужном (заданном) положении осуществляется не мобилизацией грудины острым путем, а выворачиванием ее ротацией металлических пластин вокруг своей оси на 180°. Данной манипуляцией, на самом деле, достигается моментальный косметический эффект, что вероятнее всего и обеспечивает ему такую популярность.

С этим можно согласиться, однако малоинвазивность способа Nass-a вызывает обоснованные сомнения. Накопленный многолетний практический опыт как самого автора, так и других хирургов, использовавших способ Nass-a, свидетельствует о высокой частоте развития послеоперационных осложнений, таких, как гемоторакс, пневмоторакс, гидроторакс, экссудативный плеврит, перикардит, миграция, смещение имплантата (пластины), раздражение кожи в области краев пластины [3]. К поздним постоперационным осложнениям относят:

аллергические реакции на имплантат, отторжение пластины, келлоидные рубцы, аррозию внутренней грудной артерии, повреждение перикарда в результате длительного давления металлических пластин, рецидив деформации или формирование килевидного варианта эго. Частота последних, по данным различных авторов, составляет от 10% до 23% [4], что, по их мнению, ставит под сомнение целесообразность использования металлических пластин Nass-a [7].

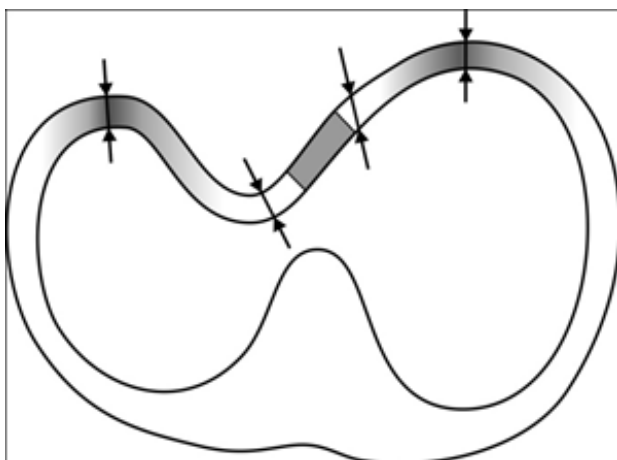
Причину развития этих, наиболее часто встречаемых осложнений (рецидивы деформации и гиперкоррекции грудины) следует рассмотреть более подробно. Они обусловлены продолжающимся усиленным ростом ребер в длину. Операция Nass-a не учитывает этой этиопатогенетической причины развития патологии: не производится мобилизация грудины, не иссекаются патологически удлиненные реберно-хрящевые участки деформированных ребер. Жесткая фиксация грудины металлическими пластинами в определенном положении вызывает усиление нагрузки на деформированные ребра по оси, которая с течением времени усиливается в связи с продолжающимся ускоренным их ростом. С большой долей вероятности этим объясняется тот факт, что дети старшего возраста отмечают значительное усиление болей в грудной клетке после проведенных им в раннем возрасте малоинвазивных операций по типу Nass-a [8]. Тем не менее, для профилактики рецидивов деформации и гиперкоррекции грудины металлическую конструкцию рекомендуется удалять не ранее чем через 1-4 года.

Основным принципиальным отличием разработанного способа от всех существующих является новый подход к первому этапу операции – коррекции воронкообразной деформации, которая заканчивается репозицией костных грудино-реберных фрагментов с формированием естественного каркаса по типу «каменной арки». Фиксация отломков имеет второ-

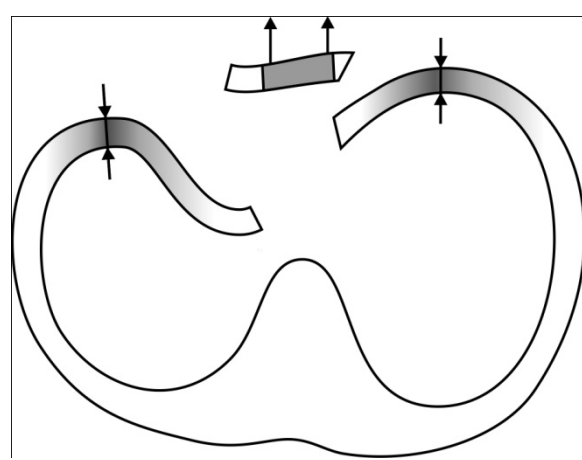
степенное значение. Практически, приемлем любой из предложенных до настоящего времени способов, который обеспечит надежную иммобилизацию отломков в течение 1,5-2 месяцев до образования костно-хрящевой мозоли. Что касается предложенного способа, в этом случае используется наиболее простой и надежный – фиксация наружным натяжением на шине (типа Маршева), что дает возможность больному быть активным, не ограничивать себя в движении даже непосредственно после выхода пациента из наркоза, исключает использование инородных материалов [5].

Технически операция выглядит следующим образом:

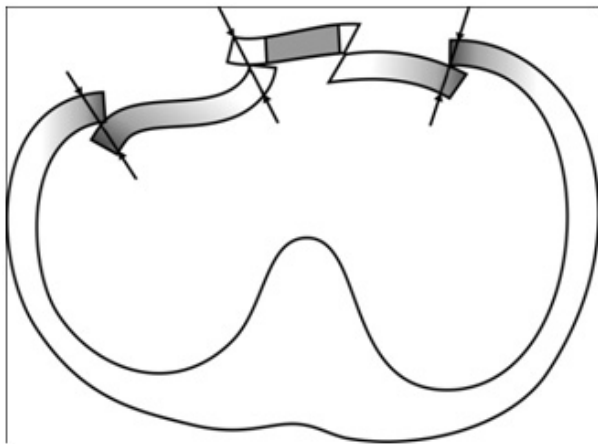
- Мобилизация деформированного участка грудины, при необходимости с продольным и поперечным ее пересечением;
- Пересечение ребер по краю воронки;
- Прошивание фрагментов мобилизованной грудины толстыми капроновыми нитями, с помощью которых грудина перемещается в необходимое положение, а свободные концы нитей фиксируют на металлической дуге, расположенной перпендикулярно над операционным полем. Таким образом грудина фиксируется в нужном положении на протяжении всей операции;
- Реберно-хрящевые фрагменты, образовавшиеся после пересечения реберно-грудинных сочленений и пересечения ребер по краю воронки (при необходимости, дополнительно пересекаются на протяжении) тщательно сопоставляются под визуальным контролем, путем иссечения заходящих друг за друга концов пересеченных ребер и хрящей, исключая диастаз между ними. Концы сопоставленных фрагментов фиксируются толстыми капроновыми нитями. Таким образом, создается естественный каркас для поддержания грудины в заданном положении по типу «каменной арки», вершиной которой является грудина, а основанием – концы ребер, пересеченных по краю воронки (рис.).



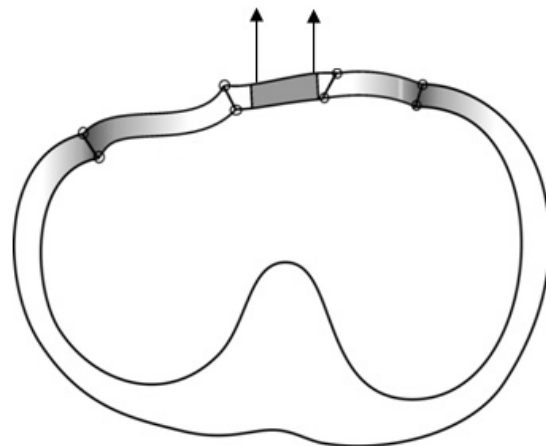
А. Направления линии разрезов



Б. Мобилизация и выведение грудины в заданное положение и интраоперационная фиксация ее на металлической дуге



В. Подгонка реберно-хрящевых фрагментов к грудине и перехлестывающихся концов ребер по краю воронки с формированием каркаса по типу "каменной арки"



Г. Фиксация сопоставленных костно-хрящевых фрагментов толстыми капроновыми нитями без диастаза и перехлестывания концов. Дополнительная иммобилизация вытяжением на накладной шине

Рис. Реконструкция архитектоники при выраженной асимметричной деформации груди по типу «Каменной арки»

Прочность вновь созданного костно-хрящевого каркаса передней грудной стенки проверяется полным снятием поддерживающего натяжения грудины путем отсоединения нитей от металлической дуги. Цель операции считается достигнутой при отсутствии какого-либо смещения грудины, даже при умеренном надавливании на нее ладонью оператора.

Операция завершалась дренированием ретростерального пространства, ушиванием операционной раны. Нити, поддерживавшие в течение всей операции грудину, проводятся через кожу и фиксируются с умеренным натяжением на шине (типа Маршева) индивидуально адаптированной для пациента.

Шина в данном случае играет роль дополнительного средства иммобилизации, гарантирующего стабильность вновь созданной архитектоники грудной клетки, даже при случайном внешнем физическом воздействии на эту зону.

Шина снимается максимум через 1,5-2 месяца.

Новый способ апробирован при лечении 17 пациентов в возрасте от 8 до 35 лет с тяжелой (III) степенью деформации, сопровождающейся асимметрией, смещением органов средостения и выраженными функциональными нарушениями со стороны сердца и легких.

Каких-либо серьезных осложнений во время операции не отмечалось, только 2 пациентам потребовалось дренирование плевральной полости ввиду повреждения висцеральной плевры. Все пациенты выписаны на 3-5 день после операции. Отдаленные результаты прослежены от 1 года до 13 лет. Все оперированные жалоб не предъявляли, рецидивов не было, отмечена психо-эмоциональная и трудовая реабилитация.

Таким образом, новый способ хирургической коррекции воронкообразной груди позволяет при условии полноценного освоения техники операции и соответствующей квалификации хирурга достигать гарантированного положительного результата лечения даже у наиболее тяжелого контингента больных, исключает возможность развития рецидивов.

Радикальность реконструкции деформированного участка груди достигается формированием с помощью торакопластики жесткого, самонесущего грудино-реберного каркаса по типу «каменной арки», полностью учитывающего индивидуальные особенности деформации. Разработанный способ коррекции обеспечивает максимально возможную психо-эмоциональную и трудовую реабилитацию пациентов, не требует каких-либо дополнительных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хирургия пороков развития у детей. Под редакцией Г.А. Баирова. Изд.: Медицина; Ленинградское отделение; 1968: 287.
2. Вишневецкий А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной клетки. Руководство. М.: Издательский дом Видар-М; 2005: 312.
3. Крупко А.В., Богосьян А.Б. Применение операции Nass-a при различных типах воронкообразной деформации грудной клетки. Фундаментальные исследования 2014; Выпуск N 10(часть 2); 298-303.
4. Королев П.А., Жестков К.Г., Рудаков С.С. Гемоперикард – как редкое позднее осложнение. Журнал Хирургия им Н.И. Пирогова 2011; 12: 73-75.
5. Маршев И.А, Парнес Д.И. Длительная перидуральная анестезия после торакопластики воронкообразной грудной клетки у детей. Журнал Ортопедия, травматология и протезирование у детей 1971;10: 15-19.

6. Оперативная хирургия. Под общей редакцией проф. И. Литтмана. Будапешт: Изд.-во Академии наук Венгрии; 1982: 1175.

7. Рудаков С.С., Коллеров М.Ю., Кожевников О.В., Косова И.А., Королев П.А. Характеристики радикальной торакопластики по поводу ВДКГ у взрослых Sulamaa Paltia и пластинами из металла с эффектом памяти формы. Журнал Хирургия им Н. И. Пирогова 2010; 11: 23-28.

8. Nass D. Minimally invasive surgical repair of pectus excavatum. Pediatric Surgery 2008; 17; 209-217.

SUMMARY

RADICAL RECONSTRUCTIVE TORACOPLASTY – A NEW METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHOANOID DEFORMATION OF BREAST

Dvaladze N.

High Technology Medical Center, University Clinic, Tbilisi, Georgia; Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy, Department of General Surgery, Russia

Objective - development of a new method of surgery correction of choanoid deformation of breast, leading to significant improvement of the treatment results of the patients with this pathology.

The new method is being developed based on the analysis of the own long experience of treatment of the patients with choanoid deformation of breast. In total, over than 70 patients have been surged, with the age ranging from 5 to 35. The surgeries have been implemented in Leningrad Pediatric Medical Institute clinic as well as clinics in Georgia.

In the course of formation of conception of the new surgery, all methods of surgery treatment of the patients having the indicated disease, applied up to now, have been critically analyzed.

As a result, a new method of the surgery correction of the choanoid deformation of breast has been developed and tested which enables restoration of the natural architectonics of the deformed part of the patient's thoracic wall. Meanwhile, the strut consisting of the sterno-costal-cartilage fragments according to "stone arch" type stably and strongly fixes breast bone in the correct position, not requiring application of any artificial constructions for fixation of the breast bones. The basic and general principles of treatment of the patients with the bones trauma (repositions and immobilization of the bone fragments) have been observed within the developed method, possibility of occurrence of diastalsis or tangling the bones-cartilage fragments is excluded thus guaranteeing their fastest consolidation.

Our results confirmed the correctness of new conceptual approach and technical realization of the developed method.

Only 5% of the patients during the surgery have been observed to have insignificant damages of the parietal and visceral pleura. All patients have been released from the hospital on 3-5 day after the surgery. We have observed the patients during from 1 to 13 years after the surgery. No late post-surgery complications observed. The patients have been rehabilitated in psychological and emotional point of view, the quality of life has been significantly improved, and the ability to work has been completely recovered.

Therefore, the method of surgery correction of the choanoid deformation of the breast, provided that the surgery technique is completely learnt and the surgeon is of proper qualification, enables reaching the guaranteed positive result of treatment even in those patients suffering from heavier form of the diseases as well as excluded the possibility of recidivism.

Keywords:choanoiddeformation of breast, surgical correction, thoracolpasty, econstruction.

РЕЗЮМЕ

РАДИКАЛЬНАЯ РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ТОРАКОПЛАСТИКА - НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДИ

Дваладзе Н.А.

Центр высоких медицинских технологий, Тбилиси, Грузия; Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия, кафедра общей хирургии, Россия

Целью исследования явилась разработка нового способа хирургической коррекции воронкообразной деформации груди, кардинально улучшающего результаты лечения больных данной патологией.

Разработка нового способа коррекции основана на анализе собственного многолетнего опыта лечения больных с воронкообразной деформацией груди. Прооперировано свыше 70 больных в возрасте от 5 до 35 лет. Операции проводились в клиниках Ленинградского педиатрического медицинского института и в клиниках Грузии.

В формировании концепции новой операции использован критический анализ всех используемых до настоящего времени способов хирургического лечения больных данным заболеванием.

В результате разработан и апробирован новый способ хирургической коррекции воронкообразной деформации груди с помощью которого восстанавливается естественная архитектура деформированного участка грудной стенки больного. Создаваемый при этом каркас

из грудино-реберно-хрящевых фрагментов по типу «каменной арки» надежно и жестко фиксирует грудину в нужном положении, не требует применения каких-либо искусственных конструкций для фиксации грудины. В разработанном способе соблюдены все основополагающие принципы лечения больных костной травмой (репозиция и иммобилизация костных отломков), в нем исключены возможность возникновения диастаза или перехлестывания костно-хрящевых фрагментов, что обеспечивает их быстрейшую консолидацию.

Результаты проведенного исследования подтвердили правильность нового концептуального подхода и технической реализации разработанного способа.

Во время операции только у 5% пациентов отмечены

незначительные повреждения париетальной и висцеральной плевры. Все больные выписаны на 3-5 дни после операции. Отдаленные результаты отслеживались в периоде от 1 до 13 лет после операции. Поздних послеоперационных осложнений не выявлено. Пациенты реабилитированы психо-эмоционально, значительно улучшилось качество жизни, полностью восстановлена трудоспособность.

Таким образом, разработанный способ хирургической коррекции воронкообразной деформации груди при условии полноценного освоения техники операции и соответствующей квалификации хирурга позволяет достигать гарантированного положительного результата лечения даже у наиболее тяжелого контингента больных, исключает возможность развития рецидивов.

რეზიუმე

რედიკალური რეკონსტრუქციული თორაკოპლასტიკა - გულმკერდის ძაბრისებრი დეფორმაციის (მეწადის გულმკერდი) ქირურგიული კორექციის ახალი მეთოდი

ნ. დვალაძე

მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, თბილისი, საქართველო;

სანკტ-პეტერბურგის პედიატრიული სამედიცინო აკადემია, ზოგადი ქირურგიის კათედრა, რუსეთი

შრომის მიზანს წარმოადგენდა გულმკერდის ძაბრისებრი დეფორმაციის (მეწადის გულმკერდი) ქირურგიული კორექციის ახალი მეთოდის შემუშავება, რომელიც კარდინალურად გააუმჯობესებს ასეთი კატეგორიის პაციენტთა მკურნალობის შედეგებს.

ახალი მეთოდის შემუშავება ეფუძნება გულმკერდის ძაბრისებრი დეფორმაციის მკურნალობის საკუთარ მრავალწლიან გამოცდილებას. სულ ოპერირებულია 5-35 წლის ასაკის 70-ზე მეტი პაციენტი. ოპერაციები ტარდებოდა ლენინგრადის პედიატრიული სამედიცინო ინსტიტუტის და საქართველოს კლინიკებში.

ახალი ოპერაციის კონცეფციის ჩამოყალიბებისას გამოყენებულ იქნა მოცემული დაავადებით პაციენტების ქირურგიული მკურნალობის დღემდე არსებული და გამოყენებული მეთოდების კრიტიკული ანალიზი.

შედგებად შემუშავებული და აპრობირებულია გულმკერდის ძაბრისებრი დეფორმაციის ქირურგიული კორექციის ახალი მეთოდი. მისი მეშვეობით ხდება პაციენტის გულმკერდის დეფორმირებული უბნის ბუნებრივი არქიტექტონიკის აღდგენა. ამ დროს შექმნილი მკერდ-ნეკნ-ხრტილოვანი ფრაგმენტების კარკასი, რომელსაც “ქვის თაღის” ფორმა აქვს, მკერდის ძვალს საიმედოდ და ხისტად აფიქსირებს საჭირო პოზიციაში და არ საჭიროებს რაიმე ხელოვნური კონსტრუქციის იმპლანტაციას. შემუშავებულ მეთოდში დაცულია ძვლის ტრავმის მკურნალობის ყველა ფუნდამენტური პრინციპი (ძვლოვანი ფრაგმენტების რეპოზიცია და იმობილიზაცია), მასში გამორიცხულია ძვალ-ხრტილოვანი ფრაგმენტების ურთიერთგადაფარვის, ან მათ შორის დიასტაზის ჩამოყალიბების ალბათობა, რაც უზრუნველყოფს ფრაგმენტების სწრაფ კონსოლიდაციას. მიღებული შედეგები ადასტურებს შემუშავებული მეთოდის ახალი კონცეპტუალური მიდგომისა და ტექნიკური რეალიზაციის სისწორეს.

CLINICAL PROTOCOLS: PREPARATION, IMPRESSION AND BONDING OF ALL-CERAMIC GLASS-BASED DISILICATE LITHIUM CROWNS: REVIEW AND CASE REPORT

Vadachkoria D., Vadachkoria O.

*UniDent - Dental Clinic, Training and Research center, Tbilisi, Georgia;
Dr. Thomas Lehmann's Dental Clinic, Neumunster, Germany*

The demand for aesthetic excellence in dental care has increased in recent years due to patients' high expectations and desire to have beautiful smiles. In this era, when personal appearance is highly for so many people, the smile has become the focus of concern. Certainly, the smile is one of the first things we notice when we meet someone. If there are defects, or even, less obvious imperfections in smile, it becomes immediately apparent. Dentists who are involved in improving smiles have found specific principles of approach to be very helpful. Dental professionals need to strive for continuous improvement in order to offer aesthetic solutions that satisfy these expectations. The dentition is no longer separable from smile. While the primary goal of any restorative treatment should be the reestablishment of function, aesthetics should not be neglected and restorations must be harmonized with an appropriate aesthetic concept in order for individual patient to psychologically achieve his or her expectations. The key to success of aesthetic restorative dentistry is active communication with patient and the dental technician laboratory through verbal and nonverbal means [4].

Despite the numerous treatment options, the factors that are essential for obtaining successful results are correct diagnosis and treatment planning (including functional assessment), assessment of teeth measurements, dental positioning, phonetic evaluation and preparation of a diagnostic wax-up.

Nowadays, making an appropriate choice in certain clinical situations might prove to be more challenging than 20 - 30 years ago. Over the past decades, several conservative treatment strategies have been introduced. New materials enter the marketplace, dental practitioners continually improving their knowledge and skills to enhance the quality and functionality of the restorations and aesthetic treatment provided to patients. As they incorporate the latest generations of products into their everyday practice, it becomes necessary to identify clinical techniques associated with placing such materials, ensuring consistent quality and restorative longevity [8].

The use of all-ceramic crowns offers the potential to improved aesthetic results compared to conventional porcelain fused to metal (PFM) crowns. The recently introduced ceramic materials, such as the glass-based ceramics, are able to achieve encouraging results in both complete and partial dental crowns, even in posterior region. Today, the

use of these ceramic materials is supported by several clinical and in vitro studies. In particular, the use of glass-based ceramic restorations (such as disilicate lithium) has scored high success rates in many cases in long-term follow-ups and full-mouth rehabilitation. [1,9] Glass based all-ceramic crowns are more translucent than alumina or zirconia based crowns and therefore, have better optical properties. However, they are mechanically weaker and need to be used in conjunction with resin bonding cements. The challenge is to appropriately identify both of these aspects to increase the clinical and technical demands that will ensure overall treatment success, patient comfort and aesthetic value. A variety of minimally invasive restorative techniques of dental tissues have been reported. These techniques preserve tooth structure and reduce the possibility of damage to the pulp. The development of new restorative materials has been based on the concept of micro retention, which allows tooth structure preservation achieved by means of appropriate adhesive procedures. The success of nonmetallic ceramic restorations depends primarily upon the luting agent, which must guarantee an effective, durable bond between the restoration and the dental structure, as well as marginal integrity [3].

There are strict guidelines for tooth preparation and bonding procedure that need to be followed when using glass based all-ceramic crowns. The presented article describes the preparation, impression and bonding guidelines with the case report.

Once the decision has been made to use all-ceramic system, the dentist needs to decide which system to use [5]. There is currently no evidence to support the universal application of a single all-ceramic system for all clinical situations. There are two basic families of all-ceramic systems to choose from:

1. Non-etchable, alumina or zirconia based systems. Their strength is not significantly affected by the cement and as such can be used with either a conventional cement or a resin cement (Procera- NobelBiocare, Sweden, Lava- 3M ESPE, USA, In-Ceram -Vita, Germany, Zircon-DCS, Switzerland).
2. Etchable glass based ceramic systems. Their strength is increased significantly by etching and use of resin bonding and as such should be always used with resin bonding cement (IPS Empress and IPS e.Max- Ivoclar Vivadent, Lichtenstein, Authentic- Jensen, Ct, USA, Finesse- DENTSPLY Ceramco, PA, USA, traditional feldspathic porcelain) [2,9].

In general, the alumina or zirconia based ceramics have better mechanical properties, while the glass-based ceramics offer improved esthetics. Both systems when used with correct indications and techniques, perform well [7]. However, because silica/glass based ceramics are mechanically weaker, they need to be bonded with resin cement. Resin bonding has more steps and is far more technique sensitive than conventional luting cements such as glass ionomer or zinc phosphate.

When using resin cements, the same guidelines and precautions should be considered as would be when carrying out composite resin restorations:

1. A dry environment aided by rubber dam isolation.
2. Enamel margins to ensure a long lasting bond with reduced chance of microleakage. Resin bonding into dentine margins is less predictable and subject to long-term microleakage.
3. Strict following to manufacturer's instructions for use.

Case report. A 39-year-old woman in good general health was referred for aesthetic treatment of her anterior maxillary dentition and to improve her smile appearance. Her current dentist advised her, that she needed indirect restorations of her upper four incisor teeth (Fig. 1).



Fig.1. Smile before prosthodontic treatment

Upon evaluation, decision was made to restore her four incisor teeth with full ceramic crowns as opposed to direct composites or veneers for the following reasons:

1. 1.2 and 1.1 had been successfully treated endodontically and were restored with composite filling material by the referring dentist. According to the concepts of traditional prosthodontics, anterior pulpless teeth, because of either their endodontic access or their darker shades, should be prepared with coronal coverage and the porcelain should overlap any preexistent resin restoration and the longevity will be dependent on 360-degree preparations.
2. Restorations of the palatal surfaces of upper vital incisors were indicated due to extensive palatal tooth erosion.
3. The significant asymmetry between right and left incisors, disharmony of teeth inclination have been bothersome to the patient.

After review of the patient's medical and dental histories, a clinical and radiographic examinations were performed,

as well as, preoperative photographs were taken. Preliminary impressions were obtained for study casts and used for creation of the diagnostic wax-up. The occlusion was analyzed prior to the procedure, both clinically and with the aid of models on a semi-adjustable articulator. During the initial visit, restoration shades were discussed and the patient was informed that the interim, temporary crowns would serve as a guide toward her final restoration.

Local anesthetic was administered and the initial preparations for full coverage crowns were made with the aid of the preparation guides. To initiate the preparation protocol, diamond burs were used first to facilitate smile design, create arch form and realign axial inclinations in addition to gross reduction. From the amount of remaining healthy tooth structure, it was evident that enamel margins could be retained on the tooth preparations. In addition, the color of the prepared tooth was favorable and thus did not require any excessive masking. For these reasons, the decision was made to use glass based disilicate lithium crowns (e.Max Press, with layering technique) with resin cement (Variolink II). The provisional restoration was performed by lab and cemented with non-eugenol-containing temporary cement (Tem-Bond NE).



Fig. 2. Temporary crowns on incisors

Once the occlusion had been stabilized via minor equilibration and the patient was comfortable aesthetically and functionally, treatment was started on making definitive anterior crowns.

On the next visit, the provisional crowns were removed and final tooth preparation was carried out. Facially and palatally tooth reduction should allow for 1 to 1.5 mm of porcelain and 1.5 to 2mm incisally. Margins should be internally rounded shoulder preparations with a depth of about 1mm. Internal line angles should be rounded to reduce stresses on the internal aspect of the crown.

An important consideration for glass-based ceramic crowns is the marginal configuration and precision. Porcelain margins are far less forgiving and more fragile than cast metal margins. In order to allow technician to create accurate well-supported margins with minimal areas of stress, the tooth preparation margins should be extremely

smooth with rounded internal line angles. To obtain the marginal configuration, initial preparation should be done with round-ended coarse diamond bur and then followed by smoother finishing burs.



Fig. 3. Final teeth preparation

At the end of final preparation, a close-up photograph was taken. The shade was re-determined with a shade guide and bite registration has been performed. Following approval of the provisional crowns by the patient and establishment of surrounding soft tissue health and stability, the definitive impression was made. Retraction was achieved by double cord tissue retraction technique, with placing a small non-impregnated retraction cord (Ultrapack #00), followed by a second cord (Ultrapack #0), which was impregnated with a haemostatic solution and was placed on top of the first cord to retract the gingiva. Just before impression, only superficial cord was removed. The final maxillary arch impression was made with polyvinylsiloxane impression material in a two-phase single stage impression technique (Betasil vario). Following impression, remaining retraction cord was removed.

In order to avoid contamination of crown's etched internal surface after try-in, glass-based disilicate lithium all-ceramic crowns were ordered with untreated internal surface from the lab. Etching and silanization of internal ceramic should be carried out by the dentist, after try-in. Temporary crowns were removed and four abutment teeth were cleaned of the temporary cement; then the crowns were tried individually and together to assess the marginal fit and contact. Shade selection was evaluated in a moist environment; in anterior restorations the base material (without catalyst) of the dual-cured composite was utilized during final shade selection. Upon approval of the esthetic appearance by the patient, final bonding procedure has been performed.

Whenever resin cement is used, bonding should be carried out with rubber dam to maintain a dry field and allow good visual access for excess cement removal. To obtain adequate retraction around the margins, a butterfly-type clamp (#212 Hu-Friedy) was used. In order to adequately expose each tooth preparation margins, the clamp must be placed on bonded teeth. This allows retraction and subsequent bonding of one crown at a time. The "split dam"

technique does not provide tissue retraction and efficient moisture control, and thus should be avoided. Following rubber dam application and isolation of the individual tooth, the corresponding crown was tried in again, to ensure complete seating with the rubber dam in place (Fig. 4).

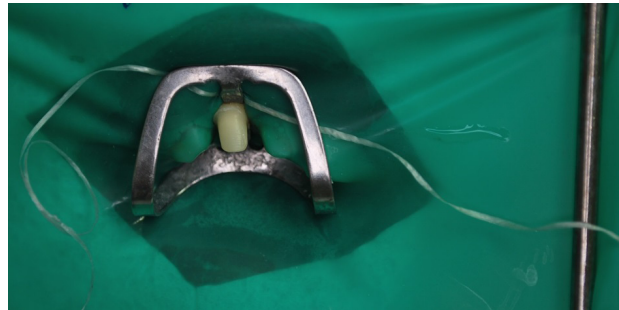


Fig. 4. Tooth isolation before crown luting

The next and very important stage is preparation of internal crown surface. Etching was performed with 9% hydrofluoric acid (Porcelain etch, Ultradent) for 1 minute to generate retentive bonding surfaces on glass ceramics (it enhanced the bonding effect between the cementation material and the ceramic). Subsequently, the preparation was rinsed thoroughly with water and dried with oil-free air. Monobond S, single-component bonding agent, was administered to the inner surface of already etched ceramic crown to react for 60 seconds and then completely dispersed with air. The aim of using Monobond S is to generate an adhesive bond between glass-based restorations and luting composite, Variolink II (Ivoclar Vivadent), which was used for fixation of ceramic crowns.

Abutment maxillary incisors, isolated with rubber dam, were carefully etched one by one and then bonded. We preferred to use bonding agent Syntac (Ivoclar Vivadent) based on its exceptional initial bonding strength. The third stage of this system (Heliobond) can be combined with most dual-cure composite resins. A1 shade of dual-cure cement (Variolink II) was mixed and placed inside the ceramic crown; after sealing, it was cured with LED curing light (Valo, Ultradent), each quarter surface for 2 seconds, to achieve a gel-like consistency for easy clean up. We have used the glycerin gel along the margins to eliminate oxygen-inhibition layer. The crowns were cured for 20 seconds on each side. Excess composite was cleaned off with a probe and micro brush. This process is greatly facilitated by the glycerin gel and rubber dum, which retracted the surrounding tissue from the margins. Following bonding of one crown, the rubber dum was removed from the tooth and applied to the next tooth to set the crown. At this stage, it is essential to try the next crown in and re-check contact points to accommodate minor shifting of previously bonded crown during the bonding process. Digital photographs were taken to document the changes in smile appearance.



Fig. 5. Final result immediately after crowns' placement



Fig. 6. Smile after one week of crowns placement

The patient was scheduled for follow-up appointment in couple days to address any concerns: excess cement, occlusion, incisal embrasures, etc... She was instructed to keep good oral hygiene. Digital photographs were taken in 5 years after treatment (Fig. 7), when she came back for treatment due to missing tooth 1,5. The results met our expectations.



Fig. 7. 5 years after treatment

The following conclusions have been drawn based on 9 years clinical experience of using glass-based disilicate lithium ceramic restorations: Restorations that are indistinguishable from natural dentition can be predictably achieved. The stability of modern e.Max (Ivoclar Vivadent)

press ceramic restorations are clinically adequate. The results achieved according to our clinical experience, as well as, in this particular case indicate the potential value of e.Max press ceramic system in creating crowns with excellent marginal fit and aesthetics [1]. Use of glass-based ceramic restorations, such as disilicate lithium, is not only validated by several recent in vitro studies, but has also scored high success rates in many cases, both in medium and long term follow-ups in full mouth rehabilitations [6].

REFERENCES

1. Beier US, Kapfere I, Dumfahrt H. Clinical long-term evaluation and failure characteristics of 1335 all-ceramic restorations. *Int. J Prosthodont* 2012; 25: 70-78.
2. Clausen JO, Abou Tara M, Kern M. Dynamic fatigue and fracture resistance of non-retentive all-ceramic full-coverage molar restorations. Influence of ceramic materials and preparation design. *Dent Mater* 2010;26: 533-538.
3. Mizrahi B. The anterior all-ceramic crown: a rationale for the choice of ceramic and cement. *British Dent. J* 2008; 205(5):.251-255.
4. Nash Ross W. Maxillary Central Incisors- one of the keys of the smile. *Contemporary Esthetics* 2006; 10(7): 20-34.
5. Santos MJ, Mondeli RF, Navaro MF, Franciscone CE, Rubo JH, Santos Gc Jr. Clinical evaluation of ceramic inlays and onlays fabricated with two systems: five year follow-up. *Oper Dent* 2013; 38: 3-11.
6. Schlichting LH, Stanley K, Magne M, Magne P. The non-vital discolored central incisor dilemma. *Inter. J of Esthetic Dent* 2015; 10(4): 548-561.
7. Schlichting LH, SchlistingKK, Stenley K, Magne M, Magne P. An approach to biomimetics: the natural CAD/CAM restoration: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2014;111:107-115.
8. Vailati F, Bruguera A, Belser UC. Minimally invasive treatment of initial dental erosion using pressed lithium disilicate glass-ceramic restorations: a case report. *Quint Dent Tech* 2012; 35: 65-78.
9. Yildiz C, Vanlioglu BA, Evren B, Uludamar A, Kulal-Ozkan Y. Fracture resistance of manually and CAD/CAM manufactured onlays. *J Prosthodont* 2013; 22: 537-542.

SUMMARY

CLINICAL PROTOCOLS: PREPARATION, IMPRESSION AND BONDING OF ALL-CERAMIC GLASS-BASED DISILICATE LITHIUM CROWNS: REVIEW AND CASE REPORT

Vadachkoria D., Vadachkoria O.

UniDent - Dental Clinic, Training and Research center, Tbilisi, Georgia; Dr. Thomas Lehmann's Dental Clinic, Neumunster, Germany

Using contemporary materials and techniques, nowadays we can offer the patients much needed restorations while

achieving the desired aesthetics. The maxillary incisors are supremely important in the appearance of a smile. By establishing proper size, contours, vitality, translucency and relationship with the surrounding teeth and soft tissue, we can help create the smile of their dream. In modern dentistry, there are two major recent developments - the dentine bonding and stronger all-ceramic crown systems. Use of glass-based disilicate lithium ceramic crowns in combination with resin cements provides more desirable aesthetic solution than traditional porcelain-fused-to-metal (PFM) crowns. However, use of these materials is extremely technique sensitive. They require additional marginal precision of tooth preparation and bonding with resin cement. Consequently, protocols of tooth preparation and bonding are essential for long-term success. The presented article describes the preparation, impression and bonding guidelines aided by case presentation. According to the discussed protocols, dentists who take advantage of benefits of these contemporary materials and technologies will achieve more durable and reliable bonding with improved aesthetics.

Keywords: Glass-based ceramic restorations, disilicate lithium crowns, aesthetic rehabilitation, adhesive cementation.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПОДГОТОВКИ ЗУБОВ И ФИКСАЦИИ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКИХ КОРОНОК НА ОСНОВЕ ЛИТИЙ-ДИСИЛИКАТНОГО СТЕКЛА: ОБЗОР И ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Вадачқорია Д.З., Вадачқорია О.З.

Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр – UniDentჯ, Тბილისი, Грузია; Стоматологическая клиника доктора Томаса Лемана, Ноимюнстер, Германия

В поиске наилучших средств и методик для достижения эстетической улыбки пациента совершенствовались и эстетическая стоматология. Новейшие достижения в производстве стоматологических материалов отражались на качестве керамических зубных коронок и различных протезирующих конструкций, улучшая визуальные параметры на фоне возрастающих потребностей контингента.

Авторы статьи сравнивают эффективность применения безметалловых и металлокерамических стоматологических конструкций.

Несмотря на их высокую эффективность в применении, работа с новыми материалами, изготовленными по методике модернизированных технологий, требует точного соблюдения порой непростой и многоэтапной последовательности, высококвалифицированную команду (врач, зубной техник) и современно оснащенную материальную

базу. Представленная статья посвящена вопросам соблюдения клинического протокола изготовления цельнокерамических коронок на основе литий-дисиликатного стекла. Авторы обогатили обзор описанием клинического случая, в котором шаг за шагом перечислены те лечебные и технические процедуры, соблюдение которых необходимо для достижения к желаемого клинического результата.

რეზიუმე

კბილთა პრეპარირების, ანაბეჭდის აღების და ადჰეზიური მიკავშირების კლინიკური პროტოკოლი: მიმოხილვა და კლინიკური შემთხვევის აღწერა

დ. ვადაჭკორია, ო. ვადაჭკორია

სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი „უნიდენტი“, თბილისი, საქართველო; დოქტორ თომას ლემანის სტომატოლოგიური კლინიკა, ნოიმუნსტერი, გერმანია

თანამედროვე კერამიკული სარესტავრაციო მასები, დახვეწილი ტექნოლოგიები, პრაქტიკოსი სტომატოლოგის სწორი, გემოვნებიანი ხედავა და ტექნიკის უზადო ფლობა საშუალებას იძლევა დაკმაყოფილდეს ყველა ის მაღალი სტანდარტი და მოთხოვნა, რომელიც სრულყოფილი და ლამაზი ღიმილის შესაქმნელადაა აუცილებელი. ღიმილის ღიზანის შექმნაში ერთ-ერთ მნიშვნელოვან როლს ზედა ყბის საჭრელი კბილები თამაშობს. მათი თანაფარდობა, ფორმის ინდივიდუური თავისებურება, ცოცხალი და ბუნებრივთან მაქსიმალურად მიახლოებული გამჭვირვალობა, სწორად შერჩეული ფერი, მეზობელ კბილებთან და ღრძილთან ჰარმონიული ინტეგრაცია მაღალი კლინიკური ეფექტის გარანტიას წარმოადგენს.

უკანასკნელ წლებში ესთეტიკურ სტომატოლოგიაში ორი დიდი მიღწევა აღინიშნა: უმეტალო კერამიკული მასები და უნივერსალური ადჰეზიური სისტემები. ლითიუმ დისილიკატური კერამიკული გვირგვინების ფიქსაციამ, ადჰეზიური სისტემებითა და კომპოზიციური ცემენტებით არამარტო უზადო და ბუნებრივთან მიახლოებული ესთეტიკური რესტავრაციების შექმნას დაუდო საფუძველი, არამედ დამაჯერებლად გაზარდა მათი კბილთან მიკავშირების სიმტკიცე.

ლითიუმ დისილიკატური კერამიკული გვირგვინებით ესთეტიკური და ფუნქციური პარამეტრების მისაღწევად და ხანგრძლივი და სტაბილური კლინიკური შედეგის უზრუნველყოფად აუცილებელია კბილთა პრეპარირების, ანაბეჭდის აღების, გვირგვინთა დამზადებისა და ადჰეზიური მიკავშირების კლინიკური პროტოკოლების ზედმიწევნითი დაცვა, რაც დეტალურადაა აღწერილი სტატიაში და მოყვანალია კლინიკური შემთხვევა.

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS'S ANTINOCICEPTION MEDIATED BY THE OPIOID MECHANISM IN THE NUCLEUS RAPHE MAGNUS

¹Gorgiladze T., ²Nozadze I., ^{1,2}Abzianidze E., ^{1,2}Tsagareli M.

¹Tbilisi State Medical University; ²Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Several lines of investigations have established that the midbrain periaqueductal gray matter (PAG) and rostral ventro-medial medulla (RVM) are involved in the descending pain control system. The latter involves the midline nucleus raphe magnus (NRM) and adjacent reticular formation. These brain structures are one of important parts of the central nervous system (CNS) circuit that controls nociceptive transmission at the level of spinal cord. It is functionally involved in descending pain modulation, and mainly consists of opioidergic, nor-epinephrine and serotonergic neurons [1,3,4,7,10,14]. The PAG controls nociceptive transmission mainly through the RVM. The PAG-RVM system is central substrate for the actions of opioid and probably non-opioid analgesic drugs. Endogenous opioid peptides are present in neuronal somata and terminal fields in several components of this network. In animals, PAG electrical stimulation inhibits simple noxious-stimulus reactions, such as the tail-flick (TF) and hot plate (HP) paw withdrawal reflexes. [2,7,8,10,14,26].

It has been shown that in the PAG and RVM, the microinjection of non-opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induces antinociception with some effects of tolerance [6,13,15-17,19]. Particularly, both intraperitoneal (i.p.) injections and microinjections of metamizol, diclofenac, ketorolac and xefocam into the PAG dose-dependently inhibited the nociceptive TF and HP reflexes [13,15,16,20,22-25]. We have recently shown that microinjection of three NSAIDs metamizol, ketorolac and xefocam into the central nucleus of amygdala (CeA) [18] and dorsal hippocampus (DH) [5] produced antinociceptive tolerance to these drugs and cross-tolerance to morphine. Just recently we have revealed NSAID's antinociception in the rat formalin test [21].

Here we report that microinjection of diclofenac, ketorolac, metamizol, and xefocam into the NRM produces strong antinociception which is mediated by the opioid mechanism.

Material and methods. *Animals.* The experiments were carried out on white albino male rats, 200-250 g in body weight, bred at the Beritashvili Exp. BMC. The experimental protocol was approved by the local Bioethic Committee of the Center and Guidelines of the International Association for the Study of Pain regarding animal experimentation were followed throughout [28]. Six rats were used for each experimental and control groups.

Surgical procedures. Under anesthesia with thiopental (55 mg/kg, i.p. "Kievmed" Ukraine) 12 mm-long stainless steel

guide cannula (Small Parts, Inc., USA) was stereotaxically implanted by Paxinos & Watson' atlas [12] co-ordinates (AP: -9.16; L: +1; H: 9.8) until the tip was 2 mm above the NRM, and anchored to the cranium by dental cement. The guide cannula was plugged with a stainless steel stylet. Thereafter, the rats were handled every day for 15 min to get familiar with the testing protocol and experimental environment during three days. During this time, the stylet was removed and 14 mm-long stainless steel microinjection cannula was inserted into the guide cannula to reach the NRM, but no drug was injected. This helped to habituate the rats to the injection procedure and to reduce artifacts arising from mechanical manipulation during the test days. Five days after surgery the microinjection cannula, attached to a 50 µl Hamilton syringe (Hamilton, Inc., USA), was joined to the guide cannula, and the drug was introduced through it while the rat was gently restrained.

Drugs. Metamizol sodium 150 µg/0.5 µl, (analgin, "Sanitas", Ltd, Lithuania), diclofenac sodium (clodifen, 75 µg/0.5 µl, "EIPi" Comp., Egypt), ketorolac (ketorolac tromethamine, 90 µg/0.5 µl, "Zee Drugs", India), xefocam (lornoxicam, 12 µg/ 0.5µl, "Nycomed", GmbH, Austria) were then injected through the microinjection cannula; then the guide cannula was plugged with stainless steel stylet. In separate set of experiments, a non-selective opioid receptor antagonist naloxone (0.2 µg/0.5 µl, Polfa S.A., Poland) was administered through the microinjection cannula. Saline was injected at the same volume (0.5 µl) ("GalichPharm" Ltd. Ukraine) and schedule in a separate group of rats for controls.

Behavioral testing. Twenty minutes post microinjection, i.e. 10- min before the peak of the drugs' effect is normally reached, animals were tested with TF or HP. For the TF test, the distal part of the tail was stimulated with a light beam (IITC #33, IITC Life science, Inc., Woodland Hills, CA, USA) and the latency measured until the tail was reflexively flicked away from the beam. For the HP test, the rat was placed on a 55°C hot plate (IITC #39) and the latency to the first hindpaw licking or jumping was measured. The cut-off time was 20 s for both TF and HP latencies. Each rat was tested with both the TF and HP latencies in the same session. In the second set of experiments, twenty minutes prior NSAIDs administration we tested on whether pre-treatment with naloxone (0.5 µl) in NRM diminishes NSAID-induced antinociception.

Histology. At the end of each experiment, the microinjection site was marked with, 2 µl, of a saturated solution of

Pontamine Sky Blue (Sigma Chemical, Co.), and the animal was killed with ester by an overdose of an anesthetic. After fixation by immersion in 10% formalin the brain was sectioned and the microinjection site was identified with the aid of Paxinos & Watson' (1997) stereotaxic atlas coordinates [12].

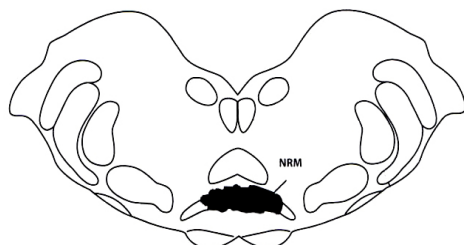


Fig. 1. Histologically verified microinjection sites (black) for NSAIDs or saline in the NRM, simplified from Paxinos and Watson (1997) atlas [12]. NRM - nucleus raphe magnus

Statistical analysis. All data are presented as mean±S.E.M. Analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Tukey-Kramer Multiple Comparison Test were used for statistical

evaluations of comparisons between treated and saline groups, and treated and naloxone groups respectively. The statistical software utilized was InStat 3.05 (GraphPad Software, Inc, USA). Statistical significance between vehicle control and treated groups, and naloxone and treated groups of rats was acknowledged if $P < 0.05$.

Results and their discussion. Our data showed that microinjection of NSAIDs into the NRM produced antinociception as revealed by a latency increase in TF and HP tests compared to the saline control microinjected into the same nucleus. [ANOVA: $F(4,25)=23.943, P < 0.0001$]. The differences between the control group and NSAIDs treated groups were significant for metamizol ($t=10.047, P < 0.001$), for diclofenac ($t=8.577, P < 0.001$) for ketorolac ($t=10.783, P < 0.001$) and xefocam ($t=12.498, P < 0.001$), respectively (Fig. 2A). We revealed similar significant differences in the HP latencies [ANOVA: $F(4,25) = 53.078, P < 0.0001$]. Antinociception was maximal for each drugs compare to saline for metamizol ($t = 16.054, P < 0.001$), diclofenac ($t = 13.233, P < 0.001$) ketorolac ($t = 16.921, P < 0.001$), and for xefocam ($t = 17.355, P < 0.001$), respectively (Fig. 2B).

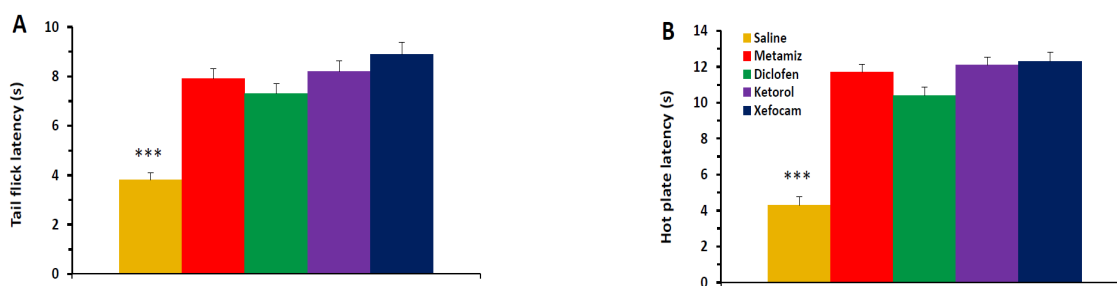


Fig. 2. Microinjections of NSAIDs into the NRM result in decrease in TF (A) and HP (B) latencies as compare to saline control (***) $P < 0.001$. $N = 6$ per group

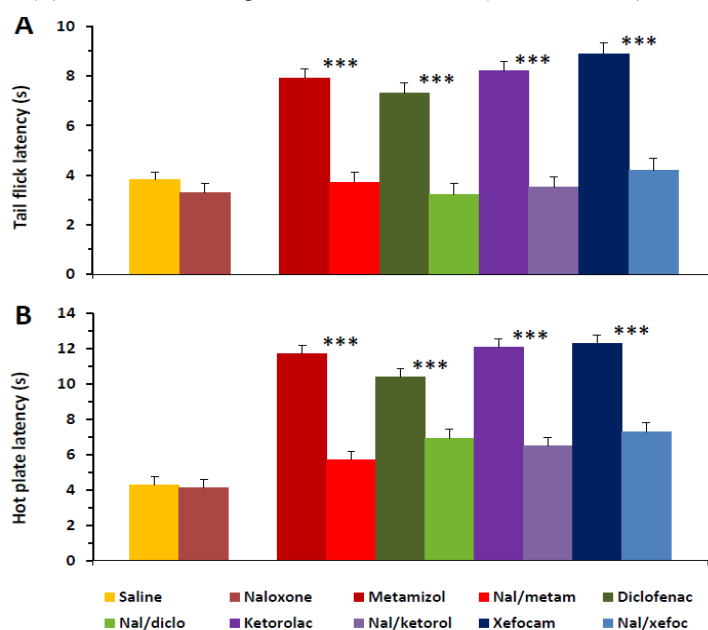


Fig. 3. Experiments of pre-treatment with naloxone following NSAIDs into NRM results in significant decrease in TF (A) and HP (B) latencies ($P < 0.001$) that are almost equal values for saline and naloxone control groups in the TF test. $N = 6$ per group

It is interesting that special control experiments with saline microinjections in NRM and then an opioid antagonist naloxone statistically did not change latency of TF and HP reflexes ($P > 0.05$) (Fig. 3, saline and naloxone bars). Furthermore, to examine an opioid sensitivity of NSAIDs action we tested on whether pre-treatment with naloxone in NRM diminishes NSAID-induced antinociception. Twenty minutes prior NSAIDs testing, microinjection of naloxone in NRM significantly decreased antinociceptive effects of metamizol, diclofenac, ketorolac and xefocam in the TF test. [ANOVA: $F(7,40) = 31.564$, $P < 0.0001$]. The differences between the NSAIDs treated groups and naloxone pre-treated groups were significant for metamizol ($t = 9.748$, $P < 0.001$), for diclofenac ($t = 9.516$, $P < 0.001$) for ketorolac ($t = 10.908$, $P < 0.001$) and xefocam ($t = 10.917$, $P < 0.001$), respectively (Fig. 3A).

Almost same effects we discovered in the HP test. [ANOVA: $F(7,40) = 33.103$, $P < 0.0001$]. The differences between the NSAIDs treated groups and naloxone pre-treated groups were significant for metamizol ($t = 12.419$, $P < 0.001$), diclofenac ($t = 7.244$, $P < 0.001$), ketorolac ($t = 11.591$, $P < 0.001$) and xefocam ($t = 10.349$, $P < 0.001$), respectively (Fig. 3B).

Our results revealed that like opioids, non-opioid analgesics, particularly NSAIDs, metamizol, diclofenac, ketorolac and xefocam induce antinociception in the NRM by mechanisms strongly concern to the PAG [15-17,24,27]. It has been shown that other non-opioid analgesic aspirin also induces antinociception into the PAG [13,23]. The PAG and its descending projections to the NRM are principal components of the descending antinociceptive pain-control system [4,7,8,14]. In naïve (non-operated control) rats, microinjection of morphine and metamizol into the PAG decrease the activity of pain-facilitating “on-cells” and increase the activity of pain inhibiting “off-cells” thus giving rise to antinociception [3,15]. The PAG is thus crucial for analgesia by morphine as well as non-opioid NSAIDs such as metamizol, diclofenac, ketorolac, aspirin and xefocam [11,15,16,23]. On the other hand, in this study we revealed analgesia by NSAIDs microinjected into the NRM.

The mechanism producing antinociception by NSAIDs can be realized with the participation of endogenous opioids, endorphins [8,9,17,25]. Here in we definitely showed that pre-treatment with opioid antagonist naloxone in the NRM diminishes NSAID-induced antinociception. Our findings confirm the results of other investigators that microinjection of metamizol and aspirin in the PAG, and systemically metamizol are abolished by systemically injected and/or microinjections of opioid antagonists, naloxone and CTOP [9,13,15]. Moreover, endogenous opioids are involved in the analgesic po-

tentiation observed with the combination of morphine plus metamizol. The release of endogenous opioids by metamizol could enhance exogenous opiate effects, explaining the need for more amount of naloxone to counteract the antinociception produced by morphine plus metamizol [9]. These findings suggest a role for endogenous opioidergic descending pain control circuits. The latter consists of the brainstem pain modulatory network with critical links in the PAG as well as the RVM [7,8,25,26].

Presented findings are in line with the results of our and other colleagues' previous investigations in an acute pain model with tail-flick and hot plate tests, and in which metamizol, diclofenac, xefocam, ketorolac or lysine-acetylsalicylate were given systemically or microinjected into the PAG [13,15,22,24], CeA [18], and DH [5]. Just recently we have shown that injection of commonly used NSAIDs (diclofenac, ketorolac and xefocam) induced antinociception in an inflammatory pain model induced by intraplantar injection of formalin into one hindpaw of rats by thermal and mechanical withdrawal tests [21].

The mechanisms whereby NSAIDs, in general, engage endogenous opioids are not completely known. There is proposed model for the PAG where γ -amino-butyric acid (GABA) contained synapses are one plausible site where NSAIDs could converge with endogenous opioids [11]. The descending PAG-RVM system forms the circuitry which is mediated by parallel opioid (and probably non-opioid) and cannabinoid neurotransmitter systems in the PAG [25-27]. At the cellular level, opioids and cannabinoids are hypothesized to activate descending analgesia through an indirect process of ‘GABA disinhibition’ — suppression of inhibitory GABAergic inputs onto output neurons which constitute the descending analgesic pathway [10].

Conclusions. In summary, micro-administration of metamizol, diclofenac, ketorolac and xefocam, widely used non-opioid, NSAID analgesics, induces antinociception in the acute pain model of rats with tail-flick and hot plate tests. The present findings support the concept that antinociceptive effects of NSAIDs are mediated via an endogenous opioid system possibly involving the descending pain modulatory circuit. This so-called top-down processing of endogenous descending inhibitory and facilitatory control pathways, which originate in the brain stem and higher brain areas and project to and terminate in the dorsal horn of the spinal cord, can alter spinal outputs and pain levels [1].

REFERENCES

1. Bannister K, Dickenson AH. What the brain tells the spinal cord. *Pain* 2016; 157(10): 2148-2151.
2. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflamma-

- tion in rats. *Eur. J. Pain* 2012; 16(5): 676-89.
3. Fields HL. State-dependent opioid control of pain. *Nature Rev. Neurosci.* 2004; 5(7): 565-575.
 4. Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall and Mellzack's Textbook of Pain, eds. S.B. McMahon, and M. Koltzenburg, 5th ed. London: Elsevier, 2006; 125-143.
 5. Gurtskaia G, Tsiklauri N, Nozadze I, Nebieridze M, Tsagareli MG. Antinociceptive tolerance to NSAIDs microinjected into dorsal hippocampus. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2014; 15: article 10.
 6. Gurtskaia G, Tsiklauri N, Nozadze I, Tsagareli MG. An overview of antinociceptive tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annu. Res. Review Biol.* 2014; 4(12): 1887-1901.
 7. Heinricher MM, Fields HL. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC (Eds.). *Wall & Melzack's Textbook of Pain.* Elsevier: Philadelphia: 2013; 129-142.
 8. Heinricher MM, Ingram SL. The brainstem and nociceptive modulation. In: *Science of Pain*, eds. AI Basbaum, MC Bushnell. San Diego: Elsevier, 2009; pp. 593-626.
 9. Hernández-Delgado GP, Cruz SL. Endogenous opioids are involved in morphine and dipyrone analgesic potentiation in the tail flick test in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 546(1-3): 54-59.
 10. Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 29: 159-164.
 11. Morgan MM, Whittier KL, Hegarty DM, Aicher SA. Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain* 2008; 140(2): 376-386.
 12. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* San Diego: Academic Press, 1997.
 13. Pernia-Andrade AJ, Tortorici V, Venegas H. Induction of opioid tolerance by lysine-acetylsalicylate in rats. *Pain* 2004; 111(1/2): 191-200.
 14. Ren K, Dubner R. Descending control mechanism. In: *Science of Pain*, eds. Basbaum A.I. and Bushnell M.C. San Diego: Elsevier; 2009: 723-762.
 15. Tortorici V, Aponte Y, Acevedo H, Nogueira L, Venegas H. Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats. *Eur. J. Neurosci.* 2009; 29(6): 1188-1196.
 16. Tortorici V, Nogueira L, Aponte Y, Venegas H. Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain* 2004; 112(1/2): 113-120.
 17. Tsagareli MG, Tsiklauri N. *Behavior Study of 'Non-opioid Tolerance'.* New York: Nova Biomedical; 2012.
 18. Tsagareli MG, Tsiklauri N, Gurtskaia G, Nozadze I, Abzianidze E. The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs. *Health* 2010; 2(1): 64-68.
 19. Tsiklauri N, Gurtskaia G, Tsagareli MG. Is endogenous opioid system involved in non-opioid analgesics tolerance? *Georgian Med. News* 2006; 13, 8(137): 121-125.
 20. Tsiklauri N, Gurtskaia G, Tsagareli MG. Study of non-opioid analgesics tolerance in young and adult rats. *Georgian Med. News* 2008; 15, 5(158): 40-44.
 21. Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia, G., Tsagareli, M.G. Antinociceptive tolerance to NSAIDs in the rat formalin test is mediated by the opioid mechanism. *Pharmacol. Reports* 2017; 69(1): 168-175.
 22. Tsiklauri N, Viatchenko-Karpinski V, Voitenko N, Tsagareli MG. Non-opioid tolerance in juvenile and adult rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 629(1-3): 68-72.
 23. Vanegas H, Tortorici V. Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2002; 22(5-6): 655-661.
 24. Vanegas H, Tortorici V. The periaqueductal gray as critical site for antinociception and tolerance induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Maione S, Di Marzo V (Eds.) *Neuro-transmission in the Antinociceptive Descending Pathway.* Kerala: Research Signpost 2007; 69-80.
 25. Vanegas H, Vazquez E, Tortorici V. NSAIDs, opioids, cannabinoids and the control of pain by the central nervous system. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 1335-1347.
 26. Vazquez E, Escobar W, Ramirez C, Vanegas H. A non-opioid analgesic acts upon the PAG-RVM axis to reverse inflammatory hyperalgesia. *Eur. J. Neurosci.* 2007; 25(2): 471-479.
 27. Wessendorf MW, Vaughan CW, Vanegas H. Rethinking the PAG and RVM: supraspinal modulation of nociception by opioids and non-opioids. In: *Proc. 11th World Congress Pain*, Seattle: IASP Press: 2006; 311-320.
 28. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; 16(2): 109-110.

SUMMARY

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS'S ANTINOCICEPTION MEDIATED BY THE OPIOID MECHANISM IN THE NUCLEUS RAPHE MAGNUS

¹Gorgiladze T., ²Nozadze I., ^{1,2}Abzianidze E.,
^{1,2}Tsagareli M.

¹Tbilisi State Medical University; ²Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi Georgia

It has been established that the midbrain periaqueductal gray matter (PAG) and rostral ventro-medial medulla (RVM) are involved in the descending pain control system. The latter involves the midline nucleus raphe magnus (NRM) and adjacent reticular formation. These brain structures are one of important parts of CNS circuit that controls nociceptive transmission at the level of spinal cord. Here we report that microinjection of commonly

used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), diclofenac, ketorolac, metamizol, and xefocam into the NRM produces strong antinociception which is mediated by the opioid mechanism.

The experiments were carried out on experimental and control (saline) white albino male rats. Animals were implanted with a guide cannula in the NRM and tested for antinociception following microinjection of NSAIDs into the NRM in the tail flick (TF) and hot plate (HP) tests. The analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Tukey-Kramer multiple comparison tests were used for statistical evaluation.

The obtained data show that microinjection of these NSAIDs into the NRM produced antinociception as revealed by a latency increase in the tail-flick (TF) and hot plate (HP) latencies compared to the saline control microinjected into the same nucleus. Furthermore, we definitely showed that pre-treatment with opioid antagonist naloxone in the NRM diminishes NSAID-induced antinociception expressing in significant decrease in TF and HP latencies ($P < 0.001$). The present findings support the concept that antinociceptive effects of NSAIDs are mediated via an endogenous opioid system possibly involving the descending pain modulatory circuit.

Keywords: antinociception, descending modulation, hyperalgesia, naloxone, nociception.

РЕЗЮМЕ

АНТИНОЦИЦЕПЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ОПОСРЕДОВАНА ОПИОИДНЫМ МЕХАНИЗМОМ В БОЛЬШОМ ЯДРЕ ШВА

¹Горгиладзе Т.А., ²Нозадзе И.Р., ^{1,2}Абзиандзе Е.В., ^{1,2}Цагарели М.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет; ²Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

На сегодняшний день установлено, что серое вещество среднего мозга (СМ) и ростральный вентромедиальный (РВМ) участок продолговатого мозга вовлечены в нисходящую систему управления боли. Целью данного исследования явилось установление связи между антиноцицепцией и эндогенной опиоидной системой мозга.

Эксперименты проводились на экспериментальных и контрольных белых крысах самцах весом 200-250 гр. Животным имплантировали направляющую канюлю в большое ядро шва (БЯШ) и тестировали на антиноцицепцию после микроинъекции нестероидных

противо-воспалительных препаратов (НПВП) - метамизола, диклофенака, кеторолака и ксефокама в БЯШ при помощи тестов поджатия хвоста (ПХ) и горячей пластины (ГП). Для статистической оценки использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Tukey-Kramer.

Результаты проведенного исследования показали, что микроинъекции НПВП в БЯШ приводят к антиноцицепции по показателям увеличения латентности рефлекса ПХ и латентности отдергивания лап от ГП по сравнению с контрольным физиологическим раствором микроинъекцируемым в то же ядро у крыс. Показано, что предварительное введение опиоидного антагониста налоксона в БЯШ достоверно уменьшило НПВП-индуцированную антиноцицепцию, выражавшуюся в значительном снижении латентностей ПХ и ГП ($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают концепцию, что антиноцицептивные эффекты НПВП опосредуются эндогенной опиоидной системой мозга с участием нисходящей модуляторной цепи боли.

რეზიუმე

ნაკერის დიდ ბირთვში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეული ანტინოციცეპცია განპირობებული ოპიოიდური მექანიზმით

¹თ. გორგილაძე, ²ი. ნოზაძე, ^{1,2}ე. აბზიანიძე, ^{1,2}მ. ცაგარელი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კავშირის შეფასება ნაკერის დიდ ბირთვში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების (აასპ) – მეტამიზოლის, დიკლოფენაკის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის მიკროინექციებით გამოწვეულ ანტინოციცეპციასა და თავის ტვინის ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემას შორის. ცდები ჩატარდა ექსპერიმენტული და საკონტროლო ჯგუფის მამრ ვირთავებზე. რომელთაც ჩანერგილი ჰქონდათ კანულები აღნიშნულ ბირთვში. კანულებით აასპ-ის მიკროინექციების შემდეგ ცხოველთა ტესტირება ხდებოდა კულის მოქნევის და ცხელი ფირფიტის ტესტებით. შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა ვარიაციული ანალიზისა და შემდგომი Tukey-Kramer-ის ტესტით.

გამოვლინდა, რომ მეტამიზოლის, დიკლოფენაკის, კეტოროლაკისა და ქსეფოკამის მიკროინექციები ვირთავების ნაკერის დიდ ბირთვში იწვევს ანტინოციცეპციას კულის მოქნევის რეფლექსის

ფარული პერიოდისა და ცხელი ფირფიტისგან თათების მოცილების ლატენტობის სარწმუნო გაზრდის შედეგად, ფიზიოლოგიური ხსნარის გამოყენები ჩატარებულ საკონტროლო ცდებთან შედარებით. კვლევის პროცესში გამოვლინდა, რომ ოპიოიდური ანტაგონისტის ნალოქსონის წინასწარი მიკროინექციები ნაკერის დიდ ბირთვში

სარწმუნოდ ამცირებდა აღნიშნული რეფლექსების ფარულ პერიოდებს ($p < 0,001$). მიღებული შედეგები ადასტურებს კონცეფციას, რომ აასპ-ით გამოწვეული ანტი-ნოციცეპტია განპირობებულია თავის ტვინის ენდოგენური ოპიოიდური სისტემის შუამავლობით ტკივილის დაღმავალი მოდულატორული სისტემის ჩართვით.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ РНК-ПРЕПАРАТА RN-13 НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шульгау З.Т., Сергазы Ш.Д., Криворучко Т.Н., Сагиндыкова Б.А., Гуляев А.Е.

Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии», Астана, Казахстан

Препараты на основе рибонуклеиновых кислот из различных органов и дрожжей применялись в лечении хронических и дегенеративных заболеваний последние 60 лет [11,13,15].

Существует большое количество данных о применении РНК препаратов при различных патологических состояниях. Показано, что РНК-содержащие средства могут ускорять регенерацию тканей при повреждении и репарацию в эксперименте, имеются данные о способности РНК-содержащих препаратов менять течение воспалительного процесса, регулировать проявление гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, стимулировать субпопуляции лимфоцитов, усиливать фагоцитоз макрофагов и влиять на реакции организма в отношении опухолей и аллотрансплантатов [7,8,14,15]. Несмотря на значительное количество зафиксированных потенциальных терапевтических эффектов, фармакодинамика РНК-препаратов практически не описана. Между тем, именно разнообразие эффектов наводит на мысль о вероятности универсальности механизма действия. В подобных случаях в качестве универсального компонента эффекта теоретически может быть так называемый цитопротекторный механизм. Прямые проявления цитопротекции довольно легко фиксируются на моделях с прямым повреждением клеток экзогенным фактором, к числу наиболее изученных токсикантов подобного рода относят тетрахлорметан (CCl_4) [12].

Целью исследования явилась оценка гепатопротекторных свойств, как частного проявления цитопротекторного эффекта, РНК-препарата RN-13 на модели острого тетрахлорметанового гепатита у крыс.

Материал и методы. Объектом исследования явился РНК-содержащий препарат RN-13 (Dyckerhoff Pharma

GmbH & Co. KG, Cologne, Germany), который помимо РНК дрожжей, содержит РНК крупного рогатого скота из следующих органов: сосудистая стенка, кора головного мозга, сердце, гипофиз, гипоталамус, печень, селезенка, кора надпочечников, почки, яичники, плацента, семенники, таламус. Одна ампула препарата RN-13 объемом 5 мл содержит 6,3 мг натриевой соли рибонуклеиновой кислоты телёнка и дрожжей.

Эксперименты по изучению гепатопротекторного действия РНК-препарата RN-13 проведены на 42 аутбредных крысах-самках массой 200-240 г. Крысы получены из вивария Национального центра биотехнологии. Животные находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде и пище (*ad libitum*). Контрольные и опытные животные находились в аналогичных условиях и имели одинаковую исходную среднюю массу.

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами по обращению с животными, на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [9]. Протокол исследования проекта «Оценка безопасности и эффективности РНК-содержащих биологически активных субстанций с гепатопротекторным потенциалом» одобрен 18 июня 2015 года Локальной этической комиссией РГП «Национальный центр биотехнологии».

В первой серии экспериментов изучали параметры выживаемости на 24 аутбредных крысах-самках. Для изучения параметров выживаемости модель острого токсического гепатита воспроизводили путем одно-

кратного внутрибрюшинного введения 50% масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,4 мл/100 г массы тела животного [6]. Животные были разделены на 2 исследуемые группы: I группа (опытная) - животные с гепатитом, получавшие в качестве лечения РНК-препарат RN-13, II группа (контрольная) - животные с гепатитом, получающие в качестве лечения плацебо – стерильный физиологический раствор. Крысам опытной группы в течение 5 суток до и 5 суток после инъекции тетрахлорметана внутрибрюшинно вводили RN-13 в дозе 0,2 мл на крысу. Контрольным животным вводили эквивалентное количество стерильного физиологического раствора по аналогичной схеме. Наблюдение за выживаемостью осуществляли в течение 2 недель.

Во второй серии экспериментов изучали морфологические и биохимические признаки гепатопротекторного действия РНК-препарата RN-13. Эксперименты проведены на 18 аутбредных крысах-самках массой 200-240 г.

Для оценки морфологических и биохимических показателей гепатопротекторного действия РНК-препарата RN-13 модель острого токсического гепатита воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения 50% масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,25 мл/100 г массы тела животного. Животные были разделены на 3 исследуемые группы:

I группа – животные, получающие в качестве лечения РНК-препарат RN-13. Крысам данной опытной группы в течение 5 суток до и 5 суток после инъекции тетрахлорметана внутрибрюшинно вводили RN-13 в дозе 0,2 мл на крысу.

II группа – контрольные животные, получали в качестве лечения плацебо – стерильный физиологический раствор. Контрольным животным вводили эквивалентное количество стерильного физиологического раствора по аналогичной схеме.

III группа – интактные крысы, которым не вводили тетрахлорметан и они не получали последующее лечение.

На следующие сутки после последней инъекции RN-13 крыс умерщвляли под эфирным наркозом. Осуществляли забор ткани печени для проведения гистологического исследования. В сыворотке крови определяли активность аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и концентрации билирубина, общего белка и глюкозы.

Дополнительно проведено исследование оксидативного статуса в плазме крови крыс на приборе FRAS 4 (Evolvo s.r.l., Italy) с использованием набора d-ROMs Test (Evolvo s.r.l., Italy), который позволяет оценить количество активных форм кислорода (АФК). Общую антиоксидантную активность сыворотки крови изучали

с помощью коммерческого набора Antioxidant Assay Kit (Sigma), в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6,0». Распределения описывали средним и стандартной ошибкой среднего. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Mann-Whitney U-test [2].

Результаты и их обсуждение. Тетрахлорметан является наиболее известным гепатотоксином, применяемым для моделирования заболеваний печени [1]. Он подвергается микросомальному окислению при участии цитохрома P-450 с образованием электрофильных алкилирующих интермедиатов и свободных радикалов, способных индуцировать перекисное окисление липидов и модифицировать биомолекулы в результате ковалентного связывания с ними. Это сопровождается развитием тяжелого поражения печени с проявлениями синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления, жировой дистрофии и печеночно-клеточной недостаточности [10].

При внутрибрюшинном введении тетрахлорметана в дозе 0,4 мл/100 г массы тела животного в группе контроля через сутки после введения тетрахлорметана наблюдали гибель 67% животных, выживаемость составила 33%. В опытной группе, получавшей внутрибрюшинно РНК-препарат RN-13, через сутки после введения тетрахлорметана наблюдали гибель 33% животных, выживаемость составила 67%. За весь последующий период наблюдения за лабораторными животными, который составил 2 недели, гибели животных ни в контрольной, ни в опытной группах не наблюдали (рис. 1).

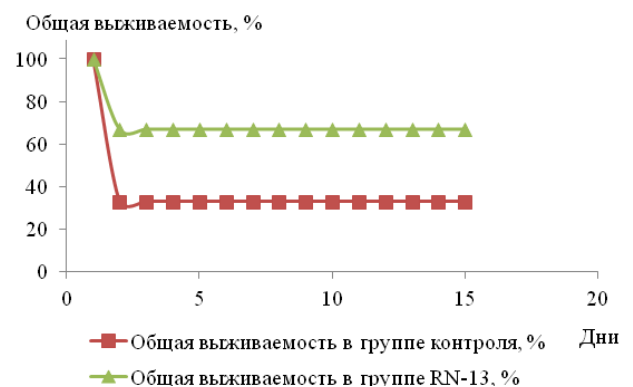


Рис. 1. Показатели выживаемости животных в контрольной и опытной группах при остром тетрахлорметановом гепатите

Таким образом, выживаемость в группе контроля составила 33%, тогда как выживаемость в группе, получавшей РНК-препарат RN-13, составила 67%.

Во второй серии экспериментов с целью оценки гепатопротекторного действия РНК-препарата RN-13 в

Таблица 1. Влияние РНК-препарата RN-13 на биохимические параметры сыворотки крови у крыс с острым тетрахлорметановым гепатитом

Исследуемый параметр	Интактные животные, n=6	Животные с тетрахлорметановым гепатитом, без лечения, n=6	Животные с тетрахлорметановым гепатитом, получавшие RN-13, n=6
АЛТ, мкмоль/с*л	0,193±0,044	0,393±0,045*	0,185±0,041 ⁺
АСТ, мкмоль/с*л	0,234±0,009	0,256±0,024	0,185±0,027
Билирубин, мкмоль/л	0,405±0,036	0,671±0,045*	0,697±0,080
Общий белок, г/л	57,4±2,5	59,1±1,4	57,1±0,9
Глюкоза, ммоль/л	7,65±0,14	7,37±0,17	7,30±0,23

примечания: * – уровень значимости $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными;

+ – $p < 0,05$ по сравнению со значениями у животных в контроле; n – количество животных в группе

отношении биохимических и морфологических параметров внутрибрюшинно вводили тетрахлорметан в дозе 0,25 мл/100 г массы тела животных.

Результаты влияния РНК-препарата RN-13 на биохимические параметры сыворотки крови у крыс с острым тетрахлорметановым гепатитом представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что введение тетрахлорметана животным контрольной группы увеличивает активность аланинаминотрансферазы в два раза, на 65% повышен уровень билирубина. Лечение животных с тетрахлорметановым гепатитом РНК-препаратом RN-13 ограничивает рост аланинаминотрансферазы, что свидетельствует о способности RN-13 ограничивать синдром цитолиза. Достоверного изменения таких показателей как содержание билирубина, общего белка и глюкозы не наблюдалось.

В результате проведения гистологического исследования ткани печени в интактной группе животных выявлено, что структура не нарушена (рис. 2). Портальные тракты небольшие, наблюдается незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Балочное строение гепатоцитов сохранено. Гексагональные дольки на гистологических препаратах, дающих двухмерное изображение ткани, преимущественно, имеют вид шестиугольника, центром которого является центральная вена. По углам печеночных долек расположены портальные тракты. При микроскопическом исследовании в портальных трактах наблюдаются разветвления воротной вены, печеночной артерии, желчного протока, лимфатических сосудов и нервов. Печеночные дольки отделены друг от друга прослойками соединительной ткани. При морфологическом исследовании междольковая соединительная ткань развита слабо, дольки не имеют четких границ. Паренхима долек представлена радиально расположенными вокруг центральной вены печеночными балками. Радиальное строение гепатоцитов не нарушено, умеренное полнокровие центральных вен и сосудов портальных трактов.

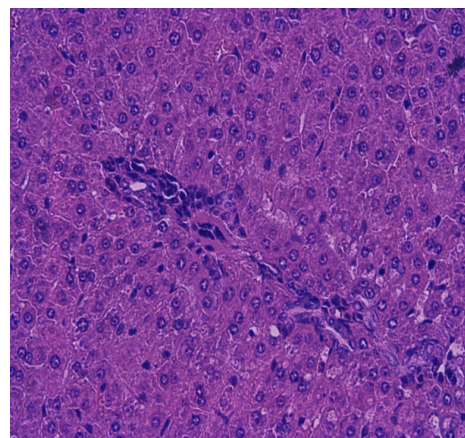


Рис. 2. Ткань печени интактных животных. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ раз. Структура не нарушена. Балочное строение гепатоцитов сохранено, умеренное полнокровие центральных вен и сосудов портальных трактов

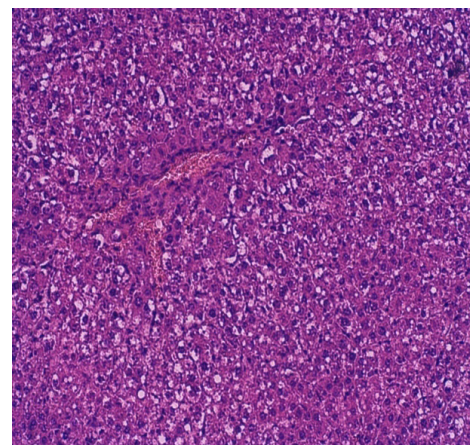


Рис. 3. Ткань печени животных с тетрахлорметановым гепатитом. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ раз. Структура нарушена. Резкое полнокровие сосудов портальных трактов, центрлобулярно и перипортально гепатоциты с признаками гидропической дистрофии, а также мелко- и среднекапельной жировой дистрофией

В контрольной группе животных, у которых вызвали острый тетрахлорметановый гепатит, структура ткани печени нарушена (рис. 3). Портальные тракты фиброзированы, наблюдается резкое полнокровие сосудов портальных трактов, выраженная пролиферация желчных протоков (до 2-4 в одном портальном тракте). В портальных трактах умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных лейкоцитов. В печеночной дольке наблюдается резкое полнокровие центральной вены, умеренное полнокровие синусоидов. Центролобулярно и перипортально, диффузно - гепатоциты с признаками белковой гидропической дистрофии, а также мелко- и среднекапельной жировой дистрофии.

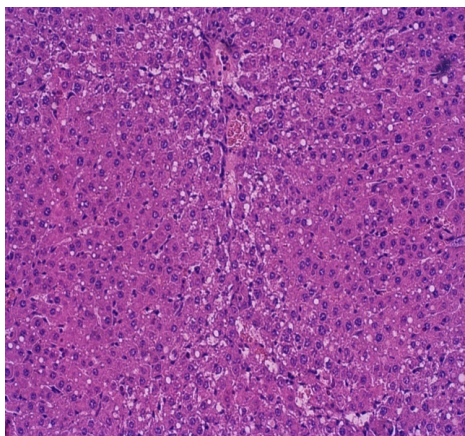


Рис. 4. Ткань печени животных с тетрахлорметановым гепатитом, получавших лечение РНК-содержащей субстанцией RN-13

Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ раз. Структура частично нарушена. Радиарное строение сохранено, умеренное полнокровие центральных вен и синусоидов. Диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, преимущественно перипортально

У экспериментальных животных с острым тетрахлорметановым гепатитом, получавших в качестве лечения РНК-препарат RN-13, структура ткани печени лишь частично нарушена (рис. 4). В портальных трактах отмечается умеренное полнокровие сосудов, пролиферация желчных протоков, незначительная лимфогистиоцитар-

ная инфильтрация. В печеночных дольках радиарное строение гепатоцитов сохранено, отмечается умеренное полнокровие центральных вен и синусоидов. Гепатоциты, преимущественно перипортально в состоянии диффузной средне- и мелкокапельной жировой дистрофии. Центролобулярные гепатоциты относительно сохранены.

Таким образом, при сравнительной характеристике исследуемых групп отмечается, что морфологические и биохимические показатели в группе, получавшей лечение РНК-препаратом RN-13 близки по аналогичным параметрам у интактных животных, что свидетельствует о наличии у РНК-содержащего препарата RN-13 гепатопротекторного действия.

В патогенезе острого токсического поражения печени большое значение отводится окислительному стрессу [3,5]. При оксидативном стрессе, в первую очередь, наблюдается сдвиг про-антиоксидантного равновесия в сторону усиления прооксидантной составляющей, снижение резервов мобилизации антиоксидантной защиты, что сопряжено с нарушением энергообеспечения клетки, детоксикационных механизмов, активацией апоптоза, провоспалительных цитокинов [4].

Поскольку окислительный стресс имеет большое значение в патогенезе острого токсического поражения печени, нами была предпринята попытка оценить антиоксидантные эффекты РНК-препарата RN-13 в условиях модели тетрахлорметанового гепатита. Результаты исследования антиоксидантных эффектов RN-13 приведены в таблице 2.

Проведено исследование антиоксидантной активности РНК-препарата RN-13 в условиях модели острого тетрахлорметанового гепатита, который протекает с генерацией свободных форм кислорода.

D-ROMs тест отражает концентрацию АФК в сыворотке крови. Установлено, что на фоне тетрахлорметанового гепатита концентрация АФК возрастает в обеих исследуемых группах. RN-13 не способствует снижению АФК в сыворотке крови. Общая антиоксидантная ак-

Таблица 2. Антиоксидантные эффекты РНК-препарата RN-13 в условиях модели острого тетрахлорметанового гепатита у крыс

Исследуемый параметр	Интактные животные, n=6	Животные с тетрахлорметановым гепатитом, без лечения, n=6	Животные с тетрахлорметановым гепатитом, получавшие RN-13, n=6
D-ROMs test, CARR U (1 CARR U = 0.08mg/100ml H ₂ O ₂)	285,6 ± 10,4	356,0 ± 31,6*	364,8 ± 27,0*
Общая антиоксидантная активность сыворотки крови, усл.ед.	0,21 ± 0,01	0,14 ± 0,04*	0,14 ± 0,04*

примечание – * – уровень значимости $p < 0,05$ по сравнению со значениями у интактных животных

тивность сыворотки крови уменьшается на фоне гепатита. RN-13 не оказывает влияния на антиоксидантную активность сыворотки крови. Таким образом, механизм гепатопротекторного действия РНК-содержащего препарата RN-13 не связан с наличием антиоксидантного действия у RN-13. Можно сделать предположение, что реализация гепатопротекторного потенциала RN-13 может осуществляться за счет других механизмов, что требует дальнейшего исследования.

Заключение. Таким образом, основной фармакодинамический эффект РНК-препарата RN-13 заключается в его способности повышать выживаемость животных при остром тетрахлолорметановом гепатите.

Гепатозащитные свойства RN-13 подтверждены биохимическими и морфологическими данными. RN-13 способствует снижению активности аланинаминотрансферазы, что свидетельствует о его способности ограничивать синдром цитолиза. Морфологические исследования подтверждают способность RN-13 препятствовать разрушению ткани печени и полнокровию сосудов, сохранять радиарное строение печеночных долек, ограничивать развитие гидропической и жировой дистрофии.

Совокупность таких фармакодинамических эффектов характеризует РНК-препарат RN-13 как цитопротектор, а уточнение механизма данного эффекта диктует необходимость продолжения исследований на моделях повреждения клеток другого типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венгеровский А.И., Маркова И.В. Доклиническое изучение гепатозащитных средств. Вестник Фармакологического Комитета 1999; 2: 9-12.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Наука; 1963. 151.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2002; 4: 21-25.
4. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2005; 4: 5-9.
5. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.: ил.
7. Bernardo B.C., Ooi J.Y., Lin R.C., McMullen J.R. miRNA therapeutics: a new class of drugs with potential therapeutic applications in the heart. Future Medicinal Chemistry 2015; 7(13): 1771-1792.
8. Dogini D.B., Pascoal V.D., Avansini S.H., Vieira A.S.,

Pereira T.C., Lopes-Cendes I. The new world of RNAs. Genet Mol Biol. 2014; 37(Suppl.1.): 285-293.

9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.

10. Jaeschke H., Gores G.J., Cederbaum A.I., Hinson J.A., Pessayre D., Lemasters J.J. Mechanisms of hepatotoxicity. J Toxicol Sci. 2002; 65(2):166-176.

11. Rainsford K.D. Mode of action, uses and side effects of anti-inflammatory drugs. In: Rainsford, K.D. ed. Advances in anti-rheumatic therapy. Boca Raton, CRC Press, 1996.

12. Recknagel R.O., Glende E.A., Dolak J.A., Waller R.L. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. Pharmacol Ther. 1989; 43(1): 139-154.

13. Schroeder A., Dorn M., Schuehlein K-H. von Sulecki W. Die Behandlung Degenerativer Gelenkerkrankungen [Article in German]. Therapiewoche 1989; 39: 2310-2315.

14. Shu Y., Pi F., Sharma A., Rajabi M., Haque F., Shu D., Leggas M., Evers B.M., Guo P. Stable RNA nanoparticles as potential new generation drugs for cancer therapy. Advanced drug delivery reviews 2014; 66: 74-89.

15. Stommel G., Schuehlein S., Schuehlein K.H., Rainsford K.D. Therapeutic Effects of Ribonucleinate (Ribonucleotides) in Immuno-Inflammatory and Arthritic Diseases. Prog Drug Res. 2015; 70: 35-89.

SUMMARY

STUDY OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF RNA-CONTAINING DRUG "RN-13" ON THE MODEL OF ACUTE TETRAHLLORMETHANE INDUCED HEPATITIS IN RATS

Shulgau Z., Sergazy Sh., Krivoruchko T., Sagindykova B., Gulyayev A.

Republican State Enterprise "National Center for Biotechnology", Astana, Kazakhstan

The aim of the study was to assess the hepatoprotective properties of the RNA-containing drug RN-13 on the model of acute CLL₄ induced hepatitis in rats.

To evaluate hepatoprotective properties of the RNA-containing drug RN-13 42 female rats were used. RN-13 increases the survival rate of animals with acute tetrachloromethane hepatitis. The hepatoprotective properties of RN-13 were confirmed by biochemical and morphological data. RN-13 helps to reduce the activity of alanine aminotransferase, which indicates its ability to limit cytolysis syndrome. Morphological studies confirm the ability of RN-13 to prevent destruction of liver tissue, preserve the radial structure of the hepatic lobes, and limit the development of hydroptic and fatty degeneration.

Keywords: Tetrachloromethane, hepatitis, RN-13, RNA-containing drugs.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ РНК-ПРЕПАРАТА RN-13 НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шульгау З.Т., Сергазы Ш.Д., Криворучко Т.Н., Сагиндыкова Б.А., Гуляев А.Е.

Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии», Астана, Казахстан

Целью исследования явилась оценка гепатопротекторных свойств РНК-препарата RN-13 на модели острого тетрахлорметанового гепатита у крыс.

В эксперименте на 42 крысах оценили гепатопротекторные свойства РНК-препарата RN-13. RN-13 повышает выживаемость животных при остром тетрахлорметановом гепатите. Гепатозащитные свойства RN-13 подтверждены биохимическими и морфологическими данными. RN-13 способствует снижению активности аланинаминотрансферазы, что свидетельствует о его способности ограничивать синдром цитолиза. Морфологические исследования подтверждают способность RN-13 препятствовать разрушению ткани печени и полнокровию сосудов, сохранять радиарное строение печеночных долек, ограничивать развитие гидропической и жировой дистрофии.

რეზიუმე

რნმ-პრეპარატის RN-13 ჰეპატოპროტექტორული თვისებების შეფასება მწვავე ტეტრაქლორმეთანური ჰეპატიტის მოდელზე ექსპერიმენტში

ზ. შულგაუ, შ. სერგაზი, ტ. კრივორუჩკო, ბ. საგინდიკოვა, ა. გულიაევი

რესპუბლიკური სახელმწიფო საწარმოო “ბიოტექნოლოგიის ეროვნული ცენტრი”, ასტანა, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რნმ-პრეპარატის RN-13 ჰეპატოპროტექტორული თვისებების შეფასება მწვავე ტეტრაქლორმეთანური ჰეპატიტის მოდელზე ვირთაგებში (n=42). კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ RN-13 პრეპარატი აძლიერებს ტეტრაქლორმეთანური ჰეპატიტით დაავადებული ცხოველების სიცოცხლისუნარიანობას. RN-13 ჰეპატოპროტექტორული თვისებები დადასტურებულია ბიოქიმიური და მორფოლოგიური მონაცემებით. RN-13 უზრუნველყოფს ალანინამინოტრანსფერაზას აქტივობის დაქვეითებას, რაც მიუთითებს აღნიშნული პრეპარატის უნარზე შეზღუდოს ციტოლიზის სინდრომი. მორფოლოგიურმა კვლევამ დაადასტურა RN-13-ს უნარი დააბრკოლოს ღვიძლის ქსოვილის და სისხლძარღვების სისხლსაგებობის დარღვევა, შეუნარჩუნოს ღვიძლის წილებს რადიალური შენება და შეზღუდოს ჰიდროპიული და ცხიმოვანი დისტროფიის განვითარება.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНЫХ СЫРЬЕВЫХ РЕСУРСОВ АБРИКОСОВОЙ КАМЕДИ (GUMMI ARMENIACAЕ), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ

Чичоян Н.Б.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра фармакогнозии, Армения

Во флоре Армении сырьевые ресурсы камедей по сей день остаются почти неиспользованными ввиду отсутствия ресурсоведческих, товароведческих и фитохимических исследований и соответствующих стандартов и нормативов.

Между тем, в технологии лекарств, а также и в биотехнологии пищевых продуктов в качестве полимерных носителей и структурных формирующих веществ широко применяются продукты природного происхождения, которые не только улучшают технологические свойства сырья, но и повышают их биологическую ценность. Включение указанных веществ в состав

лекарственных препаратов и пищевых продуктов не только снижает риск возникновения ряда заболеваний, но и обеспечивает нормальную функциональную активность микрофлоры кишечника [2]. Имеющие широкое распространение углеводные продукты, применяющиеся в качестве полимерных носителей и структурных формирующих веществ (декстран, целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза) являются веществами синтетического происхождения и не лишены фармакологических и технологических побочных воздействий [1]. Именно по этой причине в производстве лекарств и в некоторых областях промышленности предпочтение часто от-

дается полисахаридам растительного происхождения (слизь, инулин, пектиновые вещества, камедь), которые в течение последних пяти лет рассматриваются в качестве биологически активных веществ [4].

Из фитополисахаридных сырьевых источников наибольшее внимание привлекают камеди. Камеди известны еще со времен Теофраста (372-287 гг д.н.э.) и Дискорида (I век н.э.). Этот продукт, называемый на арабском языке самг, самх, а на армянском средневековом языке – камед, кроч, многократно упоминается древними арабскими и армянскими классиками медицины – Авиценной в работе «Канон Врачебной Науки» (X век) и А. Амасиаци в работе «Ангитац анпэт» (XV век) как средство для лечения ряда заболеваний [5]. В международной научной периодике часто обращают внимание на ряд растений тропического происхождения с целью изучения химических, структурно-механических и реологических свойств камедей разновидностей акации (*Acacia gum* - *Acaciasenegal* L., *Acacia seyal* L.), гуара (*Guar gum*-*Cyamopsis tetragonoloba* L.), прозописа (*Prosopis gum*-*Prosopis* spp), акцентируя на их применении в качестве эмульгаторов и связующих веществ в различных областях производства [12,14,15,17,18]. В настоящее время имеющиеся сырьевые ресурсы камедей ограничены, в силу чего изыскание новых сырьевых источников становится актуальным.

С прикладной точки зрения наиболее известной является камед аравийской или сенегальской акации. Являясь биологически нейтральным полимером, камед аравийской акации широко применяется в медицине и некоторых областях производства в качестве наилучшего заменителя желатина и целлюлозы, благодаря своей биологической активности и способности образовывать комплексы и всасываться [13,15].

Во флоре Армении камеди продуцируются некоторыми деревьями семейства розоцветных (*Rosaceae*), бобовых (*Fabaceae*) и лоховых (*Eleagnaceae*), сырьевые ресурсы которых по сей день остаются почти неиспользованными ввиду отсутствия ресурсоведческих, товароведческих и фитохимических исследований, а также и соответствующих стандартов и нормативов.

Среди древесных камедоносов флоры Армении (абрикос, персик, слива, миндаль, а из других семейств лох и трагакант) особый интерес представляют абрикосовые деревья, которые являются одной из значимых плодовых культур Республики Армения и занимают значительные площади в Араратской долине, Котайке, Арагацотне, предгорном поясе Вайка. Будучи природным сырьем, камеди абрикосовых деревьев вполне могли бы заменить не только синтетические аналоги, но и импортируемое природное сырье в целях фармацевтического производства и перспектив применения сырья природного происхождения.

Камедь абрикосового дерева (*gummi armeniacaе*) официальна, единственной документацией, характеризующей этот продукт, считается древняя и исключенная из применения документация X ГФ 60-ых годов [3], которая является единственной. Однако документация не предоставляет возможности объективно оценить качество камеди, так как не дает ее комплексного фармакогностического анализа (характеристика подлинности, числовые показатели, методы стандартизации, качественно-количественный анализ) и не определяет область ее применения. Согласно инструкциям ВОЗ, требованиям Европейской Фармакопеи для любого лекарственного растительного сырья и растительного продукта такие современные критерии оценки качества, как Европейские директивы (E414 ACACIA GUM-EU Specification) полностью приемлемы для камеди аравийской акации (*Acacia seyal*, *Acacia senegal*), хорошо известного гумиарабика [10,11,16].

Вышеизложенное и имеющиеся возможные сырьевые ресурсы в Армении диктуют необходимость рационального использования камедей абрикосовых деревьев, комплексной оценки отечественных сырьевых ресурсов, разработки новых методов стандартизации и создания проекта современного соответствующего нормативного документа, с учетом требований «Стратегии национальной безопасности РА» (указ президента РА, УП 37 Н от 17 февраля 2007), в котором подчеркивается значимость повышения эффективности использования природных, в особенности, лесных ресурсов.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась фармакогностическая комплексная оценка биологической активности, ресурсоведческих, товароведческих, фитохимических свойств камеди абрикосового дерева и разработка концепции рационального применения природных сырьевых ресурсов.

Для осуществления цели исследования поставлены следующие задачи:

- комплексная оценка имеющегося состояния исследования и стандартизации камедей, в частности камеди абрикосового дерева с последующим анализом современного уровня проведенных научных исследований в этой области;
- ресурсоведческое исследование камеди абрикосового дерева в пределах республики для оценки потенциала сырьевых ресурсов. Определение влияния природно-климатических факторов на сырьевой потенциал культивируемых в различных регионах республики абрикосовых деревьев;
- комплексный товароведческий анализ камеди абрикосового дерева, характеристика подлинности и числовых показателей качества;
- фитохимическое исследование камеди абрикосового дерева. Исследование химического состава и определение структуры. Разработка методов стандартизации

и проекта нормативного документа, характеризующего камедь абрикосового дерева;

- установление структурно-механического свойства абрикосовой камеди и реологических показателей;
- оценка экологической безопасности сырья, заготовленного в различных природно-климатических условиях республики;
- определение биологической (антиоксидантная, противомикробная и сорбционная) активности абрикосовой камеди и возможности ее применения в медико-фармацевтической деятельности и других областях промышленности.

Материал и методы. Объектами исследования служили камеди, которые заготавливались из абрикосовых деревьев (*Armenian Vulgaris Lam*), культивируемых в различных районах Армении (Армавирский район - Тандзут, Вайоц дзор – Чива, Котайкский район Зовуни, Арзни, Арагацотн-Аштарак, Араратский район - Арташат) за период 2004-2012 гг. ежегодно весной во время сокодвижения (Рис. 1).

Для исследования собирались природные экссудаты камедей без искусственных надрезов для камедетечения во избежание возможной гибели деревьев. Сразу же после сбора камедей проводилась их первичная обработка: очистка от органических и минеральных примесей, промывка и сушка.



Рис. 1. Естественные натёки абрикосовой камеди (*gummi armeniacae*)

В процессе проведения ряда исследований (морфо-анатомические, структурно-механические) образцами для сравнения служили представители камедей арабиновой группы – чужеродный гумиарабик, *gummi Arabicae* (*Acacia* NF, *Medisca pharma.inc.42791*), камеди миндального (*gummi Amygdali*), сливового (*gummi Pruni*), персикового (*gummi Persicae*) деревьев флоры Армении, и басориновой группы – лоховые (*gummi Elaeagni*) и трагакантовые камеди (*gummi Tragacanthae*).

Все образцы сырья содержались в сухом проветриваемом помещении, в бумажных мешках.

В исследовании применялись ресурсоведческие, товароведческие, физико-химические, фитохимические и биологические методы [5-9].

Результаты и их обсуждение. Впервые проведено комплексное исследование (ресурсоведческое, товароведческое, фитохимическое и исследование биологической активности (антиоксидантное, противомикробное, сорбционное) камеди абрикосового дерева в целях создания проекта нормативного документа, характеризующего абрикосовую камедь, а также оценки возможностей ее применения в качестве лучшего заменителя импортируемой аравийской камеди и синтетических углеводных продуктов в медико-фармацевтическом производстве, ровно как и в других областях промышленности.

Разработаны научно-методологические принципы комплексного исследования сырьевых ресурсов камеди абрикосового дерева. Оценены сырьевые запасы камеди абрикосового дерева, выявлены районы ее заготовки в промышленных объемах, определены объемы средне-сырьевой продуктивности, эксплуатационных запасов и возможной ежегодной заготовки.

Установлены микроскопические морфо-анатомические диагностические признаки абрикосовой камеди, ее эквивалента – арабиновых камедей, а также и басориновых камедей и числовые показатели качества абрикосовой камеди. Определены реологические показатели, характеризующие структурно-механические свойства водных растворов камедей, культивируемых с абрикосовых деревьев в различных природно-климатических условиях республики. Выявлены существующие взаимосвязи между природно-климатическими показателями, химическим составом и структурно-механическими свойствами камедей. Оценена экологическая безопасность абрикосовой камеди, определен минеральный состав (макро- и микроэлементов) камедей, культивируемых в различных природно-климатических условиях республики.

Разработан рациональный метод выделения полярной фракции камеди, который с успехом может быть использован также и для всех остальных камедей (арабиновой и басориновой), для выделения и идентификации их полярных фракций. С помощью классических методов тонкослойной хроматографии и гравиметрии выявлен качественно-количественный состав нейтральных и кислотных моносахаров абрикосовой камеди в гидролизатах исследуемых образцов.

Современным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлен химический состав абрикосовой камеди. В полярной фракции идентифицированы глюкоза, галактоза, арабиноза, ксилоза, рамноза нейтральные моносахара и кислотный сахар

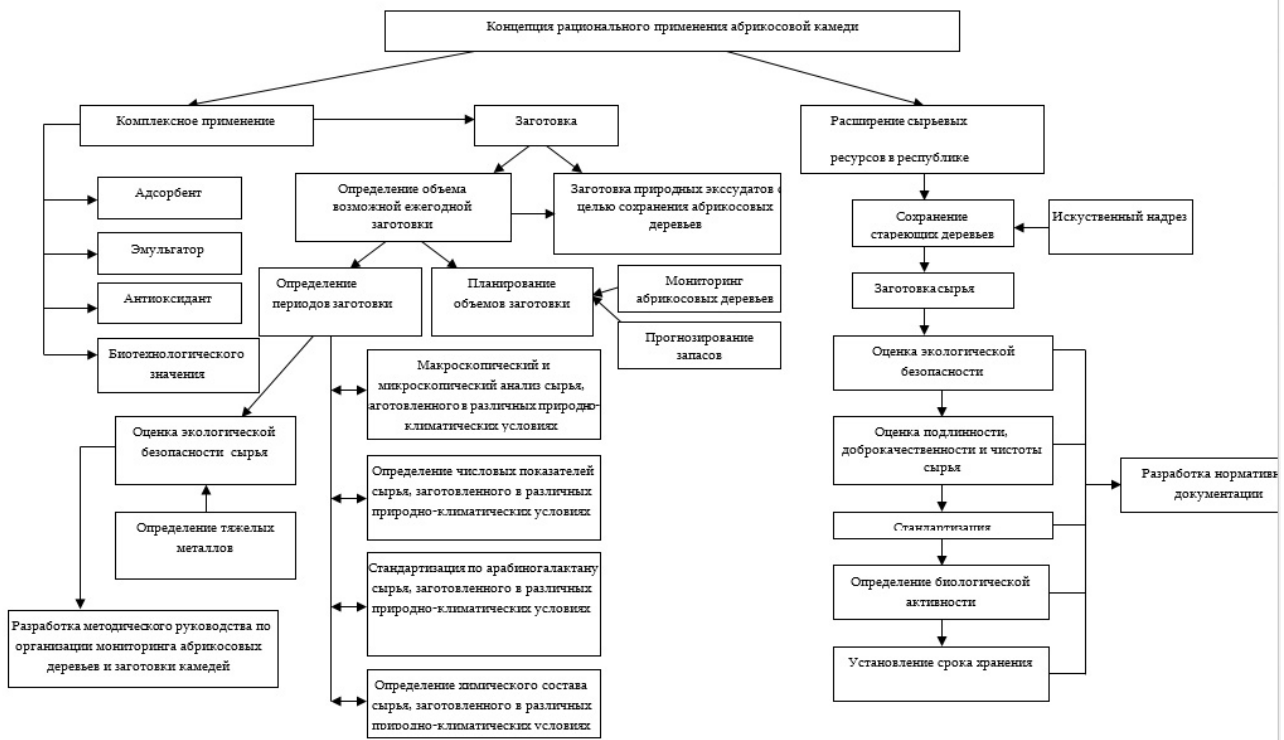


Рис. 2. Концепция рационального применения абрикосовой камеди (*gummi armeniacaе*)

- глюкуроновая кислота. Тем же самым методом стандартизирована нативная камедь по арабиногалактану. В составе абрикосовой камеди выявлены низкомолекулярные соединения: катехол, гидрохинон, пирогаллол. ¹H и ¹³C ЯМР методом выявлена основная структура полисахаридной фракции абрикосовой камеди.

Разработан проект нормативного документа «Gum Armenia».

Впервые исследована биологическая активность абрикосовой камеди, установлена тождественная активность супероксиддисмутазы (СОД) абрикосовой камеди, оценены уровни сорбционной способности абрикосовой камеди, выделенной из нее полисахаридной фракции и ее эквивалента - камедей арабиновой группы (аравийская камедь, камедь миндаля). Исследована противомикробная активность водных растворов абрикосовой камеди по отношению к грамположительным и грамотрицательным микробным штаммам. Рассмотрены возможности применения камеди в биотехнологии в целях увеличения биомассы дрожжевых грибов.

На основе результатов исследований разработана концепция (рис. 2) рационального применения абрикосовой камеди, которая предусматривает два основных направления:

- комплексное применение абрикосовой камеди в медицине, а также в различных областях производства;
- расширение отечественной сырьевой базы.

Таким образом, в результате проведенных исследований на основе современных методологических подходов разработана концепция рационального применения абрикосовой камеди (*gummi armeniacaе*) в Республике Армения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования. Химия растительного сырья 2003; 1: 27-37.
2. Мукатова М.Д., Бисенова А.Р., Курганова М. Изучение коллоидных свойств растворов полисахаридов высших водных растений Волго-Каспийского бассейна // Вестник АГТУ, серия Рыбное хозяйство № 1. Астрахань, изд-во АГТУ: 2011; 127-132.
3. Муравьева Д.А. Камеди и камеденосные. В кн.: «Фармакогнозия». М.: «Медицина»; 1991: 83-84.
4. Ожимкова Е.В., Сидоров А.И., Ущаповский И.В. Получение и ферментативный гидролиз полисахаридов льна Материалы XIII Международной Пушкинской школы-конференции молодых ученых «Биология - наука XXI века». Пушкино, 28 сентября – 2 октября 2009. Пушкино: 2009; 175.
5. Chichoyan N. Natural raw material resources of apricot gums of republic Armenia and perspectives of their use. Actual problems of Botany in Armenia. Materials of international conference. Inst. of Botany NAS RA 2008;307-310.
6. Chichoyan N.B. Gummi armeniacaе collected from apricot trees in Armenia- perspective source of arabinogalactan // Georgian Medical News. Тбилиси- New York 2011; 3(192):92-95.

7. Chichoyan N.B. Investigation and record of the apricot trees' gums raw resources of flora of the Republic of Armenia // Georgian Medical News. Тбилиси- New York 2011; 11(200): 117-121.
8. Chichoyan N.B. Definition of the wetting contact angles of apricot gums (gummi armeniacaе) water solutions collected from the different regions of Armenia // Biological Journal of Armenia Yerevan 2015; LXVII, 1: 91-94.
9. Chichoyan N.B. Dumanyan K.H., Sukiasyan L.M. The study of chemical structure of the armenian flora's apricot gum // International scientific journal. Journal of medical and biological sciences ICBMB Paris 2015; 1: 80-83.
10. European Pharmacopoeia -7th ed. -Strasburg: European Department for the Quality of Medicines 2008; 27-28.
11. EU Specification- Directive 98/86/EC E414 ACACIA GUM.
12. Kawahigashi M., Sumida H., and Yamamoto K. Size and shape of soil humic acids estimated by viscosity and molecular weight. J. Coll. Interf. Sci. 2005;284:463-469.
13. McNamee B.F., O'Roidann E.D. «Emulsification and Microcapsulation Properties of gum arabic». J. Agric. Food Chem. 2007; 46.
14. Mona Elmanan, Saphwan Al-Assaf, Peter. A. Williams. Studies on Acacia exudate gums: Part VI. Interfacial rheology of Acacia senegal and Acacia seyal Food Hydrocolloids 2008; 22(4): 682-689.
15. Sabah El-Kheir M.K., Yagoub A.A.E.G. and Baker Abu A. Emulsion-stabilizing effect of gum from Acacia Senegal (L) Willd. the role of quality and grade of gum, oil type, temperature, stirring time and concentration. Pak. J. Nutr. 2008;7: 395-399.
16. World Health Organization. Quality control methods for herbal materials. 2011; 11-21.
17. Xiaobei Li, Yapeng Fang, Hongbin Zhang, Katsuyoshi Nishinari, Saphwan Al-Assaf, Glyn O. Phillips. Rheological properties of gum arabic solution: From Newtonianism to thixotropy. Food Hydrocolloids 2011; 25(3): 293-298.
18. Yolanda L. López-Franco, Raúl E. Córdova-Moreno, Francisco M. Goycoolea, Miguel A. Valdez, Josue Juárez-Onofre, Jaime Lizardi-Mendoza. Classification and physicochemical characterization of mesquite gum *Prosopis* spp. Food Hydrocolloids 2012; 26 (1): 159-166.

SUMMARY

RATIONAL USE APRICOT GUM (GUMMI ARMENIACAЕ) IN REPUBLIC OF ARMENIA

Chichoyan N.

Yerevan state medical university after M. Heratsi, Department of Pharmacognosy, Armenia

Till nowadays the sources of gums of Armenian flora are remaining unutilized because of absence of resoursological and phytochemical research as well as standards corresponding.

Amongst the camed-bearing trees of the flora of Armenia (apricot, peach, plum, almond) and the other families representatives (eleagnus, tragakant) the apricot trees (*Armeniaca vulgaris* Lam.) became an object of our great interests, considering its being as the most important cultivating fruit-bearing trees in Armenia and the fact, that they cover significant areas in the Ararat valley, Kotayk, Aragatsotn and the footings of the Vayk region.

The goal of our investigation was the pharmacognostic (resoursological, commodity and analytical, phytochemical) complex evaluation encountering and the apricot tree camed's (gummi armeniacaе) biological activity evaluation, as well as the natural resourses rational concepts elaboration.

On the base of the investigation results got a concept of rational use of the apricot gums was developed, which assumes the local sources enlargement, as well as its wide application in medicine and in different aspects of industry.

Keywords: apricot gum, pharmacognostic complex evaluation, concept of rational use.

РЕЗЮМЕ

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНЫХ СЫРЬЕВЫХ РЕСУРСОВ АБРИКОСОВОЙ КАМЕДИ (GUMMI ARMENIACAЕ), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ

Чичоян Н.Б.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра фармакогнозии, Армения

Во флоре Армении сырьевые ресурсы камедей по сей день остаются почти неиспользованными ввиду отсутствия ресурсоведческих, товароведческих и фитохимических исследований, а также соответствующих стандартов и нормативов.

Среди древесных камедоносов флоры Армении (абрикос, персик, слива, миндаль, а из других семейств - лох и трагакант) представляют интерес абрикосовые (*Armeniaca vulgaris* Lam.) деревья, которые являются одной из важнейших плодовых культур РА и занимают значительные площади в Араратской долине, Котайке, Арагацотне, предгорном поясе Вайка.

Целью исследования являлась фармакогностическая (ресурсоведческая, товароведческая, фитохимическая) комплексная оценка и оценка биологической активности камеди (gummi armeniacaе) абрикосового дерева и разработка концепции рационального применения природных сырьевых ресурсов.

На основе результатов исследований разработана концепция рационального применения абрикосовой камеди, которая предусматривает расширение отечественной сырьевой базы, а также комплексное применение абрикосовой камеди в медицине и в различных областях производства.

რეზიუმე

სომხეთის ფლორის ჭერმის გუმფისის ბუნებრივი ნედლეულის რესურსის გამოყენების კონცეფციის შემუშავება

ბ. ჩიჩოიანი

მ. ჰერაცის სახ. ერენის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამხეთი

სომხეთის ფლორის გუმფისის ნედლეული სათანადო ფიტოქიმიური, სასაქონელმცოდნე და რესურსების კვლევის, ასევე, სტანდარტებისა და ნორმატივების არარსებობის გამო, პრაქტიკულად არ არის გამოყენებული.

სომხეთის ფლორის გუმფისის შემცველი ხეები - ჭერამი, ატამი, ქლიავი, ნუში, ხოლო სხვა ოჯახებიდან (eleagnus, tragakant) ყველაზე დიდ ინტერესს იწვევს ჭერმის ხე (*Armeniaca vulgaris Lam.*), რომელიც სომხეთის რესპუბლიკის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი სანაყოფო კულტურაა და უკავია საკმაოდ დიდი ფართობი: არარატის დაბლობი, კოტაიკის, არაგაცოტნეს და ვაიკის მთის მიმდებარე სარტყელი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჭერმის ხის გუმფისის კომპლექსური ფარმაკოკინეტიკური და ბიოლოგიური აქტივობის შეფასება და მისი ნედლეულის რესურსების გამოყენების რაციონალური კონცეფციის შემუშავება.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შემუშავებულია ჭერმის გუმფისის რაციონალური გამოყენების კონცეფცია, რომელიც გულისხმობს სომხეთის ნედლეულის ბაზის გაფართოებას, ასევე, მის კომპლექსურ გამოყენებას მედიცინასა და წარმოების სხვადასხვა სფეროში.

IMPACT OF SULPHUR DIOXIDE ON THE RESPIRATORY SYSTEM OF TBILISI POPULATION

Vepkhvadze N., Kiladze N., Khorbaladze M., Kochoradze T., Kugoti I.

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

People interact with the environment constantly and this has an impact on their quality of life and duration of healthy life years.

According to the explanation of the World Health Organization the environment is a unity of physical, chemical and biological factors existing around human individuals. Environmental health implies prevention and control of the diseases that may develop as a result of interaction with the environment [8,11].

Among components of the environment one of the most important is the outdoor air; its quality affects human health status directly or indirectly.

Good outdoor air quality is fundamental to our well-being. On average, a person inhales about 14,000 liters of air every day, and the presence of contaminants in this air can adversely affect people's health. People with pre-existing respiratory and heart conditions, diabetes, the young, and older people are particularly vulnerable [9,14].

The Clean Air Act requires EPA to set National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) for pollutants that are common in outdoor air, considered harmful to public health and the environment, and that come from numerous and diverse sources. Under great interests are six common air pollutants sulfur dioxide (SO₂), nitrogen oxides (NO, NO₂), ozone (O₃), carbon monoxide (CO), compounds of lead and dust (particulate matter) [3,7].

Historically, sulfur dioxide (SO₂) and particulate matter derived from the combustion of fossil fuels have been the main components of air pollution in many parts of the world [4].

Sulfur dioxide is a gas. It is invisible and has a nasty, sharp smell. It reacts easily with other substances to form harmful compounds, such as sulfuric acid, sulfurous acid and sulfate particles.

About 99% of the sulfur dioxide in air comes from human sources.

The peak of global anthropogenic sulfur dioxide pollution was in 1970 [5] (Fig. 1).

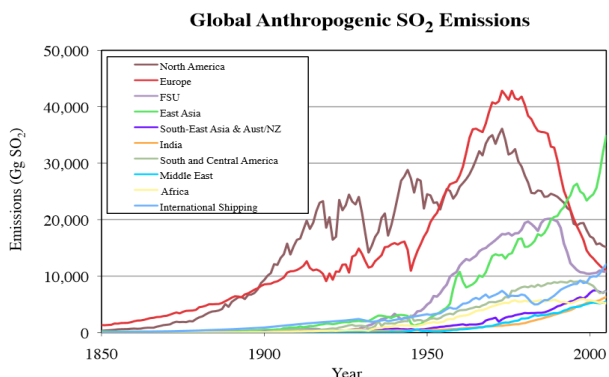


Fig. 1. Global sulfur dioxide emissions by region [6]

The largest source of SO₂ in the atmosphere is the burning of fossil fuels by power plants and other industrial facilities. Smaller sources of SO₂ emissions include: industrial processes such as extracting metal from ore; natural sources such as volcanoes; and locomotives, ships and other vehicles and heavy equipment that burn fuel with a high sulfur content [12,13].

Inhalation is the only route of exposure to sulfur dioxide that is of interest with regard to its effects on health [4].

According to WHO guidelines permissible amount for 24-hour mean is 20 µg/m³ and for 10-minute mean - 500 µg/m³.

A SO₂ concentration of 500 µg/m³ should not be exceeded over average periods of 10 minutes duration. Studies indicate that a proportion of people with asthma experience changes in pulmonary function and respiratory symptoms after periods of exposure to SO₂ as short as 10 minutes.

The (2005) revision of the 24-hour guideline for SO₂ concentrations from 125 to 20 µg/m³ was based on the following considerations:

Health effects are now known to be associated with much lower levels of SO₂ than previously believed.

- A greater degree of protection is needed.
- Although the causality of the effects of low concentrations of SO₂ is still uncertain, reducing SO₂ concentrations is likely to decrease exposure to co-pollutants.

SO₂ can affect the respiratory system and the functions of the lungs, and causes irritation of the eyes. Inflammation of the respiratory tract causes coughing, mucus secretion, aggravation of asthma and chronic bronchitis and makes people more prone to infections of the respiratory tract. Hospital admissions for cardiac disease and mortality increase on days with higher SO₂ levels. When SO₂ combines with water, it forms sulfuric acid; this is the main component of acid rain which is a cause of deforestation [5].

Members of the general public may also have additional risk for exposure if they live near a hazardous waste site contaminated with sulfur dioxide. At 16 of the 1,467 NPL hazardous waste sites, sulfur dioxide has been identified in air, surface water, groundwater, soil, or sediment. Children, as well as adults, living near these sites are most likely to be exposed by breathing contaminated air.

Most of the effects of sulfur dioxide exposure that occur in adults (i.e., difficulty breathing, changes in the ability to breathe as deeply or take in as much air per breath, and burning of the nose and throat) are also of potential concern in children, but it is unknown whether children are more vulnerable to exposure. Children may be exposed to more sulfur dioxide than adults because they breathe more air for their body weight than adults do. Children also exercise more frequently than adults. Exercise increases breathing rate. This increase results in both a greater amount of sulfur dioxide in the lungs and enhanced effects on the lungs. One study suggested that a person's respiratory health, and not his or her age, determines vulnerability to the effects of breathing sulfur dioxide. This study implies that healthy adolescents (ages 12½-17) are no more vulnerable to the effects of breathing sulfur dioxide than healthy senior citizens.

Long-term studies surveying large numbers of children have indicated possible associations between sulfur dioxide pollution and respiratory symptoms or reduced breathing ability. Children who have breathed sulfur dioxide pollution may develop more breathing problems as they get older, may make more emergency room visits for treatment of wheezing fits, and may get more respiratory illnesses than is typical for children. However, studies like these are unable to provide conclusive evidence about sulfur dioxide's effects on children's health because many other pollutants are also present in the air.

It is known that exercising asthmatics are sensitive to low concentrations of sulfur dioxide. Therefore, increased susceptibility is expected in children with asthma, but it is not known whether asthmatic children are more sensitive than asthmatic adults. Additionally, asthma occurs most often in African Americans, children between the ages of 8 and 11, and people living in cities. For unknown reasons, the death rates associated with asthma are also higher in non-Caucasian people. Therefore, it is expected that asthmatic, African American children living in urban areas have increased sensitivity to sulfur dioxide.

There are few studies which provide evidence of reproductive or developmental effects of sulfur dioxide exposure in humans. One study found no relationship between spontaneous abortion and exposure to sulfur dioxide among women living in an industrial community in Finland. However, another study in China showed a relationship between decreased infant birth weight and exposure to

sulfur dioxide pollution during pregnancy Another study, in the Czech Republic, showed that 18-year-old males who were exposed to high levels of sulfur dioxide had sperm with more abnormalities and reduced abilities to move Studies like these, though, are often hard to interpret It can be difficult to distinguish among the effects of individual pollutants within air pollution mixtures Tests on laboratory mice have shown that sulfur dioxide exposure did not affect reproductive function [10].

The aim of investigation was to make possible correlation between sulfur dioxides concentration and respiratory problems in Tbilisi.

Results of monitoring of main contaminants of outdoor air were analyzed and they are reflected in Environmental Report 2015 [2] (Fig. 2).

Information on morbidity by respiratory system diseases in Tbilisi population is taken from 2011-2015 reports of the National Center of Disease Control [1] (Fig. 3, Table1).

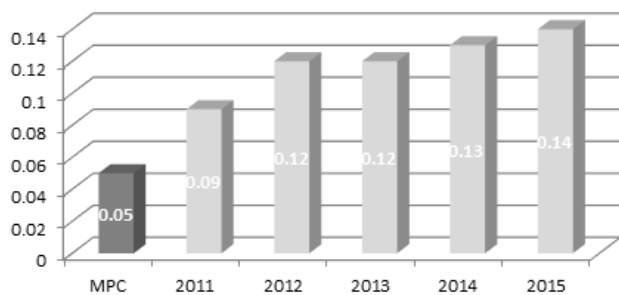


Fig. 2. Sulphur dioxide concentration in Tbilisi air (2011-2015)

Obtained data demonstrated that during the study period maximum Sulphur dioxide concentration was registered in 2015 (exceeding almost 3 times maximum permissible concentration) and in the same year high morbidity rates are registered, though the lowest rates are registered in 2011, when incidence of respiratory system diseases in this period exceeds the rates registered in 2012, 2013 and 2014 (Table 1, Fig. 3).

We tried to establish possible correlation between respiratory system disease morbidity of 0-15 year old children and Sulphur dioxide concentration. The results are given in the Table 2.

As it is evident from the table, there is no direct correlation between the morbidity rates of 0-15 year old children and Sulphur dioxide concentration. Maximum incidence rate is registered in 2015 and in the same year is also registered maximum concentration of Sulphur dioxide, whereas the lowest rate is registered in 2013, when Sulphur dioxide concentration in 2013 is lower only by 0.02 mg/m³ compared to the concentration in 2015.

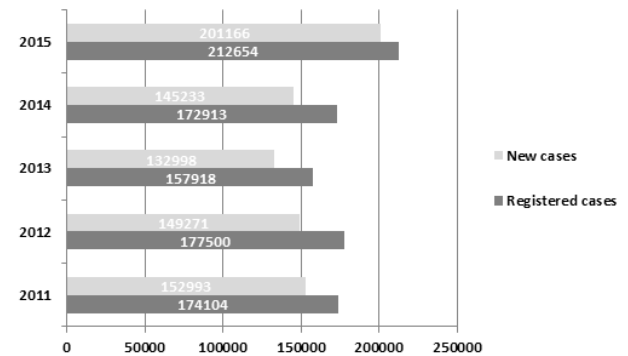


Fig. 3. Morbidity by respiratory system diseases in Tbilisi population

Table 1. Morbidity by respiratory system diseases in Tbilisi population, 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015
Registered cases	174104	177500	157918	172913	212654
Prevalence per 100000 population	14911.3	15145.1	13460.5	15488.4	19140.8
New cases	152993	149271	132998	145233	201166
Incidence per 100000 population	13103.2	12736.4	11336.3	13009.0	18106.08

Table 2. Morbidity of 0-15 year old children by respiratory system diseases (2011-2015)

	2011	2012	2013	2014	2015
Registered cases	99404	104728	80538	54840	104227
Prevalence per 100000 population	50204.20	52653.6	40208.7	5947.0	4965.20
New cases	92122	94004	71184	90393	101779
Incidence per 100000 population	46526.30	47261.90	35538.70	46534.4	48487.0

Table 3. Child morbidity with asthma (2011-2015)

	2011	2012	2013	2014	2015
End-of-year registered cases	322	412	353	127	264
Prevalence per 100 000 children	162.6	207.1	176.2	65.4	124.8

It is known that children with asthma are especially sensitive to increased concentration of Sulphur dioxide. Though, like the cases considered above, direct correlation between morbidity with asthma in children and concentration of Sulphur dioxide was not identified (Table 3).

End-of-year registered asthma cases are minimum in 2014, whereas difference in 2014-2015 is 0,01 mg/m³.

Based on above mentioned, conclusion could be made that there is no consistent correlation between Sulphur dioxide concentration in the air and respiratory system disease rates in the population. Though it should also be mentioned that the results of the study which are reliable at first glance, does not give grounds for calming down as apart from Sulphur dioxide there are many other low intensity hazardous factors (dust, Sulphur oxides, Sulphur anhydride, phenol, ammonia, Silicium dioxide, Chlorine, etc.) that are also considered risk-factors for the development of respiratory system diseases and that may not demonstrate negative effects on human health when acting independently in certain concentrations, but their potential is increased when in combination (as summation or potentiation), and this is definitely reflected on general health and specifically on respiratory system condition. Considering this, it is necessary to implement urgent and emergency measures for further improving outdoor air, which simultaneously provides basis for minimizing incidence of many chronic diseases.

REFERENCES

1. სტატისტიკური ცნობარი „ჯანმრთელობის დაცვა საქართველოში“. დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. 2011 - 2014. <http://www.ncdc.ge/ka-GE/DiseaseStatistics/StatisticalYearbook>;
2. ქ. თბილისის გარემოს დაბინძურების მონიტორინგის შედეგები, 2015. <http://nea.gov.ge/uploads/slides/570b954715702.pdf>;
3. Air quality fact sheet. *Department of the Environment and Heritage, 2005.* <https://www.environment.gov.au/protection/publications/factsheet-sulfur-dioxide-so2>;
4. Air Quality Guidelines - Second Edition Sulfur Dioxide. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/123086/AQG2ndEd_7_4Sulfurdioxide.pdf;
5. Ambient air quality guidelines. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>;
6. Bill Ameredes, Edward Brooks Anita Reno, Bill Amere-

des. Mechanisms of Heightened Airway Sensitivity and Responses to Inhaled SO₂ in Asthmatics. *Environmental Health Insights*, 2015; 13

7. Criteria Air Pollutants. <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants>;
8. Kinney PL. Climate change, air quality, and human health. *Am J Prev Med.* 2008 Nov;35(5):459-67
9. Laumbach Robert J. Outdoor Air Pollutants and Patient Health. *Am Fam Physician.* 2010 Jan 15;81(2):175-180;
10. Liu L, Poon R, Chen L, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):668-74.
11. Preventing disease through healthy environments. Geneva, Switzerland: WHO; 2006;
12. Six Common Air Pollutants. Nitrogen Dioxide. <https://www3.epa.gov/airquality/nitrogenoxides/>;
13. Smargiassi A, Goldberg MS, Wheeler AJ, et al. Associations between personal exposure to air pollutants and lung function tests and cardiovascular indices among children with asthma living near an industrial complex and petroleum refineries. *Environ Res.* 2014;132:38-45. doi: 10.1016/j.envres.2014.03.030;
14. WHO. Sulfur Oxides and Suspended Particulate Matter (EHC 8). 1979. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc008.htm>. Accessed June 23, 2013.

SUMMARY

IMPACT OF SULPHUR DIOXIDE ON THE RESPIRATORY SYSTEM OF TBILISI POPULATION

Vepkhvadze N., Kiladze N., Khorbaladze M., Kochoradze T., Kugoti I.

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

The possible relationship between levels of sulphur dioxide (SO₂) in the air and the rate of respiratory diseases has been studied.

Results of monitoring of main contaminants of outdoor air were analyzed and they are reflected in Environmental Report 2015.

Information on morbidity by respiratory system diseases of Tbilisi population is has been taken from 2011-2015 reports of the National Center of Disease Control.

Identified that there is no consistent correlation between sulphur dioxide concentration in the air and respiratory system disease rates in the population, including children.

Obtained data demonstrated that during the study period maximum SO₂ concentration was registered in 2015 - 0,14 mg/m³ (exceeding almost 3 times maximum permissible concentration - 0,5 mg/m³) and in the same year high morbidity rates are registered (incidence -18106,08), though the lowest rates are registered in 2011 (0,09 mg/m³), when incidence of respiratory system diseases in this period (13103.2) exceeds the rates registered in 2012, 2013 and 2014 (12736.4, 11336.3, 13009.0 accordingly).

There is no direct correlation between the morbidity rates of 0-15 year old children and SO₂ concentration. Maximum incidence rate is registered in 2015 (48487.0) and in the same year is also registered maximum concentration of SO₂ (0,14 mg/m³), whereas the lowest rate is registered in 2013 (35538,70), when SO₂ concentration in 2013 is lower only by 0.02 mg/m³ compared to the concentration in 2015.

Direct correlation between morbidity with asthma in children and concentration of SO₂ was not identified. Prevalence of asthma is minimal in 2014 (65,4), maximal in 2012 (207,1), whereas SO₂ concentration in 2014 (0,13 mg/m³) exceeds the concentration in 2012 (0,12 mg/m³).

It has to be considered, that besides SO₂ there are many small intensity adverse factors, which are also risk factors for development of respiratory diseases. Isolated action of these factors with certain concentrations may not demonstrate any adverse effects on human health, but the combined effect of their action is stronger and obviously will affect general health and specifically - respiratory system.

Implementation of urgent measures for further improvement of their ambient air quality has been recommended, which will be the basis for minimizing of many chronic diseases.

Keywords: sulphur dioxide, sulphur dioxide.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДИОКСИДА СЕРЫ НА СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НАСЕЛЕНИЯ Г. ТБИЛИСИ

Вепхвадзе Н.Р., Киладзе Н.А., Хорбаладзе М.Г., Кочорадзе Т.Г., Куготи И.Е.

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

Изучена вероятность существования закономерной связи между содержанием диоксида серы (SO₂) в воз-

духе и распространением заболеваний дыхательной системы среди населения г. Тбилиси.

Проанализированы результаты отчета Министерства охраны окружающей среды и природных ресурсов 2015 года по мониторингу основных загрязнителей воздушной среды.

Данные о состоянии дыхательной системы населения г. Тбилиси заимствованы из отчетов 2011-2015 гг. Национального центра контроля заболеваний Грузии.

Установлено, что закономерной связи между концентрацией SO₂ в воздухе и частотой заболеваний дыхательных путей не существует.

Максимальная концентрация SO₂ в воздухе наблюдалась в 2015 г. (0,14 мг/м³), что, приблизительно в 3 раза превышает предельно допустимую концентрацию (0,05 мг/м³). В том же году показатели заболеваний дыхательной системы были высокими (инцидентность - 18106,08). Самый низкий показатель SO₂ зафиксирован в 2011 г. - 0,09 мг/м³, а инцидентность заболеваний дыхательной системы (13103,2) превышает показатели 2012-2014 гг. (12736.4, 11336.3, 13009.0, соответственно).

Максимальный показатель инцидентности заболеваний дыхательной системы в возрасте 0-15 лет зафиксирован в 2015 г. (48487.0), также, как и максимальная концентрация SO₂ (0,14 мг/м³), а самый низкий показатель инцидентности (35538,70) наблюдался в 2013 г., когда концентрация SO₂ была ниже показателя 2015 г. лишь на 0,02 мг/м³.

Превалентность бронхиальной астмы среди детей была минимальной в 2014 г. (65,4), максимальной - в 2012 г. (207,1), а концентрация SO₂ в воздухе в 2014 г. (0,13 мг/м³) превышала показатель концентрации в 2012 г. (0,12 мг/м³).

Доминирует мнение, что несмотря на отсутствие корреляции между концентрацией SO₂ в воздухе и распространением заболеваний дыхательной системы среди населения, необходимо учитывать наличие в окружающей среде других отрицательно действующих факторов малой интенсивности, также являющихся риск-факторами развития различных патологий дыхательной системы. При комбинированном воздействии эти факторы вызывают усиление их эффекта, что отражается на здоровье в целом, и в частности на состоянии дыхательной системы.

С целью уменьшения частоты многих хронических заболеваний авторы рекомендуют проведение неотложных мер по улучшению качества воздушной среды.

რეზიუმე

გოგირდის დიოქსიდის გავლენა თბილისის მოსახლეობის სასუნთქი სისტემის მდგომარეობაზე

ნ. ვეფხვაძე, ნ. კილაძე, მ. ხორბალაძე, თ. ქონორაძე, ი. კუგოტი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პრევენციული მედიცინისა და გარემოს ჯანმრთელობის მიმართულება, საქართველო

შესწავლილია დამოკიდებულება ჰაერში გოგირდის დიოქსიდის (SO_2) შემცველობასა და მოსახლეობაში სასუნთქი სისტემის დაავადებების გავრცელებას შორის.

გაანალიზებულია გარემოსა და ბუნებრივი რესურსების დაცვის სამინისტროს 2015 წლის ანგარიშში ასახული ჰაეროვანი გარემოს ძირითადი დამაბინძურებლების მონიტორინგის შედეგები.

ქ. თბილისის მოსახლეობის სასუნთქი სისტემის დაავადების მონაცემები აღებულია დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის 2011-2015 წწ. ანგარიშებიდან.

დადგენილია, რომ კანონზომიერი კავშირი ჰაერში გოგირდის დიოქსიდის კონცენტრაციასა და მოსახლეობაში სასუნთქი სისტემის დაავადებების სიხშირეს შორის არ არსებობს.

2011-2015 წწ. ჰაერში SO_2 -ის მაქსიმალური კონცენტრაცია აღინიშნა 2015 წელს – 0,14 მგ/მ³, რაც თითქმის 3-ჯერ აღემატება ზღვრულ დასაშვებ კონცენტრაციას (0,05 მგ/მ³). ამავე წელს აღინიშნა სასუნთქი სისტემის დაავადებების მაღალი მაჩვენებლებიც - ინციდენტობა 18106,08, SO_2 -ის ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი ფიქსირდება 2011 წელს – 0,09 მგ/მ³; სასუნთქი სისტემის დაავადების ინციდენტობა ამ პერიოდში - 13103,2 აღემატება 2012, 2013 და 2014 წლების მონაცემებს - 12736,4, 11336,3, 13009,0, შესაბამისად.

0-15 წწ. ასაკის ბავშვთა რესპირატორული სისტემის დაავადებების ინციდენტობის მაქსიმალური მაჩვენებელი დაფიქსირდა 2015 წელს (48487,0) და ამავე წელს აღინიშნა SO_2 -ის მაქსიმალური კონცენტრაცია (0,14 მგ/მ³), მაგრამ ინციდენტობის ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა 2013 წელს - 35538,70, მაშინ როცა SO_2 -ის კონცენტრაცია 2013 წელს მხოლოდ 0,02 მგ/მ³-ით ჩამორჩება 2015 წლის მაჩვენებელს.

ბავშვებში ბრონქული ასთმის პრევალენტობა მინიმალური იყო 2014 წელს - 65,4, მაქსიმალური 2012 წელს - 207,1, თუმცა ჰაერში SO_2 -ის კონცენტრაცია 2014 წელს - 0,13 მგ/მ³ მეტი იყო 2012 წლის შემცველობის მაჩვენებელზე - 0,12 მგ/მ³.

ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ მიუხედავად კორელაციის არარსებობისა SO_2 -ის კონცენტრაციასა და მოსახლეობაში სასუნთქი სისტემის დაავადებების გავრცელებას შორის, გასათვალისწინებელია გარემოში მრავალი მცირე ინტენსივობის სხვა მავნე ფაქტორის არსებობაც, რომლებიც, ასევე, სასუნთქი სისტემის პათოლოგიების განვითარების რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენენ.

რეკომენდებულია გადაუდებელი ღონისძიებების გატარება ჰაეროვანი გარემოს ხარისხის შემდგომი გაუმჯობესების მიზნით, რაც მრავალი ქრონიკული დაავადების სიხშირის შემცირებას უზრუნველყოფს.

ОЦЕНКА ГЕНОМНЫХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ДУКТАЛЬНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

¹Джохадзе Т.А., ¹Гаиозишвили М.Н., ¹Буадзе Т.Ж., ¹Сигуа Т.П., ²Намчелвадзе Э.Н., Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра генетики;

²Институт физики, лаборатория биологических систем, Тбилиси, Грузия

Рак молочной железы (РМЖ) как наиболее распространенная форма онкологических заболеваний среди женщин, относящийся к генетически детерминированным болезням, активно исследуется во многих направлениях. Как известно, онкологические заболевания характеризуются широким спектром симптомокомплексов, возникающих на основе несогласованности внутренней координации и нарушения установленного в организме баланса. Одной из интегрирующих систем организма является кровеносная. Как известно, клетками, способными модифицировать собственный статус, являются лимфоциты. Известно также, что любые нарушения организменного гомеостаза, в первую очередь отражаются на состоянии генетического аппарата лимфоцитов. Так как лимфоциты, неся ответственность за иммунный статус организма, ответственны также и за интенсивность репарационных процессов, становится очевидным значение сохранения ими нормальных значений функциональных параметров генома [1]. К параметрам, отражающим нарушения функционального состояния генома, относятся, в первую очередь первичные повреждения целостности генетического материала, являющегося основой возникновения мутаций, а также эпигеномные изменения, проявляющиеся на уровне хроматина и связанные с его специфическим ремоделированием. Обратимый характер первичных нарушений генома открывает перспективы для поиска средств, способных коррегировать измененные показатели генома, восстанавливая нормальный клеточный статус. В этом направлении широкое применение находят олигопептиды с установленным биорегулирующим эффектом при различных способах их применения - отдельно и в сочетании с другими модификаторами. В качестве модификаторов хроматина активно рассматриваются также ионы тяжелых металлов, обладающие ярко выраженной биологической активностью.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка уровня стабильности генома лимфоцитов больных дуктальной формой рака молочной железы по двум параметрам - первичным повреждениям (однонитевым разрывам) ДНК и хромосомным нарушениям, а также модификационным изменениям состояния хроматина по тесту межсестринских хромосомных обменов, и возможности нормализации изученных параметров олигопептидным биорегулятором Ливагеном и ионами кобальта.

Материал и методы. Материалом для исследований служили клетки митогенстимулированных 72-часовых лимфоцитарных культур периферической крови 15 пациенток с дуктальной формой РМЖ; контролем служили лимфоцитарные культуры 10 клинически здоровых женщин соответствующей возрастной группы. О состоянии уровня стабильности генома судили по частоте однонитевых разрывов ДНК и структурно-числовых нарушений хромосом, для оценки эпигенетических изменений генома применяли тест по определению частоты межсестринских хроматидных обменов.

При детекции однонитевых разрывов использовали флюоресцентный метод (Comet assay) [2]. Для этой цели предварительно обработанную в агарозном геле кровь наносили на покровные стекла, охлаждали в течение 15 минут, обрабатывали в лизисном буфере, стекла помещали в стандартный буфер для электрофореза и проводили электрофорез в течение 20 мин, отмывали (Tris, 96⁰-ный этиловый спирт), и после окраски бромидом этидия или акридин-оранжем анализировали с использованием флюоресцентного микроскопа.

Для определения частоты сестринских хроматидных обменов (СХО) проводили дифференциальную окраску хроматид с применением аналога тимидина - 5-бром-деоксиуридина, который в лимфоцитарные культуры добавляли на 24-м часу инкубации и оставляли до конца культивирования [3].

Тестируемые агенты - Ливаген (тетрапептид - Lys-Glu-Asp-Ala), в дозе, соответствующей однократной терапевтической, и хлористую соль кобальта в концентрации 0.5×10^{-4} М вводили в культуры также на 24-м часу роста и оставляли до фиксации [4]. Процедуру фиксации культур и приготовления хромосомных препаратов проводили стандартным методом.

Статистическую обработку данных для показателя процента клеток со структурно-числовыми нарушениями хромосом и клеток с однонитевыми разрывами ДНК проводили по формуле:

$$\pm \sqrt{\frac{n(100-n)}{N}}$$

для показателя СХО по формуле: $\pm \sqrt{\frac{n}{N}}$

Сравнение двух величин для показателей любых параметров проводилось с использованием критерия Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Результаты и их обсуждение. Как известно, образование повреждений ДНК является не только значимым иницирующим событием в канцерогенезе, но и сопровождает весь период прогрессирования и течения болезни. В данной работе проводилась сравнительная оценка уровня стабильности генома у больных дуктальной формой РМЖ с применением тестов по учету одностранных разрывов ДНК (метод ДНК-"комет") и структурно-числовых нарушений хромосом. Методика определения одностранных разрывов ДНК-комет относится к тем методам, которые были разработаны для мониторинга повреждений ДНК и эффективность которого доказана многочисленными работами. Как уже отмечалось при применении данного метода проводится обработка образцов в буфере, что обуславливает лизис клеточных мембран и экстракцию белков. При последующем разделении ДНК электрофорезом треки ДНК визуализируются посредством окрашивания флуоресцентным красителем. При наличии нарушения целостности ДНК нарушается структурная организация хроматина, утрачивается сверхспирализация ДНК, что приводит к ее релаксации, формируются фрагменты, не связанные с клеткой. В электростатическом поле релаксированные петли фрагменты вытягиваются по направлению к аноду, что придает им вид «комет» (Рис. 1). Количество ДНК, мигрировавшей к аноду может использоваться в качестве показателя повреждений ДНК в изучаемых клетках.



Рис. 1. а - клетка с одностранным разрывом ДНК; б - нормальная клетка

В результате проведенного нами анализа оказалось, что клетки с разрывами ДНК у больных дуктальной формой рака молочной железы возникают с существенно более высокой частотой - $18,5 \pm 20,013\%$, чем у здоровых индивидов контрольной группы - $10,0 \pm 0,01\%$ (Рис. 2).

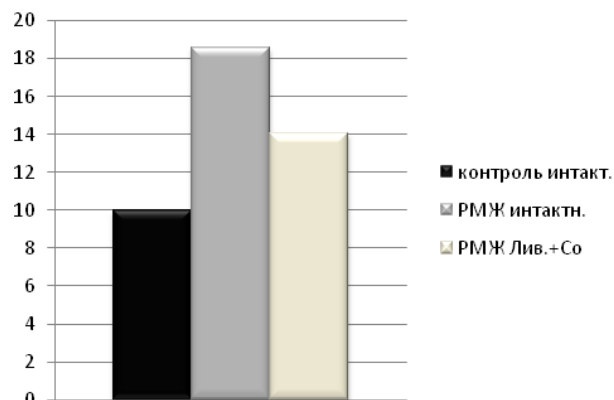


Рис. 2. Влияние комбинированного действия Ливагена и ионов кобальта на частоту лимфоцитов (% от общего количества клеток) с одностранными разрывами при РМЖ

Изучена возможность коррекции этого типа нарушений целостности генетического материала. С этой целью применили комбинированное воздействие на культуры больных РМЖ пептидного биорегулятора Ливагена и ионов кобальта, как наиболее эффективного сочетания агентов, обладающих протекторным эффектом [5,6]. Оказалось, что введение в культуральную среду указанных веществ сопровождалось значимым защитным действием, в частности, частота клеток с одностранными разрывами ДНК понизилась до 14% уровня - $14,0 \pm 1,1\%$; в интактных клетках больных РМЖ - $18,52 \pm 1,3\%$. Как отмечалось, для оценки уровня стабильности генома у больных дуктальной формой РМЖ, проводился также учет клеток с абберациями и числовыми нарушениями хромосом. Результаты проведенного анализа по параметру структурных перестроек хромосом отражены на Рис. 3. Так как показатели по отдельным индивидам статистически не отличались, графики строились по обобщенным данным. При РМЖ клетки с абберациями хромосом, в основном, с единичными и парными фрагментами, встречаются с достоверно более высокой частотой - $7,5 \pm 0,2\%$, чем у клинически здоровых доноров - $1,7 \pm 0,3\%$. Выявленная закономерность свидетельствует в пользу того, что геном лимфоцитов модифицирован в сторону гетерохроматинизации, так как перестройкам преимущественно подвержены гетерохроматиновые районы хромосом [7].



Рис. 3. Частота клеток с абберациями хромосом (% от общего числа изученных клеток) в лимфоцитарных культурах больных РМЖ и здоровых доноров при воздействии Ливагеном и его комбинированном воздействии с ионами кобальта

В виду того, что модификации хроматина в ряде случаев имеют обратимый характер [8], корректирующее влияние тестируемых агентов - ливагена и хлористой соли кобальта была изучена и при применении данного метода. Как нами ранее было показано [8], оба вещества в модельной системе клеток лиц старческого возраста, характеризующейся также повышенной хромосомной нестабильностью, проявили защитный эффект при совместном воздействии. В данной же модельной системе лимфоцитов больных РМЖ, протекторное действие оказали как при совместной, так и при раздельном применении, в частности кобальт понижал показатель аберрации интактных культур с $7,5 \pm 0,7\%$ до $4,0 \pm 0,2\%$; при совместном применении с ливагеном до $3,4 \pm 0,5\%$.

При сравнительном анализе результатов, полученных с применением методов ДНК-комет и учетом структурных нарушений хромосом становится очевидным, что показатели нарушения целостности генетического материала, в частности частоты клеток с односторонними разрывами ДНК как в интактных культурах лимфоцитов больных РМЖ и здоровых доноров, так и обработанных ливагеном и кобальтом, в случае применения метода ДНК-комет значительно превосходят показатели частоты клеток с аберрациями хромосом (Рис. 2,3). Соотношение частоты лимфоцитов с односторонними разрывами ДНК в интактных культурах здоровых доноров к частоте лимфоцитов с аберрациями составила 5,88; в интактных культурах больных РМЖ – 2,46; а в обработанных ливагеном и кобальтом культурах больных РМЖ – 4,24. Выявленная закономерность свидетельствует в пользу того, что часть регистрируемых первичных повреждений ДНК в виде односторонних разрывов подвергается репарации и подтверждает справедливость существующего в литературе мнения о возможности применения метода ДНК-комет для определения интенсивности репарации [9]. Согласно полученным данным уровень интенсивности репарационных процессов в лимфоцитах больных РМЖ значительно снижен по сравнению со здоровыми индивидами, а обработка культур больных РМЖ ливагеном и кобальтом способствует сближению этого показателя с показателем, зафиксированным для контрольных интактных культур здоровых доноров.

Одним из показателей, оценивающих стабильность состояния генома являются числовые нарушения хромосом, в частности анеуплоидия, частота которой существенно повышается при ряде патологий [10].

В результате проведенного анализа оказалось, что для больных РМЖ характерна резко повышенная частота анеуплоидии (29%). Аналогичный показатель для интактных культур здоровых доноров составил 6,2% (Рис. 4).

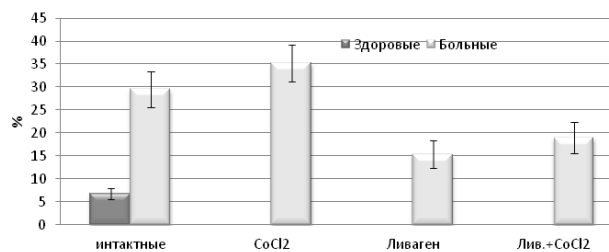


Рис. 4. Частота клеток с анеуплоидными наборами хромосом (% от общего числа изученных клеток) в лимфоцитарных культурах больных РМЖ и здоровых доноров при раздельном и комбинированном воздействии Ливагена и ионов кобальта

Кобальт при раздельном применении повышал показатель частоты анеуплоидных клеток больных РМЖ (35%, в интактных 29%), Ливаген понижал (15,1%), хотя его протекторный эффект при совместном применении с ионами кобальта был несколько снижен.

Для оценки модификационной изменчивости хроматина лимфоцитов при РМЖ, а также возможности ее коррекции был применен и метод учета СХО. Так как межсестринские хроматидные обмены происходят преимущественно в эухроматиновых районах хромосом [3]; метод позволяет оценить как состояние общего хроматина, так и его изменчивость по отдельным группам хромосом и хромосомным участкам. Оказалось, что показатель частоты СХО на клетку у больных РМЖ - $4,8 \pm 0,01$ обм./кл, значительно снижен по сравнению с показателем для здоровых лиц - $6,8 \pm 0,4$ обм./кл (Рис. 5), что свидетельствует о повышении общего уровня конденсации, гетерохроматинизации хроматина при РМЖ и полностью согласуется с данными, полученными при использовании теста хромосомных аберраций.

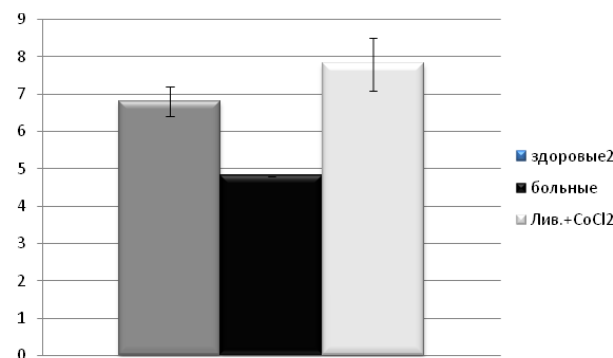


Рис. 5. Частота СХО (обм./кл.) в интактных лимфоцитарных культурах здоровых лиц и больных РМЖ, и в культурах больных РМЖ при воздействии Ливагена и кобальта

Совместная обработка культур ливагеном и кобальтом вызывает нормализацию пониженного показателя по

СХО в культурах больных РМЖ (показатель составил $7,8 \pm 0,7$ обм./кл) (Рис. 5), что позволяет заключить, что эффект комбинации ливаген-кобальт характеризуется общим деконденсирующим действием и также согласуется с данными, полученными при учете хромосомных аберраций.

При анализе распределения обменов по хромосомным участкам оказалось, что по суммарному показателю разных хромосомных групп общая картина распределения обменов в интактных и обработанных Ливагеном и кобальтом культур совпала для здоровых индивидов и больных РМЖ. В частности, отмечалось значительное преобладание медиальных обменов по сравнению с центромерными и теломерными (Рис. 6).

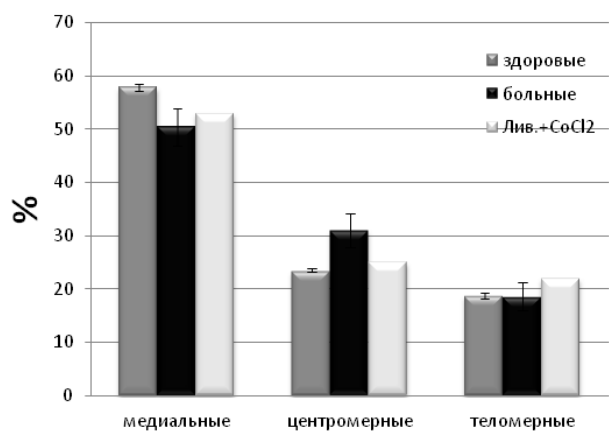


Рис. 6. Распределение СХО по длине хромосом в интактных и обработанных Ливагеном и кобальтом культурах здоровых лиц, и больных РМЖ

Так как гены, связанные с развитием именно дуктальной формы РМЖ ассоциированы с теломерными участками хромосом, представлялось особенно интересным изучение изменчивости хроматина этих участков хромосом. Как свидетельствуют данные литературы, у здоровых доноров имеет место хромосомспецифическая изменчивость длин теломер [11]. В частности, отмечается, что индивидуальный теломерный профиль характеризуется наличием хромосом как с длинными теломерами, так и с короткими. Интересно, что при ряде патологий выявлена изменчивость распределения относительных длин теломер для определенных хромосомных групп. Изучено хромосомспецифическое распределение теломерных обменов в интактных и обработанных комбинацией ливагена и кобальта культурах больных РМЖ. В результате анализа выявилась картина специфической изменчивости показателя теломерных обменов по хромосомным группам, в частности в интактных культурах больных частота учтенных теломерных обменов для хромосомы А2 значительно превышала показатель контрольной группы, что свидетельствует о специфическом возрастании длины теломер для

этой группы больных. Комбинированное воздействие Ливагеном и кобальтом вызывало коррекцию показателя в сторону уменьшения. Позитивный эффект воздействия Ливагеном и кобальтом в культурах больных РМЖ отмечался для хромосом группы С и выражался в достоверном возрастании частоты теломерных обменов по сравнению с интактными культурами. Соответственно, коррегирующее воздействие изучаемых агентов заключается в специфической дегетерохроматинизации, и следовательно, удлинении теломерных участков хромосом группы С (Рис. 7). Удлинение теломер должно сопровождаться снижением репрессирующей активности теломерного и субтеломерного гетерохроматина и активацией инактивированных генов.

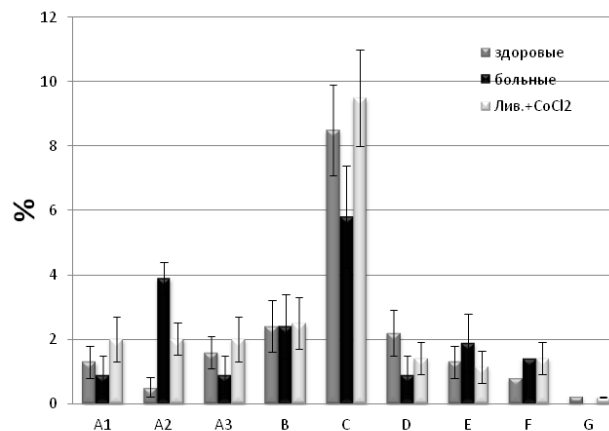


Рис. 7. Частота теломерных межхроматидных обменов по группам хромосом в интактных и обработанных Ливагеном и кобальтом культурах лимфоцитов больных РМЖ и у здоровых доноров

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют о высоком уровне нестабильности генома лимфоцитов больных РМЖ, что подтверждается данными сравнительного анализа, проведенного с применением двух методов – метода учета частоты клеток с одностранными разрывами ДНК (ДНК-комет) и частоты клеток с нарушением хромосом, указывающим, одновременно, на низкий уровень интенсивности репарационных процессов в лимфоцитах больных РМЖ. Применение ливагена и кобальта в качестве модифицирующих агентов оказывает протекторное действие по всем изученным параметрам.

Результаты применения теста по частоте межхроматидных обменов для определения эпигеномной изменчивости также подтвердили, что для лимфоцитов больных РМЖ характерен высокий общий уровень конденсированности хроматина, протекторная же роль модификаторов хроматина ливагена и кобальта заключалась в хромосомспецифической деконденсации теломерного гетерохроматина, наблюдаемого для хромосом группы С.

Следует отметить, что полученные нами результаты позволяют заключить, что изучение лимфоцитов больных РМЖ с применением использованного нами подхода анализа могут быть полезными для оценки терапевтических воздействии при лечении РМЖ. С другой стороны, модифицирующее воздействие Ливагеном и кобальтом может рассматриваться как дополнительное мероприятие, способствующее нормализации генетических параметров лимфоцитов, и соответственно повышению общеорганизменного статуса больных.

Благодарность. Работа выполнена в рамках проекта Фонда им. Руставели - FR/337/7-140/13.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джохадзе Е, Монаселидзе Дж, Немсадзе Г, Буадзе Т, Гаиозишвили М, Лежава Т. Геномная изменчивость у больных дуктальной формой рака молочной железы и возможности ее коррекции пептидным биорегулятором и ионами меттала. *Georgian Medical News* 2017; 1(262):88-92.
2. Cong Y. "Human Telomerase and Its Regulation". *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2002; 66(3): 407–425.
3. Dey P. Aneuploidy and malignancy: an unsolved equation. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1245–1249.
4. Khavinson V, Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, Dvalishvili N, Bablshvili N, Trofimova S. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuro Endocrinology Letters* 2003; 24(5):329-333.
5. Khavinson V, Lezhava T, Monaselidze J, Dzhokhadze T, Dvalishvili Bablshvili N, Ryadnova I. Effects of Livagen Peptide on Chromatin Activation in Lymphocytes from Old People. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 134 (4), 389–392.
6. Lezhava T. Human Chromosome and Aging: From 80 to 114 years. *New York "Nova Biomedical."* 2006:3 -157.
7. Lezhava T, Jokhadze T. Activation of pericentromeric and telomeric heterochromatin in cultured lymphocytes from old individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1100:387-99.
8. Lezhava T. Chromosome and aging: genetic conception of aging. *Biogerontology* 2001; 2 (4): 253–260.
9. Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, Gaiozishvili M. Epigenetic Regulation of "Aged" Heterochromatin by Peptide Bioregulator Cortagen. *Int J Pept Res Ther.* 2015; 21 (1): 157-163.
10. Lorenzo Y, Costa S, Collins A, Azqueta A. The comet assay, DNA damage, DNA repair and cytotoxicity: hedgehogs are not always dead. *Mutagenesis* 2013; 28 (4): 427-432.
11. Olive P and Banáth P. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nature Protocols* 2006; 1: 23–29.

SUMMARY

EVALUATION OF GENOMIC PARAMETERS IN DUCTAL BREAST CANCER PATIENTS AND THE ABILITY OF IT'S CORRECTION

¹Jokhadze T., ¹Gaiozishvili M., ¹Buadze T., ¹Sigua T., ²Namchelvadze E., ¹Lezhava T.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Genetics; ²Institute of Physics, Laboratory of Biological Systems, Tbilisi, Georgia

The level of DNA single strand breaks, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges and the possibility of its normalization with oligopeptide bioregulator Livagen and cobalt ions in the lymphocyte culture from patients with breast cancer have been studied. The results show that the genome of ductal breast cancer patients is characterized by the high density of DNA single strand breaks, high frequency of chromosomal abnormalities and increased levels of chromatin condensation. The usage of Livagen and cobalt in the form of modifying agents has a protective effect by all studied parameters.

The obtained results allow us to conclude that research of lymphocytes of ductal breast cancer patients using the analysis conducted by us, can be useful in assessing the therapeutic effect in the treatment of breast cancer patients.

Keywords: ductal breast cancer, genomic parameters.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ГЕНОМНЫХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ДУКТАЛЬНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

¹Джохадзе Т.А., ¹Гаиозишвили М.Н., ¹Буадзе Т.Ж., ¹Сигуа Т.П., ²Намчелвадзе Э.Н., Лежава Т.А.

¹Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра генетики; ²Институт физики, лаборатория биологических систем, Тбилиси, Грузия

Изучен уровень однонитевых разрывов ДНК, хромосомных нарушений, межсестринских хромосомных обменов и возможность нормализации изученных параметров олигопептидным биорегулятором ливагеном и ионами кобальта в культурах лимфоцитов у пациентов с раком молочной железы. Результаты показывают, что геном больных раком молочной железы характеризуется повышенным уровнем однонитевых разрывов ДНК, хромосомными аномалиями и высо-

კიმ ურვნემ კონდენსაციის ქრომატინი. Применение ливагена и кобальта в качестве модифицирующих агентов оказывает протекторное действие по всем изученным параметрам.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что исследование лимфоцитов больных раком молочной железы с использованием примененного нами анализа, может быть полезным для оценки терапевтического эффекта при лечении рака молочной железы.

რეზიუმე

გენომური პარამეტრების შეფასება ძუძუს სადინროვანი ფორმის კიბოთი ავადმყოფებში და მათი კორექციის შესაძლებლობა

1. ჯოხაძე, 2. მ. გაიოზიშვილი, 3. ბუაძე, 4. სიგუა, 5. ნამჩვლაძე, 6. ლეჟავა

1. ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა; 2. ფიზიკის ინსტიტუტი, ბიოლოგიური სისტემების ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია დნმ-ის ერთძაფიანი წყვეტების, ქრომოსომული დარღვევების და შვიდეულ ქრომატიდაშორისი გაცვლების დონე და მისი ნორმალიზების შესაძლებლობა ოლიგონუკლეოტიდურ ბიორეგულატორ ლიგაგენითა და კობალტის იონებით ძუძუს სადინროვანი ფორმის კიბოთი დაავადებული პაციენტების ლიმფოციტურ კულტურებში. შედეგები მოწმობენ, რომ ძუძუს კიბოთი დაავადებულთა გენომი ხასიათდება დნმ-ის ერთძაფიანი წყვეტების, ქრომოსომული ანომალიების მაღალი სიხშირითა და ქრომატინის კონდენსა-

ციის გაზრდილი დონით. მამოდიფიცირებელი აგენტების სახით ლიგაგენისა და კობალტის გამოყენება პროტექტორულ ეფექტს ახდენს ყველა შესწავლილი პარამეტრის მიხედვით.

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ძუძუს კიბოთი დაავადებულთა ლიმფოციტების შესწავლა კვლევაში აღწერილი ანალიზის გამოყენებით შესაძლოა სასარგებლო იყოს ძუძუს კიბოთი ავადმყოფთა მკურნალობის თერაპიული ეფექტის შესაფასებლად.

COMPLEX HEAVY METAL SALTS' EFFECT ON GANGLION NUCLEI NEURONS MORPHOLOGICAL FUNCTIONS IN ADULT MALE RATS' CEREBELLAR CORTEX

Grintsova N., Glushchenko N., Dunaeva M.

Sumy State University, Department of Normal Anatomy, Department of Biophysics, Biochemistry, Pharmacology and Biomolecular Engineering, Ukraine

Degenerative cerebellar diseases are the most common cause in clinic of progressive cerebellar ataxia syndrome. One of the forms of these diseases is later acquired cerebellar degeneration, characterized by various etiological pathogenetic mechanisms. Toxic cerebellar degeneration associated with exogenous intoxication drugs, salts of heavy metals, volatile chemical compounds [6,10]. According to the literature, in the pathogenesis of the disease is set to direct toxic damage cells of the cerebellum of Purkinje having selective affinity for certain exogenous poisons [6]. Heavy metals (lead, germanium, bismuth, lithium, mercury, manganese) have reliable cerebellar toxicity. In some areas of Sumy region (Ukraine) was revealed the increasing number of detected heavy metals in water and soil [3], which has a negative impact on public health, in particular on the state of the nervous system [2]. A mechanism of influence

polluting factors on the human, especially their low levels is not well understood. One of the important links in the system "impact factor on organism- morbidity-mortality" is damage to the genetic apparatus of cells. Moreover, strong effects usually lead to the death of the target cells, whereas relatively weaker cell fraction increased genetic lesions [5]. Different pathophysiological mechanisms triggered by various etiological factors and lead to the development of a wide range of neurological disorders. At neurodegenerative diseases in the pathogenesis dominate oxidative stress, apoptosis processes inflammation. An important role in the development of neurodegenerative diseases plays violations the formation of protein structure [11]. One of the most universal mechanisms of pathological states is excessive formation of free radicals and oxidative stress initiation, resulting in a number of molecular and genetic disorders

[12,13]. Some trace elements have the ability to damage or disrupt the structure of some of the genes that is important in the processes of mutagenesis, carcinogenesis and the development of hereditary diseases [4].

Different minerals have different effects on the genome of the cell. Thus, the physiological concentration of copper as a whole, contributes to stabilizing the genome [8]. However, the dose-dependent effects of copper and an excess of metal can have dangerous consequences for the cell genome. Exposure by higher doses of copper causes mitotic aberration [4]. Ferrous ions are inducers of peroxidation. Iron does not have a direct gene toxic effect, but proved indirect gene toxicity of iron [4]. Zinc is an essential component of many DNA-binding proteins that control gene expression during the cell cycle. Physiologically optimal intra - and extracellular levels of zinc provide stabilizing the genome and inhibit carcinogenesis and mutagenesis [9]. In addition, zinc has an antagonistic effect with respect to copper. The protective effect of high concentrations of zinc intoxication copper was investigated. A significant increase in the concentration of free zinc leads to the induction of apoptosis [4]. The authors did not find works on the combined effect of zinc sulfate, copper and iron in the genome of ganglion neurons of the cerebellum. Besides, the authors are interested in mechanisms of influencing heavy metals on the processes of apoptosis and necrosis induction in Purkinje cells. Consequently, the effect of combination of heavy metals salts on the nuclear apparatus of ganglion neurons of the cerebellar cortex is an urgent problem of neuro morphology and requires detailed study.

The aim is to analyze the morphological and morphometric rearrangements of nuclei of cerebellar cortex ganglion neurons in conditions of influencing copper sulfate, zinc and iron on the body.

Material and methods. The experiment was conducted on 48 adult white male rats weighing 200-250g at the age of 5-8 months, which were divided into 4 groups. Laboratory animals of the first group (control) were kept under normal conditions of the vivarium. Animals in groups 2-4 for 3 months consumed water saturated with a combination of salts of heavy metals: zinc ($ZnSO_4$) - 50 mg / l, copper ($SuSO_4$) - 20 mg / l, iron ($FeSO_4$) - 20 mg / l. Groups of experimental animals were removed from the experiment by decapitation under ether anesthesia in 30, 60 and 90 days from the beginning of the experiment. Pets and manipulation of them were carried out in accordance with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), Council Directive 86/609 / EEC (1986), and others. Histological preparations were produced by the conventional method; sections were stained with hematoxylin-eosin. General morphological analysis was performed using light-optical microscope "Mikmed" lenses x10, x20, x40, binocular

7.10. For morphometric analysis of cerebellar cortex ganglion neurons the following quantitative criteria was used: small and large diameter cores, area and perimeter of the nuclei, cytoplasm area, and nuclear-cytoplasmic ratio. Photo documentation of the results was performed by using a digital video camera "Olympus BX-41" on a personal computer, morphometry of histological preparations was carried out on a personal computer using the program «Seo Image Lab.v.1.0.» (Sumy Electron Optics 2008). Statistical analysis with the help of Statistica software (version 6) using Student's t-test was carried out. The differences were considered significant at $P < 0,05$.

Results and their discussion. Under the action of combining heavy metals salts in the body, there arises a set of complex morphological changes that after 30 days of observation period begin with circulatory disorders and have non-specific polymorphic nature. Violations in the bloodstream lead to the development of tissue hypoxia, which edge sensitive Purkinje cells, due to the peculiarities angioarchitectonics cerebellar cortex. In organizing ganglion neurons develops nonspecific changes of polymorphic nature, which is reversible in most cases, in the form of acute edema and ischemic changes with progressive signs of degeneration (Purkinje cells homogenizing splitting) [1]. Hypertrophied nuclei of cells significantly increased in size, swollen, some of the cells are fuzzy outlines, in a state of reactive changes. In most nucleoplasm nucleus heterochromatin prevails, hyper chromatic nuclei with clearly contoured kernel (Fig. 1).

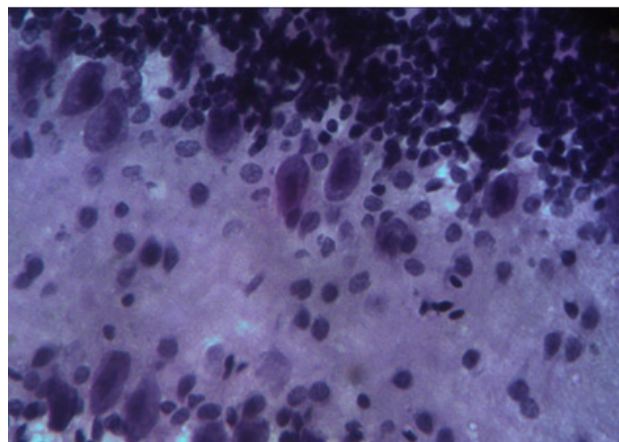


Fig. 1. Bark rat cerebellum with increased consumption of salts of heavy metals at the end of 30th day duration of the experiment. Swelling and hyperchromatosis of Purkinje cell nuclei. Hematoxylin-eosin $\times 400h$

Single cells have core in pycnosis condition. In nuclei with nucleoli contoured well, it is exaggerated, hyper chromic, centrally located. Morphometric parameters of nuclei of Purkinje cells of the cerebellar cortex clearly confirm the morphological reorganization in cells. Thus, this term experiment significantly increases compared with the intact animals of all morphometric parameters that characteristics

Table 1. Results of micro morphometric of Purkinje cell nuclei cerebellar cortex of experimental and control animals ($M \pm m$), $n=6$

Indicator	Terms of experiment					
	Animal' control 5 months	Experiment 30 days	Animal' control 6 months	Experiment 60 days	Animal' control 7 months	Experiment 90 days
The large diameter cores neurons (m)	1,224± 0,08	6,24327± 0,42958***	1,102± 0,083	4,7696± 0,4177***	1,5379± 0,056	5,8538± 1,6352*
Small diameter cores neurons (m)	0,855± 0,012	3,7585± 0,08782***	0,7957± 0,101	3,995± 0,621***	1,2516± 0,0104	4,1439± 0,27677***
The outer perimeter of the nuclei of neurons (m)	3,349± 0,188	16,1987± 0,6932***	3,18± 0,1723	14,0355± 1,2747***	3,4179± 0,1005	17,257± 0,8134***
The area of intersection nuclei neurons (mkm ²)	80,60± 10,70	163,287± 13,04***	135,8± 18,375	132,5866± 29,2948	137,85± 13,657	196,799± 16,352*

note: the difference between the control and experiment * $p \leq 0, 05$; ** $p \leq 0, 01$; *** $p \leq 0,001$

Table 2. Results of micro morphometric of Purkinje cell nuclei cerebellar cortex of experimental and control animals ($M \pm m$), $n=6$

Indicator	Terms of experiment					
	Animal' control 5 months	Experiment 30 days	Animal' control 6 months	Experiment 60 days	Animal' control 7 months	Experiment 90 days
The area of intersection of bodies of neurons (mkm ²)	231,99± 15,444	658,014± 32,6721 ***	406,873± 31,544	630,312± 39,3586**	513,133± 33,816	708,769± 33,0757**
Area cytoplasm of neurons (mkm ²)	151,399± 4,733	494,727± 19,6317***	271,073± 13,169	497,7254± 10,0638***	375,283± 20,1598	511,97± 16,723***
Nuclear-cytoplasm index	1:2,9	1:4	1:3	1:4,75	1:3,7	1:3,6

note: the difference between the control and experiment * $p \leq 0, 05$; ** $p \leq 0, 01$; *** $p \leq 0,001$

the core. Yes, morphometric parameters of large diameter cores pear-shaped neurons increased 5 times ($p \leq 0,001$) and small - in 4, 4 times ($r \leq 0,001$), the outer perimeter of cores higher than control animals to 4,8 times ($p \leq 0,001$.) The area of nuclei crossing bodies of neurons is higher than in intact animals 2 times ($p \leq 0,001$.) (Table 1). According to the morphometric studies, cross-sectional area of bodies of neurons increased 2,8 times compared to the control ($p \leq 0,001$). Area cytoplasm of neurons increased 3,3 times compared to the control ($p \leq 0,001$) (Table 2). Nuclear-cytoplasm ratio, in terms of the experiment is 1: 4.

In animals after 60 days period of the experiment, morphological changes in the bloodstream and Purkinje cells of the cerebellar cortex progressing and have a distinct

character from the previous term experiment [1]. It is in these terms of experience a very expressive cytotoxic effect of heavy metals is observed in degenerative changes and necrobiotic ganglion of neurons. The number of neurons with reverse morphological changes is reducing and at the same time the number of dystrophic cells is increasing in which processes are irreversible. Growing condensation of nuclear chromatin is observing and increasing the number of cells with indistinct contours cores. Homogenous chromatins net, nucleoli in the vast majority of cells are not controlled. Kernels are somewhat eccentrically located in the cytoplasm of neurons. In rare surviving cells with nucleoli, it is reduced in size. There appear neurons that are underway and chromatolysis to form cells – shadows (Fig. 2). Morphometric parameters of nuclei of Purkinje

cells of the cerebellar cortex (other than square), in terms of number, and continue to significantly exceed those of intact animals. Thus, significantly increasing compared with the intact animals all linear morphometric parameters that characterize the nuclei. Yes, morphometric parameters of large diameter cores pear-shaped neurons increased in 4, 3 times ($p \leq 0,001$) and small - more than 5 times ($p \leq 0,001$). The outer perimeter of cores higher than in control animals to 4,4 times ($p \leq 0,001$). Only cross-sectional area of nuclei neurons bodies remained virtually unchanged compared with the control animals (Table 1). According to the morphometric studies, cross-sectional area of bodies of neurons increases 1,54 times compared to the control ($p \leq 0,01$). Area cytoplasm of neurons increased 1,8 times compared to the control ($p \leq 0,001$) (Table 2). Nuclear-cytoplasm ratio, in terms of the experiment is 1: 4,75.

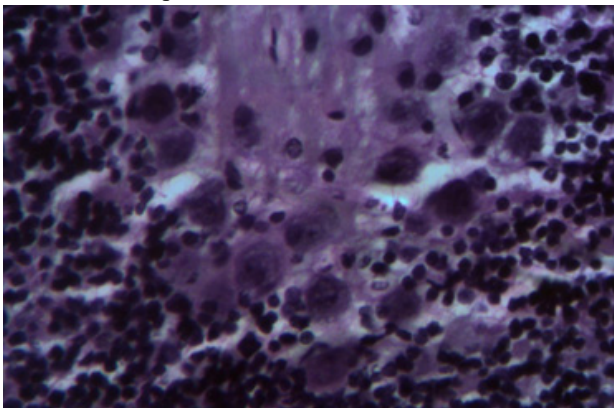


Fig. 2. Rat cerebellar cortex at increased consumption of salts of heavy metals at the end of 60 days duration of the experiment. Chromatolysis of Purkinje cells form cells - shadows. Hematoxylin-eosin. $\times 400h$

On the 90th day of the experiment in the bloodstream cerebellar cortex, the processes of venous blood stagnation are dominated; they are accompanied by venous plethora, vasodilatation and subsequent processes infringement rheological properties of blood. As a result of compensatory-adaptive phenomena, anatomical and physiological factors and «vascular mechanisms» regulation of cerebral circulation, reducing edema phenomena in the cerebellar cortex happens: significantly reduced perivascular and pericellular swelling and degree of compactness matter of the cerebellum. The mentioned fact is certainly a positive impact on the state of ganglion neurons in a state of compensatory-adaptive changes [1]. However, most of the neurons are still in a state of degenerative changes. The nuclei of neurons in most cases are increased in size, kept the typical roundish shape. The nuclear membrane of neurons is fuzzy, and sometimes is dilapidated. Neurons chromatin net is hyper chromic, homogeneous, the nucleolus is not shaped. At the rest of the nuclei is observed karyoplasm enlightenment, sudden swelling of the core. Condensed chromatin granules are distributed unevenly in the area of the cut nucleus. Bodies of heterochromatin is concentrated mainly on the inner membrane of the nucleus, in a dense ring (marhina-

tion of chromatin). Nucleolus of the nuclei are greatly hypertrophied and hyper chromic in the state of ectopia, are shifted to the inner nuclear membrane of core (Fig. 3). A large number of cells in a state of profound changes, with irreversible damage cell structure of the main components and core (chromatolysis, pycnosis and reksis). Chromatolysis of cells is accompanied by neuroglia of phagocytosis with the formation of multiple foci loss of Purkinje cells, which is especially noteworthy. Morphometric parameters of nuclei of Purkinje cells of the cerebellar cortex significantly exceed those of intact animals. Yes, morphometric parameters of large diameter cores pear-shaped neurons increased in 3,9 times ($p \leq 0,05$) and small - more than 3,3 times ($p \leq 0,001$). The outer perimeter of cores higher than control animals 5 times ($p \leq 0,05$) and cross-sectional area of nuclei neurons bodies 1,4 times ($p \leq 0,05$) (Table 1). Area crossing bodies of neurons increased 1,4 times compared to the control ($p \leq 0,01$), and the area of the cytoplasm - in 1,36 times ($p \leq 0,001$) (Table 2). Nuclear - cytoplasm ratio, in terms of the experiment is 1: 3,6.

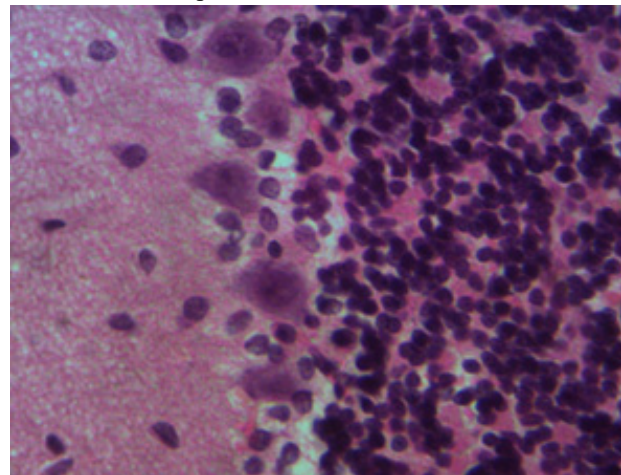


Fig. 3. Rat cerebellar cortex at increased consumption of salts of heavy metals at the end of 90- days duration of the experiment. Ectopic Purkinje cell nuclei nucleolus. Dyeing with hematoxylin - eosin $\times 400$

Conclusions Evaluating dynamics irreversible morphological changes of nuclei ganglion neurons suggests that complex heavy metal salts leads to neuronal death, probably by necrosis. However, according to some authors, in the dying cells sometimes show signs of necrosis and apoptosis [11], taking into account the existing system of evolutionary relationships zinc-calcium-copper, etc. in the modulation of apoptosis [4].

Thus, the cumulative effect of chronic heavy metal salts (copper sulfate, zinc and iron) in the cerebellar cortex of adult rats causes nuclear device ganglion neurons in a wide range of morphological changes - from the border to the destructive reversible, irreversible. The degree of morphological transformations is in direct proportion to the duration of the experiment. In the early stages of experience morphological changes in the nuclear apparatus of

neurons caused by hypoxia and are reversible nonspecific. Morphometric and morphological parameters of the nuclei indicate the development of edema and the initial stages of the intracellular disorders bioenergy and reduce synthetic and reparative processes in the nucleus. Increasing the duration of the experiment causes a gradual, incremental increase in the number of altered cells with degenerative signs of the destruction of their nuclei, cell-shades appear, which indicates that the process is irreversible. Morphological restructuring the nuclear apparatus of ganglion neurons, in the last stages of experience, show the development of polymorphic dystrophic, atrophic and destructive processes, most of which are irreversible, despite the reparative, compensatory and adaptive activity of the Purkinje cells. Enlightenment matrix core and chromatin condensation, as it is known from the literature [7], is accompanied by a reduction of biosynthetic processes core activity. That is why the observed effect of chromatin condensation, probably indicates a decline in the activity of RNA synthesis. The structural manifestation of inactivation of the active sites of DNA transcription in the nucleus and cell death is a harbinger of euchromatin condensation nuclei structures. The accumulation of chromatin clumps at the nuclear membrane (chromatin margination phenomenon) is, according to many authors, indirect evidence of pronounced edema of the nucleus [7].

The obtained morphological data indicate the complex nature of the synergistic and antagonistic relationships in heavy metal salt complex in their gene toxic effects on ganglion neurons of the cerebellar cortex and in the processes of cell death regulation.

REFERENCES

1. Grintsova N.B. Morphological and functional reconstruction of the vascular and cellular components of the cerebellar cortex in conditions of influence on the body of copper sulfate, zinc and iron / N.B Grintsova., L.V. Vasko, L.I. Kiptenko, E.N. Gortinsky, N.A. Murenets // Georgian Medical News. - 2015- Vol.9 (246) - P.84 - 90.
2. Dolgov A.M. Influence of anthropogenic environmental factors on the occurrence of stroke in the population of the industrial city / A.M. Dolgov, D.R. Kadyrmaeva, V.I. Kudrin // Hygiene and sanitation. - 2002. -- № 5. -- S.29-31.
3. The report about the state of environment in Sumy region in 2000. - Sumy: Publish House "Dzherelo", 2001 – 178 p.
4. Kudrin A.V. Microelements in immunology and oncology / A.V. Kudrin, O.A.Gromova - Moscow: GEOTAR - Media, 2007. – 543 p.
5. Sycheva L.P. The role of genetic research at studying influence of environmental factors on human health / L.P.Sycheva, Y.A.Rahmanin, Y.A.Revazova, V.S.Zhurkov // Health and sanitation. 2005. -- №6. -S.59-62.
6. Huzina G.R. Later acquired cerebellar degeneration / G.R.Huzina // Neurological Gazette. - 2008. - № 3. – 78-82.
7. Shkorbatov Y.G Structural and electrokinetic properties

- of the nuclei of human buccal epithelium due to the influence of physical and chemical factors and changes in the functional state of the organism: Abstract for Doctor of Sciences. Sciences: spets.03.00.11 «Cytology, cell biology, histology» Y.G. Shkorbatov - Singapore, 2005. – 40 p.
8. Bremner I. Metallothionein in copper deficiency and toxicity /Trace Elements in Man and Animals - TOPIC-8 // Eds. M. Anke et al. - Dresden, 1993. - P.507 - 513.
 - 9.Kudrin A. V., Gromova O. A., Kataev S. I. et al. Zinc content in the brain of rats following intranasal administration of cerebrolysin // Trace Elem. Electrolytes. - 2004 - Vol. 21. - S.155 - 158.
 10. Mahcall, E.L. Late (acquired) cortical cerebellar atrop / E.L. Mahcall, P.S. Vinken, G.W., Bruyn // Handbook of clin-neurology. - Amsterdam: Elsevier, 1975. - Vol. 22. - S.477.
 11. Muresanu Dafin F. «guide» for neuroprotection and neyroregeneraii »/ Dafin F.Muresanu, Anca Buzoianu, Stefan I.Florian, Tobias von Wild // International Neurology Journal. - 2013. -- number 5 (59). --S.61-73.
 12. Sato M., Bremner I. Oxygen free radicals and metallothionein // Free Rad. Biol. Med. 1993, 14, N 3, 325-337.
 13. Stoliar O.B., Lushchak V.I. Environmental pollution and oxidative stress in fish. In: Oxidative Stress - Environmental Induction and Dietary Antioxidant. Ed. V. Lushchak. In Tech, 2012, S.-131-166.

SUMMARY

COMPLEX HEAVY METAL SALTS' EFFECT ON GANGLION NUCLEI NEURONS MORPHOLOGICAL FUNCTIONS IN ADULT MALE RATS' CEREBELLAR CORTEX

Grintsova N., Glushchenko N., Dunaeva M.

Sumy State University, Department of Normal Anatomy, Department of Biophysics, Biochemistry, Pharmacology and Biomolecular Engineering, Ukraine

In order to analyze the dynamics of morphological and morphometric nuclear rearrangements of cortical cerebellar Purkinje cells under prolonged exposure (for 90 days) on the body of copper sulfate, zinc and iron experiment was conducted on 48 white adult male rats weighing 200-250g, aged 5 -8 months. We used anatomic, morphometric, statistical and common methods of micro anatomical research method. It was found that the combined effect of copper sulfate, zinc and iron on the body has nuclear device ganglion neurons in the cerebellar cortex sufficiently expressive toxicity, which affects the state of neurons. The degree of morphological rearrangements in the nuclear unit is in direct proportion to the duration of the experiment. In the nuclei of ganglion neurons develop nonspecific changes of polymorphic nature, which is reversible in the early stages of experience and irreversible, mainly necrobiotic character (chromatolysis, pycnosis and reksis) in most of the neurons within a timeline.

Keywords: cerebellum, heavy metal salts, ganglion neurons, chromatin, chromatolysis, pycnosis reksis, necrosis, apoptosis.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯДЕР ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ КОРЫ МОЗЖЕЧКА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС-САМЦОВ

Гринцова Н.Б., Глущенко Н.В., Дунаева М.Н.

Сумский государственный университет, кафедра нормальной анатомии, кафедра биофизики, биохимии, фармакологии и биомолекулярной инженерии, Украина

С целью анализа динамики морфологических и морфометрических перестроек ядерного аппарата клеток Пуркинье коры мозжечка в условиях длительного воздействия (в течение 90 суток) на организм сульфатов меди, цинка и железа проведен эксперимент на 48 белых половозрелых крысах-самцах массой 200-250 г в возрасте 5-8 месяцев. Применялись анатомические, морфометрические, статистические и общепринятые методики микроанатомического метода исследования. Установлено, что комбинированное воздействие на организм сульфатов меди, цинка и железа оказывает на ядерный аппарат ганглионарных нейронов коры мозжечка достаточно выразительный токсический эффект, что отрицательно сказывается на состоянии нейронов. Степень выраженности морфологических перестроек в ядерном аппарате находится в прямой зависимости от сроков эксперимента. В ядрах ганглионарных нейронов развиваются неспецифические изменения полиморфного характера, которые являются обратимыми на ранних сроках опыта и необратимыми, в основном, некробиотического характера (хромато-

лизис, пикноз, рексис) у большей части нейронов на более поздних сроках.

რეზიუმე

მძიმე მეტალები მარილების კომპლექსის ზეგავლენა სქესობრივად მომწიფებული მამრი ვირთაგვების ნათხემის ქერქის განვლილზე ნეირონთა ბირთვებზე

ნ. გრინცოვა, ნ. გლუშჩენკო, მ. დუნაევა

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ნორმალური ანატომიის კათედრა, ბიოფიზიკის, ბიოქიმიის, ფარმაკოლოგიისა და ბიომოლეკულური ინჟინერიის კათედრა, სუმი, უკრაინა

ნათხემის პურკინიეს უჯრეთა ბირთვების მორფოლოგიური და მორფომეტრიული ცვლილებების შედარების მიზნით ორგანიზმზე სპილენძის, ცინკის და რკინის სულფატის ხანგრძლივი (90 დღის) ზემოქმედების საპასუხოდ ჩატარდა ექსპერიმენტი 48 თეთრ ლაბორატორიულ ზრდასრულ მამრ ვირთაგვებზე სხეულის მასით 200-250 გრ, ასაკი 5-8 თვე. გამოყენებული იყო ანატომიური, მორფომეტრიული, სტატისტიკური და ზოგადმორფოლოგიური მიკროანატომიური კვლევის მეთოდები. დადგენილია, რომ ზემოდასახელებულ მარილთა კომბინირებული ზემოქმედება განვლილზე უჯრედებზე იწვევს გამოხატულ ტოქსიურ ეფექტს, რაც ნეირონების უარყოფითი დინამიკის სახით ვლინდება. ბირთვული აპარატის მორფოლოგიურ გარდაქმნათა ხარისხი პირდაპირ კავშირშია ცდის ვადებთან. პურკინიეს ნეირონთა ბირთვებში ადგილი აქვს არასპეციფიკურ შექცევად ცვლილებებს ადრეულ ვადებზე, და შეუქცევადად, უმთავრესად, ნეკრობიოზულ ძვრებს (ქრომატოლიზისი, კარიოპიკნოზი, კარიორექსისი) ნეირონთა ძირითად ნაწილში ექსპერიმენტის გვიან ვადებზე.

HISTORY OF PSYCHIATRY IN GEORGIA: HIDDEN PAGES (DEDICATED TO OUR TEACHERS)

^{1,2}Kentchadze V., ^{1,2,3}Okribelashvili N., ²Naneishvili G.

¹I.Javakhishvili Tbilisi State University; ²"Mentalvita – Mental Health Center" Ltd;

³"Center for Mental Health and Prevention of Addiction" Ltd

Psychiatry preserves a special place among the diverse medical specialties. It is noteworthy that in Europe and America the professional and scientific psychiatry gradually emerged during the second half in 1800s. Roots of psychiatry in Georgia go back to the distant past. However, the modern scientific psychiatry started developing

in Georgia shortly after the foundation of the medical faculty at Tbilisi State University (1921).

In this survey we did our utmost to collect all obtainable and basic psychiatric records of this period and provided brief description of significant achievements of psychia-

trists, working in Georgia at the crossroads of XIX and XX centuries. These bright, distinguished personalities and talented scientists, being the pioneers of Georgian psychiatry and possessing all of the qualities that represent the best in our profession, had greatly contributed to the formation of today's Georgian psychiatric school.

The first steps of scientific psychiatry in Georgia are associated with the name of Prof. M.Asatiani (1882-1938). His works had covered the clinical and the psychological aspects of major and minor psychiatric disorders and borderline conditions. The group of psychiatrists rallied round the psychiatric clinic of Tbilisi State University (1921), Research Institute of Psychiatry (1925) and the Tbilisi Institute of Functional Nervous Diseases.

Georgian psychiatrists in 1920-40s studied comprehensively a wide range of contemporary issues, primarily related to the field of neurotic disorders and to some extent – borderline states, medical psychology, psychotherapy, medical pedagogy, and “characterology”. Researchers of those days paid less attention to the topics of major psychiatry. These interests were presented in the fundamental publications of M.Asatiani: “Psychoneurosis” (1932) [1], “Conditioned reflexes in the annex to the neuroses” (1926) [14]. It should be noted, that publications were reflecting joint efforts of the representatives from different medical and non-medical specialties as psychiatrists, neurologists, morphologists, pathophysiologicals, biochemists, psychologists, linguists, speech therapists and teachers.

At the same time, the group of M.Asatiani's followers (Prof. A.Gotsiridze, Associate Prof. N.Veshapeli - the first female psychiatrist in Georgia, O.Chitava - candidate of medical sciences, Sh.Kipiani - a senior scientist and others) conducted researches on child and adolescent psycho-neurology and psychopathology [44]. Scholars carried out medico-educational, medico-psychological and clinical studies of some dilemmas related to the difficult childhood, children's neuroses, convulsive states, childhood fears, enuresis, head injury, topic of therapy, etc. [4,18,25,44]. Two theses had been defended in the field of child psychiatry: N.Veshapeli “Childhood schizophrenia” and O.Chitava “Convulsive therapy of children with schizophrenia”. These studies have become significant because of limited number of performed works of this kind. Furthermore, it should be mentioned that the second research work – is fairly considered to be even unique.

Researches in the field of psychology and psychopathology, including Georgian psychiatrists, had consolidated the representatives of various specialties. Thus, the psychologists were exploring basic topics of abnormal psychology and clinicians made an all-out effort to study problems of normal psychology, characterology, etc. Most notable works in Georgian psychiatry were dedicated to the findings in the development and manifestations of “Character-

ology” (Greek *χαρακτήρ* «character» and *-λογία*, -logia). Authors of the respective papers considered “characterology» not only within the frame of personality traits, but in the extended sense, all-embracing the mental, somatic and, even, the motor sides of the human being. In this regard, the term «characterology” in scientific works, in some respects, replaced the concept of «typology» and «constitutionology».

Among scientific articles on characterology, published in Georgian and Russian languages, along with studies about typology of a normal person, are notable developments of the new classification, based on the criticism of E.Kretschmer's theory (A.Gotsiridze, 1890-1954). Papers were dedicated to the pre-morbid character traits of a person, characterology of selected clinical forms, psychopathological states and certain clinical phenomena (A.Gotsiridze, N.Veshapeli, O.Chitava) [31]. In whole, clinical correlations between physical (somatic), mental (psychic) and motor (kinetic) pre-morbid characteristics had been investigated and as a result, researchers linked these data to general personality types. There were established specific patterns of clinical differentiation of diseases, based on structural analysis of mental disorders. These data were mostly based on character traits of the integrated personality - “the person as a whole” (D.Uznadze). Based on the same principle, classification of neurotic disorders was developed and a cluster of schizoid neurosis was portrayed (Gotsiridze, Kipiani, Hovakim, Nikolava, Sulava and others). Other neuropsychiatric problems were also investigated with respect of integrated personality theory (Gotsiridze, Shengelia, Bzhalava), and a group of schizoid neurosis was precisely described (Gotsiridze, Kipiani, Hovakim, Nikolava, Sulava and others) [31].

But beyond the theoretical background of characterology and typology, quite few psychiatrists and neurologists had investigated the certain issues of neurotic and borderline states, conditional and reactive, traumatic states and asthenia, childhood neuroses, addiction, epilepsy, etc. Among them can be figured out several groups:

- Psychiatric School of M.Asatiani mainly reflected founder's clinical, psychological and psychotherapeutic interests (Prof. I.Menteshashvili, Prof. A.Zurabashvili [38, 39], Associate Prof. E.Gobronidze [21], Shiukashvili, I.Egizarov [36], E.Nakashidze, V.Gudiashvili [5], etc.);
- Tbilisi Institute and Outpatient Clinic of Functional Nervous Diseases, headed by A.Gotsiridze (N. Veshapeli, G.Shengelia, Sh.Kipiani, Sh. Kvitsaridze, etc.);
- Neuropathology school and clinic of Prof. S. Kipshidze. (Assoc. Prof. G. Bakhtadze, Assoc. Prof. M. Saakashvili, Prof. N. Popkhadze, Assoc. Prof. A. Mindadze);
- Neurology Clinic of Prof. Kavtaradze's (Assoc. Prof. G. Zhvania, Dr. Rukhadze, etc);
- Neurology Clinic of Prof. P. Sarajishvili and Assoc. Prof. S.E nukidze;
- Institute of Balneology - G. Pondoev and colleagues;

- Tbilisi Institute of Physiotherapy - Prof. M. Zandukeli;
- Groups outside Tbilisi: A.Amiragov (Candidate of Medical Science, Psychiatrist) and I.Tavdishvili (neurologist) in Kutaisi; N.Shubladze (Candidate of Medical Science) in Sukhumi.

All these research teams worked independently with individual, specific scientific and practical aspirations. In this regard, the clinic of Prof. Kipshidze, reflecting the influence of French school of neurology (Babinski) in investigations of hysteria and psychotherapy, is of particular interest. On the other hand, Prof. P.Kavtaradze was fully concentrated on autonomic nervous system studies, while Prof. P.Sarajishvili covered issues of war-related injuries and mental health. Associate Prof. M.Shengelaja - the prominent student of M.Asatiani, did a special input in Georgian forensic psychiatry by his studies on the exogenous reaction types ("Psychopathological Analysis of Confusion") [7]. N.Veshapeli had focused her investigation on intermediate forms of psychopathology, the so-called - "specific states".

Academician D.Uznadze and his scholars' contribution to psychology and psychopathology of neuroses, epilepsy, schizophrenia, etc. is regarded extremely valuable. Premorbid personalities of patients were investigated by commonly applied methods of assessment of mental processes, as well as by measuring the fixed attitude in accordance theory of Set (D.Uznadze) [8, 9].

These progressive scientific researchers had enlightened the holistic-personality characteristics of mentally healthy and sick persons pursuing epistemological purposes. They provided Georgian psychiatry with practically valuable and justified differential - diagnostic reference tools for schizophrenia, epilepsy, different neurotic, psychotic, histrionic, psychasthenic states, schizoid neurosis, etc (D.Uznadze, I.Bzhalava [15], Mdivani [47], Eliava, T. Ghlonti [6]). Special attention should be paid to the monograph by I.Bzhalava on psychopathology of epilepsy, which had opened the first page in the new development of psychiatric problems from viewpoint of attitude theory.

Among the articles published at the Research Institute of Psychiatry be distinguished the following publications: V.Iashvili's publication on psychotic reactions, I.Menteshashvili's studies on pathology of consciousness, E.Gobronidze's investigations of exogenous type reactions [3], Nakashidze - delusion [50,51], Amiragov - psychotic reactions of wartime. These works were mainly related to the field of intermediate states of conscious awareness and contained important material for general psychopathology.

Scientific studies had been carried out in the field of biochemistry, pathophysiology and physiology by Prof.

V.Varazi, L.Kutateladze, A.Vachnadze, Academician I.Beritashvili, E.Pavlenishvili, O.Sulava and others. Some of them were published in the monograph "On the mechanisms of epileptic seizure" by V.Varazi. These descriptive and observational studies were reflected in several publications: O.Sulava - "The Climacteric neuroses"; Gabinova - "Vitaminology and Diet at Different Mental Disorders"; V.Gersamia and P.Kavtaradze - "Epilepsy"; A.Chargeishvili - The Tonus of the Autonomic Nervous System [58] and etc.

It is worth mentioning that M.Asatiani's follower, Prof. I.Menteshashvili laid the foundation of the pathophysiology of psychosis in Georgia with the help of his remarkable studies on cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia [49]. Number of impressive research papers of several authors as A.Zurabashvili, Sh.Kipiani, N.Veshapeli, Kancheli - on blood morphology, E.Gobronidze - on infectious psychoses, E.Gogitidze [22], D.Tsivadze, E.Isakadze [40] on anatomic pathology of mentally ill, S.Sakvarelidze [55] on citoarchitectonic of brain - were also published having demonstrated the notable advances in the field of Georgian psychiatry and neurology.

The "Somatic Typology of Neurotic States" with the definition of physical profiles ("shizopaths, epileptics, logoneurotics, persons with climacteric neuroses, etc") was proposed by Academician A.Natishvili and his adherents (M.Abdushelishvili et al.) [10]. These studies assisted to understand the structure of the personality and defined the characterological types of the whole person - the normal one or altered by mental pathology.

The problems of logoneuroses and other speech disorders were studied by Academician G.S.Akhvlediani and his colleagues (A.Kaishauri, N.Asambadze) [11]. The group highlighted the issues of clinical linguistics and emphasized the role of phonetic factors. Moreover, they presented some interesting and recommended treatment regarding speech disorders.

Among the comprehensively investigated problems of Georgian psychiatry, the issues of hypnosis for epilepsy are of most interest [25]. In this respect, the psychology and psychopathology (I.Bzhalava [15]), the biophysical and biochemical mechanisms of epileptic seizures (V.Varazi [16]), the psychological typology (D.Uznadze et al.), somatic typology (A.Natishvili et al.) and pathophysiology of epilepsy had been also studied. Clinical researches were conducted on psychogenic, reactive and induced forms of epilepsy (A.Gotsiridze, Veshapeli), on therapy of epilepsy (Gotsiridze [25], Sh.Kvitsaridze, Gersamia [19]) and other treatment opportunities (P.Kavtaradze [40], M.Parkadze [54]).

From early 1900s Georgian physicians expressed the growing interest towards hypnosis, and as a result of this,

had appeared the data of pilot studies being consequently reflected in the following publications: D.Uznadze – phenomenon of post-hypnotic suggestion, Nikolava - hypnotic susceptibility, A.Gotsiridze's monograph on hypnosis and hypnotic analgesia during labor and surgery (in this regard, A.Gotsiridze offered his own methodology by determining it as "partial hypnosis") [29]. The most recent topic had also been covered by M.Asatiani, Sh.Gambashidze and Ter-Ovakimova. They analyzed the clinical materials from hypnotic analgesia during surgery and childbirth [56] and proved the pain control possibility under "psychoanesthesia".

Application of hypnoanalgesia was considered in cases where anesthesia was contraindicated or the patient had excessive response to pain stimuli or had expressed severe symptoms of fear towards the impending labor/surgery pain. "Psychoanesthesia" was also applied in a number of uncomplicated but painful operations, such as nasal and sinus surgery, hemorrhoidectomy, appendectomy, abortion, tooth extraction, Neiman flat dental surgery and others. These operations were performed on patients while deep hypnotic sleep. During the surgery the patients maintained continuous rapport with the hypnotist, followed by hypnotic sleep and full or partial amnesia about the manipulation. [26]

The collective hypnotic treatment of alcohol addiction, based on the writings of the founders of psychotherapy for alcohol and drug addiction (V.Bekhterev, B.Sinani, A.Forel, P.Dubois, E.Coue and others), had been also practiced in Georgia. Hypnotherapy was offered for treating tobacco addiction as well. For instance, I.Nikolava applied complex stimuli - hypnotic suggestion paired with the use of lapis (silver nitrate) and smoking [52], to generate and maintain conditional nausea reflex for smoking cessation. Hypnosis with suggestion therapy was also actively applied in the treatments of cocaine and morphine addiction, neuroses, functional ticks, logoneuroses, frigidity, "psychological impotence" and ejaculatio praecox (M.Asatiani, A.Gotsiridze, Sh.Kipiani and L.Marghania).

Georgian psychiatrists had accumulated empirical data through clinical observations of the patients with borderline states and neurotic disorders, for treatment purpose of which they recommended to apply psychotherapy, hypnotic analysis, electrotherapy, pharmacotherapy, hydrotherapy (especially, in cases of hypomanic states and psychoneuroses), organotherapy, autohemotherapy, occupational therapy, reiztherapy, etc (M. Asatiani [12,13,14], A. Gotsiridze [23,24,27,28], S. Kipshidze, Y. Ter-Ovakimov, V. Markarian [45], V. Gudiashvili).

Worthy of attention were works describing the method of productive experience of hypnosis practiced by M.Asatiani, catharsis therapy introduced by A.Gotsiridze that was particularly effective in psychogenic seizures;

"armed psychotherapy" used by S.Kipshidze. To analyze the emotions suggested during the hypnosis was used the cephalography (E. Isakadze). E.Isakadze was recording analyzer static equilibrium that helped to determine hypnotic susceptibility. The original classification of "hypnotic plasticity" and "hypnotic states", which was supposed to depend on Set, fixed or dynamic individual attitude, was shaped by D.Uznadze. The individuals, with "irradiated-plastic" type of the attitude, were characterized by heightened suggestibility. They were found to be more susceptible to the hypnotic suggestions while keeping awake. The individuals with, so called, conditional-indifferent or "zero-type" attitude showed either insusceptibility or high resistance to hypnotic suggestions. Personalities with "local" or concentrated type of attitude were producing olfactory, gustatory, tactile hallucinations as a response to hypnotic suggestions, but never the visual one. Individuals with "dynamic-plastic" or balanced type of attitude were more able to implement the hypnotic suggestions in post-hypnotic states (I.Bzhalava, I.Nikolava).

Georgian psychiatrists were searching for effective treatment alternatives with regard to mental illness by gaining clinical experience with every medical advance. For instance, in cases of climacteric neuroses were applied Ratner's methods of head sagittal diathermy. Advances of biological therapy were also tested on patients – for instance, the hormonal drug Gravidan (from the Latin "Gravid" – Pregnant) produced from the urine of pregnant women - for neuroses, epilepsy [42] and schizophrenia (V.Labadze), lysates - a preparation containing the products of lysis of cells, the oxygen therapy - primarily in depressive states (A.Aladashvili, Sh.Kvitsaridze) [34], amphetamine (O.Chitava), sympathomimetin - especially for so called, "angioneurotic states" of melancholy (E.Pavlenishvili, O.Sulava), Mukhuri spring water containing 10% of CaCl (V.Gersamia [19]), electrotherapy (P.Kavtaradze [40], E.Kharadze [57]), etc. Sh.Kvitsaridze applied Solutio Trunetshek for the treatment of patients with neurotic syndrome and atherosclerotic vasopathy [43].

For treatment of psychosis the shock therapy, particularly, a camphor-induced convulsion with modification was also tested at Psychiatric Clinic of the Tbilisi State Medical Institute. The 25% camphor solution was injected intramuscularly up to 10 times. Remarkable improvements were obtained with catatonic and paranoid schizophrenia, cyclophrenia and involitional psychoses. However, the suggested method showed fewer efficacies with reactive and hysterical psychosis (O. Chitava) [59].

In the publications of Georgian psychiatrists one can find data regarding the effectiveness of physical therapy and kinesis-therapy, with description of procedures and medical indications, like - psychasthenia, neurasthenia, hysteria, sexual abuses, in the rehabilitation of schizophrenia

patients, etc. (Assoc. Prof. G. Mgebrishvili and Assoc. Prof. V. Dzhaveidze) . The positive effects of the breath therapy on the nervous system have been known for a long time in medicine and have a scientific explanation. Keeping in view the fact that neurosis frequently causes various symptoms of breathing disorders that can lead to several harmful sensations, such as headache, insomnia, indisposition, anxiety, shortness of breath and phobias. Owing to what, special tactics of proper breathing in neurotic disorders were developed, implemented and successfully applied to treating neurotic disorders [46].

Proper breathing started with static breathing exercises, since in this position the diaphragm is considered to be more mobile, while exhalation cycle would be two intervals bigger, than the inspiration. The patient was taught how to breathe in through his/her nose and how to exhale through the lips. Patients gradually shifted from static breathing exercises to dynamic breathing exercises.

Special attention should be paid to the article concerning establishment of the mental health care system in Georgia, which started out in the mid-XIX century [35,60]. According to M.Asatiani's colleague, the reference was made to Academician J. Orbeli [53], who specialized in medieval history of Southern Caucasus. Upon personal order of the former governor of the Caucasus, His Imperial Highness, Grand Duke Michael Nikolayevich of Russia (1932-1909), a special commission, headed by A. Libau, was formed. The main goal of the commission was to develop the project of a general hospital and a special home for the mentally ill.

On November 8, 1868, St. Michael's Hospital, existing until now, was put in service in Tbilisi. The building was designed by the famous architect Albert Salzmann. Up to 1868, patients were placed in a military hospital, or they were transmitted to Voronezh and Astrakhan (Russia) asylum for the mentally ill. At St. Michael's Hospital a small department with 24 beds (16 men and 8 women) started operating. Since then up to the end of the XX century there was only one institution of such profile throughout the territory of the South Caucasus region. In December 1869, treatment of mentally ill patients in psychiatric department started. On the very first day 11 patients were admitted. Later, the number of beds increased up to 56 in 1870 and 85 - in 1882.

A.Pavlovsky was appointed as the head of the department and served from 1868 to 1880. He was the first and a single official psychiatrist, for years, throughout the Caucasus and having gained a certain clinical experience working with Prof. I. Balinsky in St. Petersburg (Russia). The department was surrounded by a vast courtyard, very nice garden and vineyard. Due to the increasing number of patients, terminally ill ones had been moved for care to the military hospital with more number of beds to men's

section. By order of Public Alms Council, on the former estate of Prince Shervashidze, which adjoined to St. Michael's Hospital, secluded rooms for agitated patients, a dining room, buffet, garden and workshops were built. Moreover, three single rooms for privileged and wealthy patients, who were able to pay a higher fee, were also constructed.

Special attention was paid to nutrition quality control. Breakfast was served at 8 am, afternoon snack at 12 pm, lunch at 4 pm and dinner at 6 pm. In 1903, the menu sample for inpatient department was represented by nutritious appetizing meals of sufficient variety meeting the needs and expectations of patients:

- Borscht (beetroot and cabbage soup), barley soup, semolina soup, beans soup, soup with noodles;
- Stewed meat, cabbage rolls, cutlets with potatoes, cutlets with buckwheat;
- White and dark (rye) bread, also rye-wheat mix bread
- Lemon and fruits.

Menu plans included in particular, the beef, fish, chicken, lamb, bacon, ham, sausages, cottage cheese, cheese, sour cream, eggs, beans, tomatoes, cucumbers, carrots, cabbage, potatoes, beetroot, dried mushrooms, vermicelli, mustard, laurel leaf, parsley, vegetable oil, wine vinegar, salt, raisins, sorrel, onions, vanilla butter, sugar, lemon oil. As for beverages, common types of drinks included cranberry kvass, wine, milk, lemonade and a tea.

Personal and institutional possessions of patients were presented by shirt, pants, hoods for women, aprons, individual towels, dressing gowns, caps, woolen blankets, woolen robes, shoes, belts for pants, double-breasted jackets mattresses, pillowcases, soap, slippers, etc.

Professional status of psychiatrist and staff were protected by certain benefits. For instance, along with furnished apartment with heating and lighting, the doctor earned an annual salary of 1740 rubles, while an assistant physician - 360 rubles; an overseer - 300 rubles and other staff-members - 12 rubles per month.

In 1911, the two-storey stone building was erected for administrative purposes including a reception desk, rooms for doctors, overseers and assistant physicians In 1913, additionally the two-storey building with 30 inpatient beds was added. Laundry and the pump house were located on the bank of the Mtkvari (Kura) River. The largest number of patients presenting to the service were under the age 25-35. Since 1869 to 1910, almost 5197 patients (3770 men and 1427 women) were admitted to the hospital. The predominant contingent was presented by the noblemen and the townsfolk.

In 1917, doctor I. Goralevich suggested applying no-restraint principle that forbade putting straitjackets on violent patients. Despite the violence and severe agitation,

some patients were calmed down after a exposure two or three words of comfort. Most patients admitted to hospital were manic or with secondary dementia, “paranoia, melancholia, paralysis progressiva, psychosis epileptica, idiotismus, imbecillitas, psychosis periodica, lyssahumana” (human rabies), etc.

Patients’ premises were divided into a day and night units. During the daytime, quiet and obedient patients were engaged in reading books taken from a small library, they were also involved in various activities such as daily cleaning of the ward, working in the garden and playing cards, checkers and lotto. Each floor was provided with the overseer and personnel on duty and around –the- clock nursing care. Working hours for medical personnel lasted for 12 hours, while guards had a 24-hour shift. Such kind of schedule helped to keep order and tidiness in the department and at the same time it helped to maintain the effective operability of the employees .

During the years, efforts had been made to create a comfortable housing for mentally ill patients with less of automated discipline and maximum tolerance towards the patients. Great attention was paid to streamlining the social conditions of patients’ life.

Later, in 1893, the first asylum was opened in western Georgia, more particularly - in Kutaisi, in 1898, another asylum with 50 beds (30 men and 20 women) was built in Tbilisi. These shelters were designed for those with chronic mental illnesses. In addition, Tbilisi Railway Hospital set a psychiatric department and on January 1, 1910 and the number of patients reached more than 20. According to the rules of Medical-Care Services, patients enjoyed free-of-charge treatment for 2-3 months, and then could be discharged or transferred to a shelter. In other cities of Georgia, mostly in quiet countryside, in order to meet the most urgent needs, the houses for contempt and asylums with a small number of beds were set at the expense of State Land Tax, existing in Russian empire. Special attention was paid to complying hospitals and asylums with sanitary requirements and access to fresh air and adequate light. Some of these buildings were equipped with central heating and, later, even - electric lighting.

At the beginning of the 20th century, so-called principle of decentralization or principle of approaching mental health care to the population (especially to the remote areas) was introduced. In 1904, draft model of the central mental hospital-colony (900-950 beds - 700 for men and 300 for women) near Tbilisi was considered. This settlement was supposed to be built at the expense of the treasury, and to be set far away from the railway, to lessen sensory stimulation of patients from the noise, sounds and whistles of passing trains. The hospital-colony was planned to have a large enough amount of land for keeping a farm of live-

stock and poultry, the vineyards, as an agricultural labor in the gardens, farms and workshops (plumbing, tailoring, bookbinding, etc.) All these activities were incorporated in the treatment plans. It was scheduled to encourage patients by engaging them in favorable activities like reading, writing, music playing, dancing, singing, drawing and participating in theatrical performances. These kinds of amusements, especially in summer time, were to be held outside the hospital buildings, somewhere in the grove or forest, enjoying some food, removal of window bars and unnecessary fences in proper situations was also considered.

It was supposed to hold exhibitions of patients and employees’ art. Authors of the project also planned to create separate pavilions for able-bodied chronic patients (open-door system). It was also planned to open small psychiatric units in other hospitals, consisting of a general ward with a few beds and 1-2 separate small rooms to isolate the most restless patients. Unfortunately, lack of experienced specialists, psychiatrists and service personnel prevented the practical implementation of the above-mentioned innovative project.

Often, due to certain cultural norms and prejudices, mentally ill patients and their families often applied for help to the traditional healers or faith-based healing with involvement of priests or mullahs.

It should be noted that many patients lived at home in secret – behind closed doors, due to existing prejudices of the society towards the mental illness. Mostly, the population expressed sympathy to these patients. Mentally ill from richer families were often sent abroad without any medical examination. Many sick people roamed the streets of towns and villages as “harmless eccentrics” or “fools” and travelled to various holy sites hoping for healing.

Special attention was paid to the staff training in the mental hospital. For instance, to meet the requirements of “humanity and science”, in 1897, the paramedic school (the only institution in Caucasus region) was established at St. Michael’s Hospital in Tbilisi. Paramedics were obliged to study God’s law, languages, Latin, calligraphy, botany, arithmetic, geometry, drawing, history, geography, physics, zoology, anatomy, histology, physiology, pharmacy, pharmacognosy, chemistry, surgery, venereal, child, eye and dental diseases, massage, care, provision of first aid, hygiene (washing of bed-ridden patients, care for unkempt mentally ill), dissection, pathological anatomy, etc.; acquiring special skills to handle the violent and agitated patients and wean them away from bad habits (tearing the clothes, linen or mattresses, damaging and dirtying the walls of wards, masturbation, etc.) [20,48]. Students were instructed on how to teach patients to livable life skills, as well as to neatness and order.

Particular attention was paid to training such skills as dealing with the dying patients and persons with a tendency to self-torture and suicidal attempts (they should be kept under constant supervision by hospital staff). The bed of the dying was transferred to a separate, quiet room, or fenced off from other patients. Near-to-death patient should not be left unattended. The patient sometimes was able to accept the service, a smile and kindness. Medical assistant, a nurse had to do his bed, pillows, wipe sweat from his forehead and drive away the flies, rub lips and tongue with a wet cloth or sponge, hold the patient, if he rushed into the death throes. The training lasted for 1-1.5 years. Attendant, warden, servant or nurse who showed boorish attitude towards patients, was immediately dismissed from the service.

Finally, we would like to emphasize that a number of Georgian psychiatrists were conducting researches during 1920 – 1930. They widely presented quantitative and qualitative studies on methodology and on treatment of main mental disorders, described their views on psychology, characterology, pathophysiology, physiology, morphology, psychotherapy, classification and etc.

REFERENCES

1. ასათიანი მ. ფსიქონევროზები. ფსიქიკური მექანიზმები, ფიზიოლოგიური საფუძვლები, მეურნალობა. - ტფ.: სახელგამის გა-მა, 1932, 55.
2. ასათიანი მ. უმართებულო პასუხთა სიმპტომო-კომპლექსის ფსიქიკური მექანიზმები ისტერიის დროს. - ტფ.: 923 (პ/ტრაქტის 1-ლი სტ.); 24.
3. გობრონიძე ი. მწვავე ეგზოგენურ ფსიქიკურ აშლილობათა საკითხისათვის. საქართველოს ფსიქიატრიული სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის შრომების კრებული. თბილისი: 1939; 1: 134-183.
4. გოცირიძე ა.ფ. ექვსი წლის ისტერიული ფსიქოზი, მუტიზმით და კონტრაქტურებით-განკურნებული ფსიქო-ტერაპიის საშუალებით. ტფილისი: 1926; 15.
5. გუდიაშვილი ვ. სევდის ქარი (ისტერია). ტფილისი, სახელგამის სას. საკოლმეურნ. სექტორი: 1934; 38.
6. ღლონტი თ. სულით ავადმყოფები: (ხალხური საუბარი) / [საქ. წითელი ჯვრის საზოგადოება]. ტფილისი: წითელი ჯვრის საზოგადოების გამოცემა: 1925; 3: 46.
7. შენგელაია გ. მ. სისხლის სამართლის უფლება, ბოროტქმედობა და ბოროტქმედთა პიროვნების შესწავლის საკითხი. ტფ.: 1927; 451-456.
8. უზნაძე დ. ანრი ბერგსონი. ტფილისი: [ტფილისის უნივერსიტეტის გამოცემა], (სტ. "სახალხო საქმე"): 1920; III, [3]: 249.
9. უზნაძე დ. ძილი და სიზმარი. ტფ.: ფუნქც. ნერვულ დაავ. სამეცნ.-კვლევ. ინს-ტის გა-მა, 1936 (პარტგამ-ბის 1-ლი სტ.); 80.
10. Абдушелишвили М. К вопросу о соматическом профиле логоневротиков, 1932.
11. Асамбадзе Н. Типология заикания, 1934.
12. Асатиани М. Анализ теста, 1932.
13. Асатиани М. Метод репродуктивных переживаний в лечении психоневрозов и роль так называемых сигнальных симптомов психоневрозов. 1926.
14. Асатиани М. Условные рефлексы в приложении к симптомам психоневрозов. 1926.
15. Бжалава И. Типы внимания, 1935.
16. Варази В, Демурова Е., Кутателадзе Л. О состоянии мышечного тонуса по креатинному показателю при некоторых психоневрозах и эпилепсии, 1936.
17. Вешапели Н. Логоневрозы и их лечение, 1935.
18. Вешапели Н., Читава О. Катамнез трудновоспитуемых детей, 1930.
19. Герсамя В. К вопросу о влиянии минеральных вод Лугеля на эпилептические припадки, 1933.
20. Герценштейн К., фельдшер Краснюрченко А. Фельдшерский вопрос-от Общества Кавказских фельдшеров, 1911 Труды Первого Съезда служащих врачей гражданского ведомства на Кавказе: Т. 1-. Тифлис: 1912-1916. - 26.
21. Гоброгидзе Е. Инсулинотерапия шизофрении, 1938.
22. Гогитидзе Е, Цабадзе Д., Джорбенадзе А. Результаты патологоанатомических вскрытий трупов, 1933
23. Гоциридзе А. Психогения и ятрогения, 1929
24. Гоциридзе А. Ф. Двадцатипятилетние фобии, излеченные психотерапией. Современная медицина. Тбилиси, 1936.
25. Гоциридзе А. Ф. К вопросу о психогенных формах эпилепсии и их лечении психотерапией. Невропатология и психиатрия, 1929а, № 3-4.
26. Гоциридзе А. Ф. К методике гипноаналгезии при операциях. Труды Института функциональных нервных заболеваний. Тбилиси, 1936а, т. 1 (на русском языке).
27. Гоциридзе А. Ф. Катарзис в психотерапии. Клиническая медицина, 1929, № 1У.
28. Гоциридзе А. Ф. О ятрогенных и псевдоорганических заболеваниях. Врачебное дело, 1929 в, № 3-4.
29. Гоциридзе А. Ф. Психогения в гинекологии. Гозиздат, 1929.
30. Гоциридзе А. Ф. Шестилетний истерический мутизм с контрактурами, излеченный психотерапией. Современная медицина. Тбилиси, 1925.
31. Гоциридзе А. Характерологическая классификация личности. Сборник трудов Научно-исследовательского института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
32. Гоциридзе А., Квицаридзе Ш. Материалы по гравиданотерапии. 1935.
33. Гоциридзе А., Квицаридзе Ш. Окситерапия неврозов. 1938.
34. Гоциридзе А., Квицаридзе Ш., Материалы по лизатотерапии при функциональных нервных заболеваниях, 1937.
35. Гоциридзе Л. Признание душевнобольных. 1896.

36. Егизаров И. Обзорение психиатрии на Кавказе. 1903.
37. Жгенти В. Микроскопические исследования желез внутренней секреции, 1938.
38. Зурабашвили А. О диагностике шизофрении, 1938.
39. Зурабашвили А. Словесный эксперимент в психиатрии. Сборник трудов Научно-исследовательский института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
40. Кавтарадзе П., Исакадзе Е. Динамика данных кепалографии под влиянием лечения, 1935.
41. Кайшаури Т. Материалы по дефектам речи, 1935.
42. Квицаридзе Ш. Гравиданотерапия при органических заболеваниях мозга. 43. Сборник трудов Научно-исследовательский института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
44. Квицаридзе Ш. Лечение жидкостью Трунечка атеросклеротиков с неврастеническим синдромом. Сборник трудов Научно-исследовательский института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
45. Кипиани Ш. Индуцированный психоневроз, вызванный травматической истерией, 1936.
46. Маркарян В. Психогигиена, 1934.
47. Мгебришвили К вопросу применения кинезотерапии при невротических заболеваниях, 1936.
48. Мдивани К. Иллюзия установки истеричных, 1936.
49. Мендельсон А. Уход за душевнобольными, 1898 Санкт-Петербург : К.Л. Риккер, 1898. - VI, 196 с. : ил.; 24.
50. Ментешашвили И. Инволюционные психозы. Сборник трудов Научно-исследовательский института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
51. Накашидзе Е. К вопросу о лечении шизофрении кардиологом. Сборник трудов Научно-исследовательский института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
52. Накашидзе Е. О клиническом своеобразии бредовых психозов позднего времени, 1936.
Николава И. К методике психотерапии табакокурения. Сборник трудов Научно-исследовательский института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
53. Орбели Л. Исторический очерк призрения душевнобольных. Общественная психиатрия, 1903.
54. Паркадзе М. Результаты светотерапии при эпилепсии, 1936.
55. Сакварелидзе С. Цитоархитектоника мозга. Сборник трудов Научно-исследовательский института психиатрии Грузии. Тб.: 1939.
56. Тер-Овакимов Я. Безболезненные роды под влиянием гипнотических внушений, 1929.
57. Харадзе Е. Психовестибулярный симптомокомплекс у невротиков, 1938.
58. Чаргейшвили А. Вестибулярный рефлекс для определения тонууса вегетативной нервной системы, 1938.
59. Читава О. К клинике астенических состояний, 1935.
60. Эрикссон Э.В. Душевно и нервно-больные в Абастумане в сезон 1902 года. Тифлис: Тип. Т.М. Ротинианца, 1902. - 25.

SUMMARY

HISTORY OF PSYCHIATRY IN GEORGIA: HIDDEN PAGES (DEDICATED TO OUR TEACHERS)

^{1,2}Kentchadze V., ^{1,2,3}Okribelashvili N., ²Naneishvili G.

¹*I.Javakhishvili Tbilisi State University*; ²*"Mentalvita – Mental Health Center" Ltd*; ³*"Center for Mental Health and Prevention of Addiction" Ltd*

Psychiatry preserves a special place among the diverse medical specialties. It is noteworthy that in Europe and America the professional and scientific psychiatry gradually emerged during the second half in 1800s. Roots of psychiatry in Georgia go back to the distant past. However, the modern scientific psychiatry started developing in Georgia shortly after the foundation of the medical faculty at Tbilisi State University (1921) and is closely associated with the name of Prof. M.Asatiani (1882-1938).

This survey reflects data from all obtainable and basic psychiatric records of this period and provides brief description of significant achievements of psychiatrists, working in Georgia during 1920-1940 (M. Asatiani, A. Gotsiridze, N. Veshapeli, O. Chitava, Sh. Kipiani, G. Shengelaia, I. Menteshahvili, A. Zurabashvili, I. Bzhilava, E. Nakashidze, E. Gobronidze, V. Gudishvili, Sh. Kvitsaridze, A. Amirgarov, N. Shubladze, I. Tavdishvili, Hovakim, Nikolava, Sulava, Shiukashvili, I. Egizarov). Finally, we would like to emphasize that Georgian psychiatrists widely presented quantitative and qualitative studies on methodology and on treatment of main mental disorders, described their views on psychology, characterology, pathophysiology, physiology, morphology, psychotherapy, classification and etc.

Keywords: psychiatry, main mental disorders, psychology.

РЕЗЮМЕ

МАЛОИЗВЕСТНЫЕ СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ ПСИХИАТРИИ В ГРУЗИИ (ПОСВЯЩАЕТСЯ НАШИМ УЧИТЕЛЯМ)

^{1,2}Кенчадзе В.Г., ^{1,2,3}Окрибелашвили Н.Д., ²Нанейшвили Г.Б.

¹*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили*; ²*Менталвита – Центр психического здоровья*; ³*Центр психического здоровья и профилактики наркомании, Тбилиси, Грузия*

Среди медицинских специальностей психиатрия занимает особое место. Профессиональная и научная психиатрия возникла в Европе и Америке в XIX веке.

Становление современной грузинской психиатрии связано с преподаванием медицины в Тбилисском государственном университете, основанном в 1918 г. В статье собран весь имеющийся материал, ключевые психиатрические записки, описаны значительные достижения психиатров, работающих в Грузии, на стыке XIX и XX веков. Яркие личности и талантливые ученые - М. Асатиани, А. Гоциридзе, Н. Вешапели, О. Читава, Ш.Кипиани, И. Ментешашвили, А. Зурабашвили, Г. Шенгелая, И. Бжалава, Е. Гобронидзе, Ш. Квициридзе, Е.Накашидзе, А.Амирагов, Н. Шубладзе, Николава, Сулава, Шиукашвили, Эгизаров, сплотились вокруг психиатрической клиники Тбилисского государствен-

ного университета (1921), Научно-исследовательского института психиатрии (1925) и Тбилисского института функциональных и нервных болезней и создали грузинскую психиатрическую школу.

В 1920-1940 гг. известными грузинскими учеными психиатрами проводились исследования по методологии, проблематике, психологии, характерологии, патофизиологии, физиологии, морфологии, клинической дифференциации, классификации, терапии и психотерапии психических заболеваний. В статье особое внимание уделяется историческим фактам возникновения больничной психиатрии в Грузии.

რეზიუმე

ქართული ფსიქიატრიის ისტორიის ნაკლებად ცნობილი ფურცლები
(ედვენება ჩვენს მასწავლებლებს)

^{1,2} გ. კენჭაძე, ^{1,2,3} ნ. ოკრიბელაშვილი, ² გ. ნანეიშვილი

¹ ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;

² შპს „მენტალვიტა-ფსიქიკური ჯანმრთელობის ცენტრი“;

³ შპს „ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი“

სამედიცინო სპეციალობებს შორის ფსიქიატრიას განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს. ფსიქიატრიის, როგორც პროფესიის და როგორც მეცნიერების ჩამოყალიბება ევროპასა და ამერიკაში მე-19 საუკუნეში დაიწყო. საქართველოში სამეცნიერო ფსიქიატრიის პირველი ნაბიჯები უკავშირდება ერთი მხრივ, 1918 წელს დაარსებულ თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში სამედიცინო განათლების პროცესის დაწყებას, მეორე მხრივ კი - გამოჩენილი ქართველი ფსიქიატრის, პროფ. მასათიანის (1882-1938) სახელს. წარმოდგენილ ნაშრომში ასახულია XIX და XX საუკუნეების მიჯნაზე საქართველოში შესრულებული, ყველა ყურადღება ფსიქიატრიული კვლევის ამსახველი შრომები. სტატიაში განხილულია

1920-1940 წწ. ქართველი ფსიქიატრების მიერ (მასათიანი, ი.ბუაღავა, ე.გობრონიძე, ა.გოცირიძე, ნ.ვეშაპელი, ა.ზურაბაშვილი, შ.კვიციანიძე, ი.მენტეშაშვილი, ე.ნაკაშიძე, ო.ჭითავა, შ.ყიფიანი, გ.შენგელაია, ა.ამირაგოვი, ნ.შუბლაძე, ჰოვაკიმი, ნიკოლავა, სულავა, შიუკაშვილი, ეგიზაროვი) ჩატარებული კვლევები ფსიქიკური აშლილობების დიაგნოსტიკის, მეთოდოლოგიის და მკურნალობის საკითხებში. წარმოდგენილია მათი ხედვა ფსიქოლოგიის, ქარაქტეროლოგიის, პათოფიზიოლოგიის, ფიზიოლოგიის, მორფოლოგიის, ფსიქოთერაპიის და დაავადებათა კლასიფიკაციის ირგვლივ. განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს პირველი ფსიქიატრიული დაწესებულებების დაარსების ისტორიული მიმოხილვა.

* * *