

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 6 (111) Июнь 2004



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

№ 6 (111), 2004

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

“Georgian Medical News” is a Georgian-Russian-English-German monthly journal and carries original scientific articles on medicine and biology, which are of experimental, theoretical and practical character.

“Georgian Medical News” is a joint publication of GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.). It is listed in the catalogue of The Central Scientific-Medical Public Library of Russian Federation and world-wide catalogues: *“Ulrich’s International Periodicals Directory”* and *“Medical and Health Care Serials in Print”*. Articles from the bulletin are under review of *scientific and technological informative journal of the Russian Academy of Sciences*.

“Georgian Medical News” - ежемесячный научно-медицинский рецензируемый журнал, в котором на русском, английском и немецком языках публикуются оригинальные научные статьи экспериментального, теоретического и практического характера в области медицины и биологии, статьи обзорного характера, рецензии; периодически печатается информация о проведенных научных мероприятиях, новшествах медицины и здравоохранения.

“Georgian Medical News” является совместным изданием с Международной Академией Наук, Образования, Искусств и Естествознания (IASEIA) США.

“Georgian Medical News” входит в каталог Государственной Центральной научно-медицинской библиотеки Российской Федерации и Всемирные каталоги *Ulrich’s International Periodicals Directory* и *Medical and Health Care Serials in Print*. Статьи из журнала реферируются в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

“Georgian Medical News” - არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, რომელშიც რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

“Georgian Medical News” წარმოადგენს ერთობლივ გამოცემას აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიასთან (IASEIA) ერთად.

“Georgian Medical News” შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში *“Ulrich’s International Periodicals Directory”* და *“Medical and Health Care Serials in Print”*. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატულ ჟურნალში და ინახება მედიცინის მონაცემთა ბაზაში.

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

ПОПЕЧИТЕЛЬСКИЙ СОВЕТ

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Алексей Герасимов (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели, Николай Гонгадзе, Палико Кинтрая,
Теймураз Лежава, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили,
Фридон Тодуа, Рамаз Хецуриани, Рамаз Шенгелия,
Рудольф Хохенфеллнер, Вальтер Стакл, Лео Бокерия

Website:

www.geomednews.org.ge

www.geomednews.org

www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 93 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32) 22 54 18, 39 47 82,

Fax: +995(32) 22 54 18, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@aol.com

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

COUNCIL OF TRUSTEES

Michael Bakhmutsky (U.S.A.), Alexander Gunning (Germany),
Alexey Gerasimov (Georgia), David Elua (U.S.A.),
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (U.S.A.)

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Nicholas Gongadze, Paliko Kintraya,
Teymuraz Lezhava, Kharaman Paghava, Nicholas Pirtskhalaishvili,
Pridon Todua, Ramaz Khetsuriani, Ramaz Shengelia,
Rudolf Hohenfellner, Walter Stackl, Leo Bokeria

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 39-37-76
995 (32) 22-54-18
995 (32) 39-47-82
Fax: 995 (32) 22-54-18

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org.ge
www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанная через полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра. Используемый компьютерный шрифт - **Times New Roman (Кириллица)**, размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй. Файл следует озаглавить латинскими символами.

2. Размер статьи должен быть не менее пяти и не более десяти страниц машинописи, включая указатель и резюме.

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

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

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

5. Фотографии должны быть контрастными и обязательно представлены в двух экземплярах. Рисунки, чертежи и диаграммы следует представлять четко выполненные тушью; фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении.

На обороте каждого рисунка карандашом указывается его номер, фамилия автора, сокращённое название статьи и обозначаются верхняя и нижняя его части.

Подписи к рисункам составляются обязательно на отдельном листе с указанием номеров рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции; в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ, использованных автором. Следует указать порядковый номер, фамилию и инициалы автора, полное название статьи, журнала или книги, место и год издания, том и номер страницы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы. Указатель иностранной литературы должен быть представлен в печатном виде или написан от руки четко и разборчиво тушью.

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

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

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском языке и список ключевых слов (Key Words).

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

1. Articles must be provided with a double copy 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 diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume, must be at least 5 pages and not exceed the limit of 10 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Articles must have a short (half page) Resume in English and a list of Key Words.

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

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

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

ავტორთა საყურადღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაგიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სივანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 5 გვერდზე ნაკლებსა და 10 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეს ჩათვლით.

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

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

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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

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

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

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ ენაზე არანაკლებ 0,5 გვ. მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით) ტექსტუალური ნაწილი (არ უნდა იყოს 12-15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების (Key words) ჩამონათვალი.

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.

თირკმლისა და შარდსაწვეთის კენჭების დაშლა

უოპერაციოდ

დისტანციური ლითოტრიფსია

გასული საუკუნის 80-იანი წლებიდან მოყოლებული გერმანული ფირმა “Dornier“-ს მიერ შექმნილი აპარატის (ლითოტრიფტორის) მეშვეობით შესაძლებელი ხდება თირკმლისა და შარდსაწვეთის კენჭების დაშლა ქირურგიული ჩერვის გარეშე.

აღ. წულუკიძის სახელობის უროლოგიის ეროვნული ცენტრის ბაზაზე ფუნქციონირებს ლითოტრიფსიის ცენტრი, აღჭურვილი ბოლო თაობის ლითოტრიფტორით “Dornier Compact Delta”, რომელიც ელექტრო-მაგნიტური გზით გამოიმუშავებს დარტყმით-ტალღოვან იმპულსებს და მათი კომპიუტერული დამიზნებით ახდენს კენჭების დაშლას.

შარდკენჭოვანი დაავადების მქონე ავადმყოფებს კონსულტაციებს უწევენ უროლოგიის ეროვნული ცენტრის წამყვანი სპეციალისტები.

კენჭების დაშლა ხდება ლითოტრიფსიის სეანსების საშუალებით საზღვარგარეთ სერტიფიცირებული სპეციალისტების მიერ ამბულატორულად, კეთილმოწყობილი დღის სტაციონარის პირობებში. სეანსების რაოდენობა დამოკიდებულია კენჭის (კენჭების) ქიმიურ შემადგენლობასა და ზომაზე.

დისტანციურ ლითოტრიფსიას გააჩნია მრავალი უპირატესობა ქირურგიულ ჩარევასთან შედარებით:

- მკურნალობის ფასი შედარებით დაბალია
- მკურნალობის პერიოდში ავადმყოფი ინარჩუნებს შრომისუნარიანობას და სოციალურ აქტივობას
- ავადმყოფი განთავისუფლებულია ოპერაციასთან დაკავშირებული ტკივილების განცდებისაგან
- შესაძლებელია ლითოტრიფსია ჩატარდეს ხანდაზმულ პაციენტებსა და ბავშვებს
- კენჭის შარდსაწვეთში გაჭედვის ანუ თირკმლის კოლიკის შემთხვევაში ტკივილების კუპირება ხდება ქირურგიული ჩარევის გარეშე

ამ უპირატესობების გამო ლითოტრიფსიის მეთოდმა, როგორც ქირურგიული მკურნალობის ალტერნატივამ, ფართო გავრცელება ჰპოვა მთელ მსოფლიოში

თბილისი, წინანდლის ქ. №9 (მეტრო 300 არაგველთან)
უროლოგიის ეროვნული ცენტრის I სართული,
შ.პ.ს. “ლითოტრიფსია”

Содержание:

НАУКА стр. 7

Научные публикации:

- Григолия Г.Н., Махатадзе Т.А.**
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА НИЗКОПОТОЧНОЙ
ВЕНТИЛЯЦИИ КИСЛОРОДНО-ВОЗДУШНОЙ
СМЕСЬЮ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ стр. 7
- Арчвадзе Б.К., Ломсадзе Г.В., Ломсадзе В.Г.**
РЕЛАПАРОТОМИЯ ПОСЛЕ АППЕНДЭКТОМИИ стр. 11
- Суламанидзе И.Ю., Григолия Г.Н.**
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ЗАКРЫТОЙ МИТРАЛЬНОЙ
КОМИССУРОТОМИИ стр. 15
- Кедия Г.Т., Кедия М.Т., Трусс М., Ионас У., Чигогидзе Т.Г., Манагадзе Л.Г.**
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО КЛАССА NO-ДОНОРОВ И
НАТРИУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С-ТИПА НА ИЗОЛИРОВАННУЮ
ГЛАДКОМЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПРОСТАТЫ стр. 18
- Цагарейшвили Г.Г.**
ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГРАММ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ стр. 24
- Твилдиани Х.Г., Окропиридзе Т.В.**
ПРИМЕНЕНИЕ ГАПКОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И
РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ стр. 30
- Каджая Н.Т.**
ПРЕВЕНЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАГОСПИТАЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ ИНТЕРЛЕЙКИН-2 стр. 33
- Tsitsishvili D.**
COMPLICATIONS IN CORRECTING RHINOPLASTY стр. 36
- Barbakadze V., Koblianidze L.**
HYPERTENSION CONTROL IN GEORGIA: THE KEY TO
THE EPIDEMIC OF CARDIOVASCULAR DISEASE стр. 40
- Беридзе Л.Р.**
ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ
ПЕРВИЧНОМ И ВТОРИЧНОМ ДЕМОДЕКОЗЕ КОЖИ стр. 43

Toidze O., Japaridze G., Kevanishvili Z. KIMMERLE'S ANOMALY: AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE PECULIARITIES	стр. 46
Kirtadze I. RISKY BEHAVIOR AND EARLY INHALANT USE	стр. 49
Долидзе И.Д . Имнаишвили Э. Г. Шихашвили М.Ф. ВЛИЯНИЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ПСИХО-МОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	стр. 52
Чантурия Н.Ю., Русидзе В.Л. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ НА ФОНЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	стр. 55
Сихарулидзе Д.В., Бегеладзе Л.А., Гомелаури Л.И., Какабадзе А.О., Бекая Г.Л. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОСЛЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ, РЕИНФУЗИИ И ПРОЦЕССА ОКСИГЕНАЦИИ	стр. 59
Тваладзе Ш.Т., Цагарели З.Г. УЛЬТРАСТРУКТУРА ЦИТОТРОФОБЛАСТА И СИНЦИТИО-КАПИЛЛЯРНЫХ МЕМБРАН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	стр. 62
Балабан Н.В. КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИОПРЕПАРАТОВ И ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ	стр. 67
Papava V., Khardzeishvili O., Kochiashvili D. THE RESULTS OF ³⁴ BE12(CK 903) INVESTIGATIONS IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	стр. 70

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА НИЗКОПОТОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ КИСЛОРОДНО-ВОЗДУШНОЙ СМЕСЬЮ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Григолия Г.Н., Махатадзе Т.А.

*Национальный центр хирургии им. К.Эристави; Кардиохирургическая клиника
“Открытое сердце”, отделение кардиоанестезиологии и кардиореанимации*

Низкопоточная вентиляция (НВ) во время общей анестезии приобретает все большую популярность, особенно в Европе, где, в отличие от США, она игнорировалась вплоть до середины 90-х годов прошлого века [2,5]. Возрастающий интерес к НВ обусловлен, в первую очередь, появлением соответствующей анестезиологической техники – наркотных аппаратов с т.н. decoupling valve (которая обеспечивает подачу свежего газа только в фазу выдоха, тем самым, не влияя на минутный объем дыхания) и соответствующим мониторингом и системой тревог. При наличии современной аппаратуры и опыта анестезиолога, преимущества НВ во время операции по сравнению с другими методами очевидны: уменьшение потери тепла и влаги из организма больного, отсутствие загрязнения окружающей среды и значительная экономия кислорода, закиси азота и ингаляционных анестетиков (ИА) [4,11].

Метод НВ с использованием смеси кислорода и закиси азота по сей день пользуется популярностью. Метод подробно описан как зарубежными авторами, так и в наших работах [1,3,6]. Вместе с тем, закись азота в настоящее время почти не используется в кардиоанестезиологии из-за ее кардиодепрессивного свойства и опасности возникновения газовой эмболии [8]. В настоящее время вновь возник интерес к использованию ИА в кардиоанестезиологии. Обусловлено это как синтезом новых ИА (севофлюран, десфлюран), так и появившимися в последнее время сообщениями о защитном эффекте ИА (изофлюран, севофлюран) во время ишемии миокарда [9,10].

Отказ от закиси азота во время операции требует использования кислородно-воздушной смеси для снижения концентрации кислорода во вдыхаемой

смеси газов. В специальной литературе выявлены лишь единичные труды зарубежных авторов [3], посвященные экспериментальным исследованиям по применению низкопоточной вентиляции кислородно-воздушной смесью.

Целью настоящего исследования явилось установление безопасности и эффективности метода НВ кислородно-воздушной смесью и изофлораном при кардиохирургических операциях.

Материал и методы. Наблюдались 100 больных, оперированных по поводу ишемической болезни сердца (75 больных) и клапанной патологии (25 больных). Средний возраст больных составил $55,3 \pm 7,5$ лет, средняя масса тела – $78,4 \pm 10,1$ кг. 85 операций было проведено в условиях нормотермического искусственного кровообращения (ИК), 15 – без ИК. После стандартной премедикации (морфин – 10 мг в/м и мидазолам 15 мг внутрь) индукция в наркоз осуществлялась в/в введением фентанила 7,5 мкг/кг, мидазолама 0,15 мг/кг и панкурониума на 0,1 мг/кг массы тела. После 4-5 минутной оксигенации через маску проводилась интубация трахеи трубкой с манжетой. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) осуществлялась наркотным аппаратом Fabius – Dräger. Перед операцией аппарат проверялся на герметичность: утечка не должна была превышать 100 мл/мин при давлении 20 мбар. После подсоединения больного к аппарату поток кислорода на ротаметре устанавливался в объеме 0,3 л/мин. Начальный поток воздуха на ротаметре составлял 0,2 л/мин. Через определенное время (15-20 мин) концентрацию кислорода на вдохе (постоянно мониторируемая величина на аппарате) постепенно начинали снижать таким образом, чтобы FiO_2 на вдохе был в пределах 0,4-0,45. Обязатель-

ным условием являлось установление на наркозном аппарате нижней границы тревоги FiO_2 на вдохе, на уровне 0,3. Примерно через 60-90 минут поток воздуха на ротаметре полностью закрывали, при этом FiO_2 на вдохе оставался стабильным в пределах 0,4-0,45. При снижении FiO_2 ниже 0,4 поток кислорода на ротаметре увеличивали до 0,35 л/мин. Минутный объем дыхания устанавливали следующим образом: частота дыхания во всех случаях была равна 10/мин, дыхательный объем сначала устанавливался из расчета 10 мл/кг, в дальнейшем, в ходе операции, он корректировался по показателям $PaCO_2$ (37-43 мм рт.ст.). Для связывания выделенного углекислого газа использовались натронной известью (soda-lime Drägerisorb 800), которая меняет цвет на фиолетовый после выработки собственного ресурса. Обычно до этого дело не доходило, т.к. мы меняли натронную известь после каждой операции. Объем используемого нами контейнера для натронной извести составлял 750 мл. В качестве ИА мы пользовались изофлюраном. Масс-спектрометром Vamos-Dräger постоянно определяли концентрацию изофлюрана и углекислого газа как выдыхаемой, так и выдыхаемой газовой смеси в дыхательном контуре наркозного аппарата. Газовая смесь, забираемая масс-спектрометром для анализа (примерно 150 мл/мин), возвращалась обратно в дыхательный контур. Испаритель изофлюрана Dräger-Varog 2000 находился вне контура циркуляции. После интубации больного мы максимально открывали испаритель (5 об%) до достижения концентрации изофлюрана в выдыхаемой смеси 1,0 – 1,2 об% (примерно 1 MAC) и затем постепенно закрывали его для поддержания этого уровня. Во время наиболее травматичных манипуляций дополнительно вводили фентанил. Общий расход фентанила на операцию составил, в среднем, 13-17 мкг/кг массы тела. За 10-15 минут до окончания операции, поток воздуха на ротаметре полностью закрывали, а поток кислорода увеличивали до 0,5 л/мин. В отделении интенсивной терапии больных переводили на полную ИВЛ и экстубировали в течение 2-4 часов после операции. В течение всей операции следили за кислотно-щелочным состоянием и стабильностью гемодинамики монитором РМ 8060 – Dräger, в ряде случаев (35 больных) устанавливали катетер Сван-Ганса в легочную артерию. Определяли температуру и влажность дыхательных путей, расход кислорода и воздуха, а также коэффици-

ент эффективности расхода изофлюрана (Q_{eff}) по формуле Ernst [7]:

$$Q_{eff} = V_u / V_{del},$$

где V_u – израсходованное количество изофлюрана, V_{del} – достаточное количество изофлюрана.

Кроме того, определяли среднюю стоимость анестезиологического пособия. Полученные данные сравнивали с данными при использовании высокопоточной вентиляции в нашем предыдущем исследовании [1]. Статистический сравнительный анализ полученных результатов проводился по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У всех больных показатели оксигенации, газообмена и кислотно-щелочного состояния были в норме. PaO_2 колебалось в пределах 90-120 мм рт.ст., $PaCO_2$ – 37-43 мм рт.ст., SpO_2 – 96-100%. Эти показатели не оказывали влияния на гемодинамику больных. Длительность операции составила, в среднем, 202 ± 28 минут. Средний расход кислорода на одну операцию составил $44,5 \pm 3,8$ л/мин (не считая индукции наркоза), воздуха – $23,4 \pm 4,2$ л/мин. Известно, что потребление кислорода определяется формулой Brody [7]:

$$VO_2 \text{ (ml/min)} = 10 \times BW(\text{kg})^{3/4},$$

где BW – масса тела больного.

У больного весом 75 кг оно составляет, в среднем, 250 мл/мин. Этот показатель постоянный и в ходе операции в зависимости от времени не меняется. Случаи его понижения отмечаются только при углублении наркоза и при гипотермии. Именно поэтому, установление на ротаметре наркозного аппарата потока кислорода в пределах 0,25 – 0,3 л/мин вполне достаточна для больного. Что касается воздуха, то он необходим для снижения концентрации кислорода на вдохе. Известно, что азот (79% состава воздуха) не поглощается организмом и поэтому при низкопоточной вентиляции его концентрация в дыхательном контуре постепенно возрастает. Поэтому, если с течением времени не уменьшать поток воздуха на ротаметре, процентное содержание кислорода в дыхательном контуре будет уменьшаться до гипоксической концентрации (<25%). Через определенный промежу-

ток времени, при достижении требуемого FiO_2 , поток воздуха на ротаметре можно закрыть и при этом концентрация кислорода в дыхательном контуре прекратит увеличиваться. Более того, с течением времени FiO_2 проявляет тенденцию к снижению, что требует увеличения потока кислорода на ротаметре до 0,35 л/мин. Обусловлено это скорее всего выделением из организма больного растворенного в крови азота.

Поглощение организмом ингаляционных анестетиков (в том числе изофлюрана) определяется по формуле Lowe [7]:

$$\text{Van (ml/min)} = f \times \text{MAC} \times \lambda_{\text{B/G}} \times Q \times t^{1/2},$$

где MAC – минимальная альвеолярная концентрация, $\lambda_{\text{B/G}}$ – коэффициент распределения кровь/газ, Q – коэффициент перевода в стандартные расчеты, t – время.

Согласно формуле, поглощение ИА зависит от величины установленной MAC (минимальная альвеолярная концентрация) и коэффициента распределения кровь/газ, т.е. способности анестетика растворяться в крови. Чем больше растворимость анестетика в крови, тем больше времени требуется для достижения адекватной альвеолярной концентрации и тем больше времени требуется для достижения требуемой глубины анестезии. Ввиду того, что альвеолярную концентрацию анестетика точнее отражает концентрация анестетика в выдыхаемой, а не во вдыхаемой смеси, то во время НВ становится необходимым мониторировать именно эту величину. Испарители ИА обычно установлены вне контура циркуляции, поэтому величина газа-испарителя проходящего через него равна суммарному газотоку по ротаметрам наркозного аппарата (кислород + воздух), а т.к. этот суммарный газоток гораздо меньше минутного объема вентиляции, то для достижения необходимого объемного процента ИА в выдыхаемом воздухе необходимо определенное время, которое прямо пропорционально растворимости ИА в крови. При использовании изофлюрана мы считаем достаточной концентрацию 0,8 – 1,0 об% в выдыхаемой смеси. Для достижения этой величины при нашем общем газотоке равном 0,4 – 0,45 л/мин требовалось примерно 10-15 минут после начала ИВЛ. Учитывая, что больной во время индукции в наркоз получал анальгетик – фентанил и гипнотик –

мидазолам, то эти 10-15 минут от начала ИВЛ больной не проводил в условиях неадекватной анестезии. После закрытия испарителя, перед завершением операции, изофлюран начинает выделяться из крови и поэтому его концентрация в выдыхаемой смеси всегда больше, чем во вдыхаемой. Это продолжается примерно 10-20 минут. Поэтому, при экстубациях на операционном столе после НВ необходимо закрывать испаритель за 15-20 минут до окончания операции. Ввиду того, что после кардиохирургических операций мы не практикуем экстубацию на операционном столе, то ингаляция анестетика продолжалась до конца операции. Дополнительное использование фентанила во время особо травматичных этапах операции (стернотомия, перикардотомия, ушивание грудины) дает возможность поддерживать постоянство газонаркоотической смеси без скачков от НВ к высокопоточной вентиляции и позволяет снизить теплопотерю из легких больного; температура газонаркоотической смеси достигала 32-35° С спустя 30 минут после НВ, что было достоверно выше $p < 0,05$ чем при высокопоточной вентиляции и обеспечивало адекватную влажность дыхательного контура ($> 55 \text{ мгН}_2\text{О/л}$), $p < 0,01$ по сравнению с высокопоточной вентиляцией [1].

Эффективность использования ИА определяется отношением величины поглощенного анестетика к величине доставленного в дыхательный контур. В нашем случае, при НВ эта величина составила 0,72 по сравнению с 0,18 при использовании высокопоточной вентиляции, $p < 0,001$ [1]. Это свидетельствует о значительной экономии ИА, что приобретает особо важное значение при использовании дорогостоящих современных ИА (севофлюран, десфлюран). В случае с изофлюраном средняя экономия на одну операцию составила 30-32\$, что при пересчете на 1000 операций дает экономию, эквивалентную стоимости одного современного наркозного аппарата.

В заключение необходимо отметить, что использование НВ кислородно-воздушной смесью с использованием ИА является безопасным и эффективным методом. Необходимыми условиями осуществления НВ являются постоянный мониторинг концентрации кислорода и ИА в дыхательном контуре и наличие точной системы тревог в наркозном аппарате.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григолия Г.Н., Ахаладзе В.М., Мурусидзе И.Р. и др. Эффективность метода низкотоочной анестезии у кардиохирургических больных. // Сб. трудов посв. 100-летию Э.Пипия. – Тб.: 2001. – С.24-29.
2. Baum J., van Aken H. Calcium hydroxide lime-a new carbon dioxide adsorbent: a rationale for judicious use of different absorbents // Europ.J.Anaest. – 2000. - N17. – P.597-600.
3. Baum J., Woehlck H.J. Interaction of inhalational anaesthetics with CO₂ absorbents // Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology. – 2003. - N17. – P.63-76.
4. Baum J., von Bormann B., Meyer J., van Aken H. Sauerstoff als Tragergas in der klinischen Anesthesie // Anesth. and Intensivmedizin. – 2004. - N45. – P.124-135.
5. Goeters C., Reinhardt C., Gronau E., et al. Minimal flow sevoflurane and isoflurane anaesthesia and impact on renal function // Europ.J.Anaest. – 2001. - N18. – P.43-50.
6. Honemann C., Hahnenkamp H., Mollhoff T., et al. Minimal-flow anaesthesia with controlled ventilation: comparison between laryngeal mask airway and endotracheal tube // Europ.J.Anaest. – 2001. - N18. – P.458-466.
7. Lowe H., Ernst E. The Quantitative Practice of Anesthesia. Williams & Wilkins. – Baltimore: 1981.
8. Peters J., Bezstarosti J., van Eden et al. Safety and efficacy of semiclosed circle ventilation in small infants // Pediatric Anaesth. – 1998. - N8. – P.299-304.
9. Spence A. Environmental pollution by inhalation anaesthetics // Br.J.Anaesth. – 1987. - N59. – P.96-103.
10. Strum D., Eger II E. The degradation, absorption and solubility of volatile anesthetics in soda lime depends on the water content // Anesth.Anal. – 1994. - N78. – P.340-348.
11. Virtue R. Low Flow and Closed System Anesthesia // Anesthesiology. – 1974. - N40. – P.196-198.

SUMMARY

METHOD OF LOW-FLOW OXYGEN/AIR MIXTURE VENTILATION IN ANESTHESIOLOGY PRACTICE

Grigolia G., Makhatadze T.

K.Eristavi National Center of Surgery; Department of Cardioanesthesia and Intensive Care Unit, Cardiac Surgery Clinic “Open Heart”

Inhalation isoflurane anesthesia by low-flow oxygen/air mixtures of fresh gas ventilation was used in 100 patients with ischemic heart diseases and valvular pathology. Oxygen/air gas mixtures are necessary to diminish the negative inotropic effect and trend towards increasing gas embolism with nitrous oxide during cardiac operations. The advantages of low-flow oxygen/air mixtures of fresh gas ventilation consist in a lower loss of humidity and heat from the patient's airways during surgery, a lower contamination of the air in the operating room, and a lower cost of anesthesia. The cost-effectiveness of operation with low-

flow oxygen/air mixture of fresh gas ventilation and isoflurane anesthesia compared with high-flow oxygen/air mixture of fresh gas ventilation and isoflurane anesthesia is about 30-35 US\$. If adequately monitored, such ventilation is an effective and safe method of inhalation anesthesia, which can be used with good results in routine practice.

Key words: anesthesia, closed circuit, low-flow ventilation, oxygen/air mixtures, cost of anesthesia.

Рецензент: д.м.н. проф. Н.Г.Лебанидзе

РЕЛАПАРОТОМИЯ ПОСЛЕ АППЕНДЭКТОМИИ

Арчвадзе Б.К., Ломсадзе Г.В., Ломсадзе. В.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет,
I клиническая больница; клиника "Имеди", г. Гори

Аппендэктомия является самой частой операцией, производимой на органах брюшной полости. Она составляет 30-40% всех хирургических вмешательств. Несмотря на то, что аппендэктомия пользуется славой "простой" операции, после нее нередко возникают такие осложнения, которые вынуждают хирурга произвести релапаротомию. Речь идет о довольно частых случаях запущенных, осложненных форм острого аппендицита, а также о технических и тактических погрешностях проведенной аппендэктомии, создающих условия для развития опасных состояний, которые требуют повторного раскрытия и ревизии брюшной полости [6]. Летальность после таких операций остается высокой, хотя возможности ее снижения не исчерпаны.

В литературе приводятся данные о повторных чревосечениях после аппендэктомии. Согласно данным некоторых авторов частота релапаротомий после операций, проведенных по поводу острого аппендицита, составляет 0,35-2,2% от общего числа аппендэктомий [4,5].

Целью исследования явилось установление причин возникновения послеоперационных осложнений, которые наиболее часто приводят к повторным вмешательствам после аппендэктомий, а также рассмотрение профилактических мероприятий, направленных против развития подобных осложнений.

Материал и методы. Нами проанализирован материал, касающийся релапаротомий у больных, оперированных по поводу острого аппендицита. За 12-летний период (с 1992 до 2004 гг) произведено 1341 аппендэктомий. Из-за возникших в послеоперационном периоде осложнений 15 пациентам произведено 18 релапаротомий (1,34%). Из них трем произведена повторная релапаротомия. Женщин было 4, мужчин - 11. Все пациенты поступили позднее суток от начала заболевания. Из 15 больных после релапаротомии умерли 3 (20%).

Среди повторно оперированных 1 больной был в возрасте до 10 лет, 4 - в возрасте 10-19 лет, 7 - в возрасте 20-39 лет, в возрасте 40-59 лет - 2, старше 60-и лет - 1 больной.

Таблица. Перечень осложнений, ставших причиной релапаротомий

№	Осложнение	Количество
1.	Разлитой гнойный перитонит	7 (38,9%)
2.	Острая кишечная непроходимость	5 (27,7%)
3.	Абсцессы брюшной полости	4 (22,2%)
4.	Кровотечение из культи брыжейки аппендикса	1 (5,6%)
5.	Инородное тело	1 (5,6%)
Всего		18 (100%)

Как видно из таблицы, разлитой гнойный перитонит стал причиной релапаротомии в 7 случаях; острая кишечная непроходимость - в 5 случаях; абсцессы брюшной полости - 4; кровотечение из культи червеобразного отростка - 1; инородное тело - 1.

В 5-и случаях развитие послеоперационного перитонита явилось следствием генерализации па-

тологического процесса, а в 2-х случаях - результатом недостаточности культи червеобразного отростка.

Для предотвращения такого грозного осложнения как перитонит, который наиболее часто приводит к летальному исходу, существует целый комплекс мероприятий. Если лапаротомия производится в условиях уже имеющегося перитонита, генерали-

зации процесса можно избежать проведением массивной инфузионной и антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения, тиенам), санацией брюшной полости, адекватным дренированием брюшной полости, экстракорпоральной детоксикацией и повышением иммунного статуса организма [2,9].

В последние годы при лечении распространенных форм перитонита особую популярность приобрели программированные релапаротомии и санации брюшной полости. Показанием к использованию этого метода являются состояния, когда невозможно достичь положительного результата однократной санацией брюшной полости: диффузный перитонит, отсутствие условий для радикального устранения источника перитонита, наличие аэробно-анаэробной микробной ассоциации в экссудате [1-3]. Для проведения плановых санаций брюшной полости на всю длину срединного разреза вшивается пластмассовая молния, а интервал между программированными релапаротомиями определяется выраженностью воспалительного процесса, эндогенной интоксикации и стадией перитонита. Максимальный интервал между этапными санациями брюшной полости не должен превышать 5 суток [2]. Метод программированной релапаротомии способствует более эффективной борьбе с распространенными формами перитонита. Некоторые авторы отмечают снижение летальности после внедрения данного метода с 83,7 до 46,3% [3].

Для борьбы с гнойно-септическими осложнениями острого аппендицита в хирургической клинике "Имеди" успешно применяется метод озонотерапии. Для лечения и профилактики перитонитов озон применяется в следующих формах: а) интраоперационная санация брюшной полости озонированными растворами; б) перитонеальный лаваж и диализ с использованием озоносодержащих препаратов; в) внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора; г) большая аутогемотерапия.

Для озонирования растворов применяется озонатор "Квазар" российского производства.

Интраоперационная санация брюшной полости производится 5-7 литрами озонированного раство-

ра фурацилина, с концентрацией озона 4000-5000 мкг/л. Непосредственно после удаления источника перитонита и декомпрессии тонкого кишечника брюшная полость промывается озонированным фурацилином в течение 20 минут. В послеоперационном периоде проводится лаваж брюшной полости. Первый сеанс проводится через 4-6 часов после завершения операции. Через трубки, установленные в верхнем отделе брюшной полости перитонеальный лаваж проводится в течение 25-30 минут, используя 800-1000 мл озонированного фурацилина. Процедуру повторяют еще дважды, через 4-6 часов и 8-12 часов. Послеоперационный лаваж продолжается, в среднем, до 72 часов.

Внутривенные инфузии выполняются ежедневно, в количестве 200 мл. озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 25 мкг/кг веса больного. Первые двое суток - 1 раз в сутки, а в последующем - через день.

Недостаточность культы червеобразного отростка является редким, однако грозным осложнением аппендэктомии, сопровождается развитием диффузного перитонита или образованием внутрибрюшных абсцессов, что является показанием к повторному чревосечению.

Надежное закрытие культы червеобразного отростка во многом зависит от технических навыков хирурга, хотя иногда купол слепой кишки настолько поврежден воспалительным процессом, что развитие недостаточности его культы почти неизбежно. Чтобы максимально снизить риск развития подобного осложнения, в таких случаях имеет смысл погрузить культю червеобразного отростка в купол слепой кишки двумя кисетными швами.

Если купол слепой кишки воспалительно изменен и существует опасность того, что при погружении культы червеобразного отростка швы могут прорезаться, то в таких случаях следует применять альтернативные методы обработки культы аппендикса или вывести линию швов на слепой кишке экстраперитонеально [7].

Возникновение внутрибрюшных абсцессов после аппендэктомии, зачастую является следствием первичного заболевания, когда операцию приходится проводить при осложненных формах острого аппендицита, а также - из-за низкой реактивности

организма [10]. Однако, в ряде случаев, возникновение внутрибрюшных абсцессов связано с погрешностями проводимого лечения: неадекватной инфузионной антибиотикотерапией, недостаточно тщательной санацией брюшной полости, недостаточным дренированием и преждевременным удалением дренажей, оставленным в брюшной полости инородным телом и, как следствие, формированием гнойника.

Спорным является вопрос о том, когда следует дренировать брюшную полость после аппендэктомии. Если червеобразный отросток полностью удален, а культя его надежно погружена, нет необходимости вводить дренаж даже в тех случаях, когда червеобразный отросток флегмонозно или гангренозно изменен, при отсутствии диффузного перитонита. Если же аппендикс не был удален или был удален не полностью и из-за прорезывания швов не удалось закрыть культю червеобразного отростка, или аппендицит осложнен диффузным перитонитом или периаппендикулярным абсцессом, мы считаем целесообразным завершить операцию дренированием брюшной полости. При этом, если дренирование не осуществляется активной аспирацией содержимого брюшной полости, то к каждой дренируемой области целесообразно подвести две дренажные трубки. Это объясняется тем, что обычная дренажная трубка может закупориться фибрином, выделяющимся из брюшной полости, что, в свою очередь, препятствует ее дренажной функции, тогда как, дренирование двухпросветными трубками позволяет избежать этого благодаря тому, что через вторую дренажную трубку возможно постоянное промывание брюшной полости антисептическими растворами, что облегчает отток экссудата [8].

Послеоперационная острая кишечная непроходимость стала причиной 5 релапаротомий, причем, в одном случае имела место динамическая кишечная непроходимость, а в 4-странгуляционная, из-за развития спаечного процесса в брюшной полости. В одном случае острая странгуляционная кишечная непроходимость стала причиной проведения повторной релапаротомии. Для профилактики обеих видов кишечной непроходимости важное значение имеет ранняя активизация больного, декомпрессия кишечника и стимуляция его моторики. Наличие диффузного перитонита при первой операции, вялая моторика кишечника и

наличие десерозированных участков на ее петлях создают условия для образования спаек, которые, в свою очередь могут вызвать острую кишечную непроходимость. С целью предотвращения подобного осложнения, в случаях, когда аппендэктомия проводится в условиях уже имеющегося диффузного перитонита и велик риск развития спаечного процесса, целесообразно провести интубацию кишечника. Для этой цели мы используем перфорированную силиконовую трубку, которой через гастростому интубируем весь тонкий кишечник до Баугиновой заслонки. Помимо того, что трубка участвует в декомпрессии кишечника, она выполняет роль своеобразного “каркаса”, который, в случае возникновения спаек, предотвращает перегиб и нарушение проходимости кишки. Интубационная трубка удаляется на 6-8-й день.

Альтернативным методом предотвращения странгуляционной кишечной непроходимости является энтеропликация тонкого кишечника по Noble или по Child и Poth.

Для профилактики развития спаечных процессов в брюшной полости мы предлагаем вводить в брюшную полость через трубку “противоспаечную смесь” - 500 мл 0,25% раствора новокаина, по 1 млн. ед. пеницилина и стрептомицина, 300 мг гидрокортизона и 2 мл прозерина. Смесь вводится в брюшную полость 1 раз в день, в течение 3-4 дней.

Внутреннее кровотечение нередкое явление после аппендэктомии и, в основном, является следствием технических ошибок, допущенных во время операции. Однако, подобное осложнение заставляет хирурга прибегнуть к релапаротомии, поэтому следует со всей серьезностью подходить к проблеме гемостаза при удалении червеобразного отростка. Во время аппендэктомии обычно довольствуются простым лигированием мезоаппендикса. Такая тактика оправдана лишь в тех случаях, когда брыжейка червеобразного отростка имеет достаточную длину для того, чтобы ее лигирование было надежным и исключило вероятность кровотечения. Однако, недопустимо ограничиваться простой перевязкой брыжейки в том случае, когда она короткая, т.к. в этом случае велик риск соскальзывания лигатуры с ее культи, что, в свою очередь, ведет к развитию внутреннего кровотечения.

Напротив, прошивание и перевязка культи брыжейки после ее мобилизации и пересечения практически исключают вероятность кровотечения, если шовный материал прочный, а узел завязан плотно. Поэтому, обязательным условием профилактики кровотечений мы считаем прошивание и лигирование брыжейки червеобразного отростка. После перевязки брыжейки возможно повреждение дополнительного кровеносного сосуда у основания аппендикса, в результате чего может возникнуть довольно интенсивное внутреннее кровотечение. Для предотвращения подобного осложнения следует дополнительно прошить и лигировать мезоаппендикс у его основания.

Вероятность кровотечения из брыжейки червеобразного отростка гораздо больше при атипичном расположении аппендикса, а также при выполнении ретроградной аппендэктомии. Для достижения надежного гемостаза, в таких случаях мы придерживаемся следующей тактики: брыжейка захватывается зажимом не более, чем на 2/3 и отсекается, а ее прошивание осуществляется у конца зажима. Так же поступаем и с оставшейся, немобилизированной частью брыжейки. Такая поэтапная мобилизация брыжейки позволяет достичь надежного гемостаза.

Исходя из нашего опыта, следует предположить, что придерживаясь вышеописанных технических и тактических принципов во время аппендэктомии можно свести к минимуму риск развития таких постоперационных осложнений, которые вынуждают прибегнуть к релапаротомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асқурханов Г.Р., Гусь А.Г., Сагиров У.З., Султанов Ш.А. Программированная релапаратомия при перитонитах // Хирургия. – 2000. – №8. – С.20-23.
2. Буянов В.М., Ахметели Т.И., Ломидзе Н.Б. Комплексное лечение острого разлитого перитонита // Хирургия. – 1997. - №8. – С.4-7.
3. Григорьев Е.Г., Шумов А.В., Пак В.Е., Спасов Г.П., Дубинин Е.Ф., Сандаков П.И., Колмаков С.А. Программированные санации брюшной полости при послеоперационном распространенном гнойном перитоните // Хирургия. – 1991. – №5. – С.121-125.
4. Гуца А.Л., Некрасов А.В., Захаров И.Н. Актуальные вопросы релапаротомии // Вестник хирургии им. Грекова. - 1992.. - №4. - С. 39-42.
5. Заверный Л.Г., Пойда А.И., Мельник В.М., Надеев С.С.

Частота внутрибрюшных осложнений и релапаротомий в раннем послеоперационном периоде // Вестник хирургии им. Грекова. – 1990. – №3. – С.131-136.

6. Комахидзе М.Э., Хомарики Г.В., Какоишвили Г.А., Дзnelадзе Л.Т. Ранняя релапаратомия // «Мединереба». – 1981. – С.210.

7. Хубезов А.Т., Васин В.А. Профилактика перитонита после аппендэктомии // Вестник хирургии им. Грекова. – 1992. – №9. – С.196-198.

8. Fernandez D.E. Abdominelle Drainagen // Der Chirurg. – 2003. - №2. – P. 91-98.

9. Lamme B., Boermeester M.A., Reitsma J.B., Mahler C.W., Obertop H., Gouma D.J. Metaanalysis of relaparotomy for secondary peritonitis // British J. Surgery. – 2002. - №12. - P. 1516-1524.

10. Okoye B.O., Rampersad B., Marantos A., Abernethi L.J., Losty P.D., Lloyd D.A. Abscess after appendectomy in children: the role of conservative management // British J. Surg. – 1998. – №8. – P.1111-1113.

SUMMARY

RELAPAROTOMY AFTER APPENDECTOMY

Archvadze B., Lomsadze G., Lomsadze V.

1-st Clinical Hospital of the Tbilisi State Medical University; Clinic "Imedi", Gori, Georgia

Appendectomy is the most frequent operation on the organs of the abdominal cavity. It makes 30-40% of all surgical interventions. After appendectomy it is not infrequent that developed complications force the surgeon to carry out a relaparotomy. These include frequent cases of neglected, complicated forms of acute appendicitis, and also some technical mistakes made during the operation, which also provoke development of dangerous conditions and demand recurrent operation and revision of abdominal cavity.

We have analyzed 1341 cases of appendectomy carried out during 12-year period. In the present publication we suggest the number of prophylactic measures aimed at prevention of the most frequent post-operation complications, observance of which enables to decrease significantly the number of relaparotomies after appendectomies.

Key words: appendectomy, relaparotomy, complications.

Рецензент: действ. член АМБН Грузии, проф. Т.И. Ахметели

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ЗАКРЫТОЙ МИТРАЛЬНОЙ КОМИССУРОТОМИИ

Суламанидзе И.Ю., Григолия Г.Н.

Национальный центр хирургии им. К.Эристави, Грузия

Частота митрального стеноза в патологиях сердца высока. Его доля в клапанных патологиях составляет 27%. Пациенты с митральным стенозом являются трудоспособными. Конечная цель любого лечебного мероприятия – реабилитация больного. Реабилитация больных после операции митрального стеноза является особо актуальной проблемой.

На сегодняшний день, в Грузии для лечения митрального стеноза применяются два операционных метода: закрытая митральная комиссуротомия левосторонним переднебоковым доступом и протезирование митрального клапана в условиях искусственного кровообращения.

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности методов закрытой митральной комиссуротомии и протезирования митрального клапана.

Материал и методы. Под наблюдением находились 111 больных с митральным стенозом, которые в зависимости от метода операционного вмешательства, были разделены на две группы: первую группу составили 69 больных, которым по поводу митрального стеноза проведена закрытая инструментальная комиссуротомия левосторонним переднебоковым доступом; вторую группу – 42 больных – с заменой митрального клапана ме-

ханическим искусственным клапаном продольным стернотомическим доступом. Среди больных было 66 женщин и 45 мужчин, средний возраст больных составил 35–40 лет.

Нами использованы эхокардиографические, рентгенологические, общие клинические методы, а также тесты и разработанные анкеты социологического опроса. В обеих группах изучали нарушения кровообращения и ритма, которые оценивались по классификации ассоциации нью-йоркских кардиологов NYHA.

Результаты и их обсуждение. В обеих группах отмечались четко выраженные нарушения кровообращения, которые согласно классификации NYHA, принадлежали II и III функциональным классам. Эти показатели указывают на низкий уровень переносимости физических нагрузок. Данные, полученные в результате исследований в обеих группах, характеризуются идентичностью: совпадают показатели критического стеноза, размеров митрального отверстия, скорости диастолического падения переднего створка отверстия. Эхопоказатели степени кальциноза свидетельствуют о наличии у всех больных только митрального стеноза и идентичных гемодинамических и анатомоморфологических изменениях. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1. Эхокардиографические показатели

	Комиссуротомия	Протезирование
Скорость сегмента EF	I	8
	II	16
	III	25
Средний комиссуральный диаметр митрального отверстия	0,7±0,3	0,75±0,45
Максимальный комиссуральный диаметр митрального отверстия	1,4±0,74	1,6±0,71
Кальциноз Митрального клапана	I степ.	-
	II степ.	9
	III степ.	2
	IV степ.	0

Изучение показателей времени, потраченного на операцию комиссуротомии и протезирования выявило, что операция митрального стеноза III стадии длилась 60 мин., гораздо больше времени по-

требовалось для митрального стеноза IV стадии. У больных группы осложненного протезирования митрального клапана это время составило 300 мин. Результаты приведены на диаграмме.

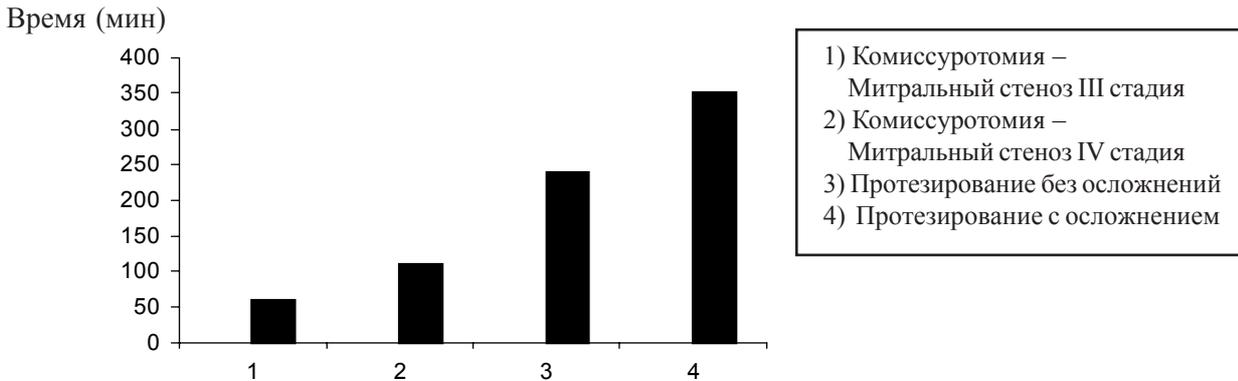


Диаграмма. Время, потраченное на проведение комиссуротомии и протезирования

После проведенной операции в отделении реанимации больным продолжали искусственную вентиляцию легких. У больных группы закрытой митральной комиссуротомии искусственная вентиляция

легких длилась 2-3 ч., а протезирования митрального клапана – 6-8 ч. В послеоперационный период отмечались осложнения, которые приведены в таблице 2.

Таблица 2. Осложнения после операций комиссуротомии и протезирования

Послеоперационные осложнения	Комиссуротомия	Протезирование
Пароксизмальная тахикардия и политопная экстрасистолия	2	4
Неврологические осложнения	2	5
Обострение ревматизма	3	7
Локальное гноение раны	-	4
Передний медиастинит	-	6
Пневмония	-	3

В течение первых 6-10 дней больные получали антибиотики широкого спектра. Более часто использовались цефалоспорины. Ежедневно больным проводились послеоперационные перевязки; швы снимали на 10-12-й дни.

После перевода из реанимации в кардиохирургическое отделение, как правило, никаких осложнений, связанных с сердечной недостаточностью не наблюдалось. Лечение больных осуществлялось антикоагулянтами, особое внимание обращалось на их дозировку. Проводилась антибактериальная профилактика.

Перед выпиской из стационара все пациенты, которым была проведена замена митрального клапана протезом «ЭМИКС», имели полностью

корректированный порок. При эхо-исследованиях парапротезный свищ, дисфункция протеза и тромбоз не выявлены; гемолиз, жидкость в полости плевры и перикарда не обнаружены. Назначалась постоянная доза антикоагулянтов. Субъективное состояние больных было удовлетворительным. Реабилитация больных первой и второй групп в госпитальном периоде была полностью достигнута.

Что касается стоимости лечения, то в случае неосложненного протезирования она составила 5895 ± 721 лари, в случае осложненного – 11721 ± 929 лари, при комиссуротомии митрального стеноза III стадии – 1205 ± 211 лари, а при комиссуротомии митрального стеноза IV – стадии 3032 ± 225 лари.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что при митральном стенозе II и III стадий, закрытая митральная комиссуротомия левосторонним переднебоковым доступом позволяет эффективно ликвидировать митральный стеноз, кроме того, время потраченное на операцию комиссуротомии в два раза меньше, чем на протезирование митрального клапана, постоперационных осложнений при протезировании отмечалось втрое чаще.

Вышеизложенное указывает на явное преимущество метода комиссуротомии при митральном стенозе II и III стадий, что дает нам право рекомендовать этот метод для широкого применения в указанных случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиоргадзе О., Гигилашвили К., Григолия Г., Какулия П. Хирургическое лечение митрального стеноза // II Конференция хирургов закавказских государств. – 1999. – Т. I. - С.301-303.
2. Амосов Н.К., Константинов Б.Г., Королев Б.Р. Вопросы реабилитации больных оперированных по поводу приобретенных пороков сердца // Материалы Конференции: Реабилитация при пороках сердца и ИБС. – Горький: 1994. - С.107-109.
3. Соловьев Г.Г., Малиновский Н.К., Марцкиявичус А.Б. Кардиохирургия в эхокардиографическом исследовании // Кардиология. - 1998. - N7. - С.57-60.
4. Gosgrove D. Minimally invasive mitral valve surgery // CTSNET Expert's Techniques. - 2000. – N6. – P.75-81.

SUMMARY

REHABILITATION OF PATIENTS AFTER MITRAL VALVE PROSTHETICS AND CLOSED MITRAL COMMISSUROTOMY DURING HOSPITALIZATION PERIOD

Sulamanidze I., Grigolia G.

K.Eristavi National Center of Surgery, Tbilisi, Georgia

Frequency of mitral stenosis is high among cardiac diseases; rate of its damages only among pathology of valvular apparatus amounts to 27%. Nowadays there are two principal surgical methods implemented in Georgia: closed mitral commissurotomy by left anterior-lateral access and mitral valve prosthetics in hypothermic artificial blood-circulation regime.

The trial was done at K. Eristavi National Center of surgery. 111 patients were under analysis, 69 – got commissurotomy and 42 – prosthetics; 60% — female and 40% — male; average age was 35—40.

According to our investigations in both groups we re-

vealed mitral stenosis and in both groups hemodynamic and morphological changes were identical.

After surgery rehabilitation was fully reached during hospitalization period based on medical, clinical and laboratorial measures. We have not revealed apparent differences between these two groups. As to financial expenditures, the prosthetics group surpasses the commissurotomy several times.

Key words: mitral valve prosthetics, closed mitral commissurotomy, rehabilitation.

Рецензент: д.м.н. проф. В.Н. Гетманский

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО КЛАССА NO-ДОНОРОВ И НАТРИУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С-ТИПА НА ИЗОЛИРОВАННУЮ ГЛАДКОМЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПРОСТАТЫ

*Кедия Г.Т., Кедия М.Т., *Трусс М., *Ионас У., Чигогидзе Т.Г., Манагадзе Л.Г.

(Л.Г. Манагадзе - член-корр. АН и действ. член АМН Грузии)

* Медицинский Институт Ганновера, отделение урологии, Германия;
Тбилисский национальный центр урологии им. акад. А.П. Цулукидзе

С целью объединения патофизиологически вари- абельных отношений между увеличенной предста- тельной железой (Benign prostatic enlargement, BPE), обструкцией шейки мочевого пузыря в ре- зультате BPE (Bladder outlet obstruction/benign prostatic obstruction, BOO/BPO) и симптоматикой нижнего мочевого тракта (Lower urinary tract symptoms, LUTS), в европейских странах был при- нят термин – синдром доброкачественной простаты (Benign prostatic syndrome, BPS=BPE+BOO/ BPO+LUTS).

Доброкачественная гиперплазия простаты (benign prostatic hyperplasia, BPH) – это гистологический диагноз наиболее распространённой доброкаче- ственной неоплазии старческого возраста у муж- чин. Приблизительно 50% мужчин в возрасте 60 лет имеют BPH и частота этого заболевания воз- растает с возрастом [1,2]. Однако симптоматика нижнего мочевого тракта на фоне BPH не всегда оказывает воздействие на благосостояние и ка- чество жизни больного. Приблизительно у 30% мужчин >50 лет развивается клиническая BPH с необходимостью консервативного или оператив- ного лечения BPH/LUTS [3].

В настоящее время для консервативного лечения BPH/LUTS применяются растительные препара- ты [4,5], избирательные альфа-1-адреноблокато- ры (Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin, Tamsulosin) [6] и ингибиторы 5-альфа-редуктазы типа 1 и 2 (Finasterid, Dutasterid)[7,8].

Хотя растительные экстракты обладают наи- меньшими побочными явлениями среди упомя- нутых выше медикаментозных средств, их при- менение для лечения BPH/LUTS остаётся про- тиворечивым из-за отсутствия доказательств

механизма их действия и клинических плацебо- контролируемых исследований длительностью не менее 1 года. Альфа-1-антагонисты и блока- торы 5-альфа-редуктазы, наряду с нежелатель- ными явлениями (постуральная гипотензия, ретро- градная эякуляция, эректильные дисфункции и др.), не всегда являются эффективными. При- близительно у 20% всех BPH-пациентов, прихо- дится проводить оперативное вмешательство (TUR/P) [9], которое на сегодняшний день оста- ётся “золотым стандартом” лечения BPH/LUTS. Однако в 20% случаев трансуретральная резек- ция простаты неэффективна [10]. Речь идёт в первую очередь, о тех больных, у которых вмес- те с другими признаками преобладают иррита- тивные симптомы [11].

В настоящее время фармакологическая концеп- ция лечения BPH/LUTS находится на этапе кри- тического анализа эффективности. Некоторые новые альтернативные методы лечения данного заболевания стали предметом обсуждения.

Введение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) для оральной ме- дикации эректильной дисфункции, придало концеп- ции фармакологического влияния внутриклеточ- ных циклических нуклеотидов – гуанозин и аде- нозин монофосфат (сGMP/сAMP) – огромный интерес в урологии. Циклические нуклеотиды счи- таются важнейшими регуляторами тонуса глад- ких мышц различных органов, в том числе и пред- стательной железы. Стимуляция аденулат (АС) и гуанулат циклазы (GC) или применение ингибито- ров фосфодиэстеразы, способствующие накопле- нию сGMP/сAMP внутри клетки, являются новы- ми целями для развития потенциальных альтер- натив в лечении BPH/LUTS.

Недавние научные исследования в области физиологии нижнего мочевого тракта были направлены на периферические механизмы, участвующие в регуляции гладкомышечного тонуса уrogenитальной системы [12,13]. Этот процесс является сложным и контролируется как симпатической и парасимпатической, так и неадренергической, холинергической нервной системой, которая в качестве передатчиков нервных импульсов среди других освобождают нитрический оксид (NO) и натриуретические пептиды [12]. Предполагают, что особенно NO регулирует тонус гладкой мышцы предстательной железы [14-16] путём стимуляции синтеза cGMP, в результате активирования цитозольной гуанлат циклазы (cGC) [17,18]. Увеличенная внутриклеточная концентрация cGMP способствует активированию cGMP-зависящих протеинкиназы G, которая предположительно воздействуя на актин-миозиновый комплекс и кальциевые каналы, локализованные в клеточной мембране и на мембранах саркоплазматической сети, снижает чувствительность контрагирующего аппарата по отношению кальция, как и количество внутриклеточного активного кальция, что вместе в конечном итоге вызывает релаксацию гладкомышечной ткани.

Различают также мембран-ассоциированную гуанлат циклазу, которая является составной частью рецепторов натриуретического пептида, стимуляция которых также способствует накоплению cGMP. Активатором В-типа натриуретического рецептора (GC-B) является С-тип натриуретический пептид (CNP), в то время как ANP и BNP (atrial/brain natriuretic peptide) активируют А-тип рецептора (GC-A) [19,20].

В последние годы для доклинических исследований был представлен новый класс NO-доноров, S-нитрозотиол, который считается эндогенным NO поставщиком в физиологических условиях, с более положительным спектром действия, чем старые NO-доноры [21].

Эффекты нового класса NO-доноров, S-нитрозотиола и CNP на изолированную человеческую простату не изучены. Следовательно, целью данных исследований явилось определение *in vitro* функциональных эффектов S-нитрозотиола и CNP в расслаблении тонуса изолированной гладкомышечной ткани простаты, стимулированной альфа-

адреномиметиком; определение эффектов тестированных агентов на генерацию циклических нуклеотидов радиоиммунометрическими методами.

Материал и методы. Макроскопически нормальная ткань была добыта из периуретральной области и переходной зоны предстательной железы, полученной после радикальных простат- и цистопростатовезикулэктомии. Непосредственно после вырезки, препарат был помещён в органо-защитный раствор ("Custodiol", Dr. Franz Koehler Chemie GmbH, Alsbach, Germany) и перенесён в лабораторию для намеченных исследований. Все эксперименты были проведены в течение 6 часов после вырезки ткани.

Добытая ткань подвергалась последующей препарации на прямоугольные равномерные сегменты и устанавливалась в 10 мл-вые камеры стандартного оборудования (IOA 5306 vertical organ bath system, Foehr Medical Instruments GmbH, Seeheim, Germany). Камеры были наполнены модифицированным "Ringer-Krebs"-раствором, с содержанием: 120 mM NaCl, 25,6 mM NaHCO₃, 4,7 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,2 mM NaH₂PO₄, 1,2 mM MgCl₂, 22 mM glucose и 0,1 mM 2Na⁺(Ca²⁺) ethylenediaminetetraacetic acid, pH 7,4. Раствор во время опыта постоянно обогащался 95% O₂ + 5% CO₂ и температура поддерживалась на уровне 37 C. В камерах сегменты устанавливались между двумя крючками, один (верхний) из которых был подключен к силовому трансдюсеру (Ragnoti-Grass, Quincy, Massachusetts). Вызывалась пре-контракция (0,5 gm) и затем сегментам предоставлялся час для эквилибрации. В течении часа раствор менялся 4 раза. Затем контракция вызывалась норэпинефрином (40 микромоляр, Arterenol). После достижения стабильной контрагирующей кривой, в камеры пипетировались в кумулятивной манере S-нитрозотиол, в частности S-нитрозоглутатион (GSNO) и S-нитрозоцистеин (SNC) в концентрациях от 0,01 до 10,0 микромоляр, и CNP (0,001-1,0 микромоляр). Для сравнения были также использованы применяющиеся в клинике NO-доноры мользидомин (SIN-1, 0,01-10,0 микромоляр) и нитропруссид натрия (SNP, 0,001-100,0 микромоляр), а также активатор аденулат циклазы (AC) дитерпен форсколин (0,001-10,0 микромоляр). Изометрические реакции были записаны аналог-дигитальным конвертером (MacLab, AD

Instruments, Castle Hill, Australia). Каждая концентрация тестировалась 6-10 раз.

Для измерения уровня циклических нуклеотидов сегменты гладкомышечной ткани помещались в 2 мл-вые пробирки с “Ringer-Krebs”-раствором. Раствор обогащался 95% O₂ + 5% CO₂ и температура поддерживалась на уровне 37 С. Сегменты подвергались стимуляции следующими агентами: GSNO, SNC и SIN-1 в концентрациях 0,1, 1,0 и 10,0 мМ, CNP (0,01, 0,1 и 1,0 микромоляр), форсколин и SNP (0,01, 1,0 и 100,0 микромоляр). Затем, после 10 минутной инкубации, сегменты немедленно замораживались в жидком азоте. В замороженном состоянии препараты гомогенизировались, после чего происходила экстракция сGMP/сAMP применением 80% этанола. После центрифугирования (3000 оборотов, 10 мин, 4 С) получали “супернатант” и “пеллетт”. Из лиофилизированной формы “супернатанта” осуществлялось радиоиммунометрическое (RIA-Radioimmunoassay, IBL GmbH, Hamburg, Germany) измерение концентрации сGMP/сAMP. “Пеллетт” использовался для определения содержания протеинов (PIERCE BSA Protein Assay, Rockford, USA). Каждая концентрация тестировалась 3 раза.

Результаты и их обсуждение. В начальной стадии этой работы были исследованы контрагирующие эффекты норэпинефрина (NE) и фенилэфрина (PE). Хотя PE, по сравнению с NE, оказался статистически недостоверно ($p>0,05$) более силь-

ным стимулятором альфа-адренорецепторов (при конечных концентрациях PE вызвал 73% сокращение против 42% при NE, данные не показаны), контракционная кривая, индуцированная PE, была менее стабильной, поэтому в наших исследованиях для индукции контракции был использован 40 микромолярный норэпинефрин.

Адренергическая контракция изолированных гладкомышечных сегментов человеческой простаты была расслаблена тестируемыми агентами в зависимости от их концентрации (диаграммы 1-3). Степень эффективности была распределена следующим образом: Форсколин>SNP>GSNO>SIN-1>SNC=CNP. Наиболее эффективными оказались форсколин и SNP, которые достигли EC₅₀ (концентрация веществ, обеспечивающих 50% релаксацию контракции) соответственно при интервале концентрации между >1,0<10,0 и >10,0<100,0 микромоляр. EC₅₀ остальными агентами не была достигнута. Следует отметить, что форсколин при начальных концентрациях был менее эффективен в релаксации, чем сGMP-стимуляторы, при 1,0 микромоляр релаксирующие свойства всех агентов были эквивалентны, и лишь при конечной концентрации форсколин был более эффективным. Несмотря на то, что среди всех сGMP-стимулирующих агентов, только SNP вызвало 50% релаксацию, статистически достоверного различия между релаксирующими действиями этих агентов не отмечалось ($p>0,05$).

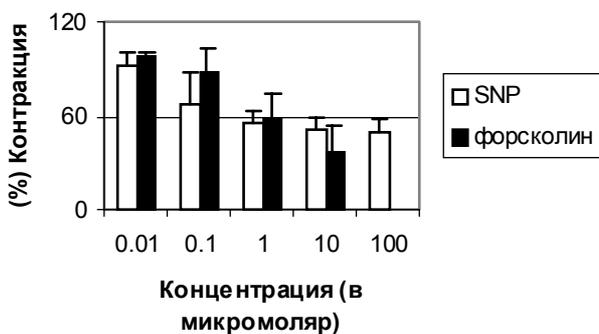


Диаграмма 1. Релаксирующие эффекты SNP и форсколина (0,01-10/100 микромоляр) на NE-индуцированную контракцию изолированных сегментов простаты. $n=6-10$ (n – число исследованных сегментов). R_{max} (SNP)=51%, R_{max} (форсколин)=63%. (R_{max} – максимальная релаксация при конечных концентрациях веществ)

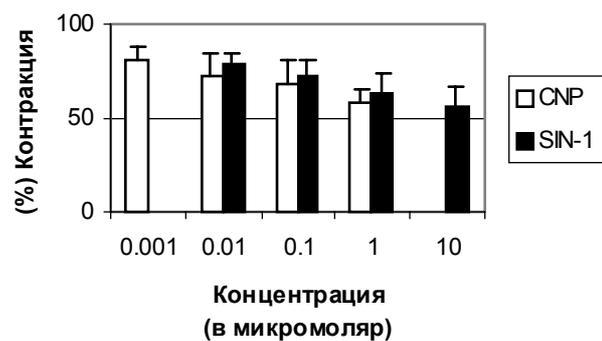


Диаграмма 2. Релаксирующие эффекты CNP и SIN-1 (0,001-1/10 микромоляр) на NE-индуцированную контракцию изолированных сегментов человеческой простаты. R_{max} (CNP)=42%, R_{max} (SIN-1)=44%. $n=8$

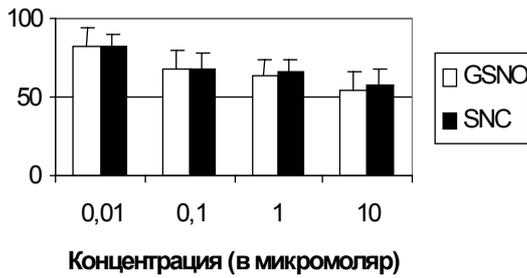


Диаграмма 3. Релаксирующие эффекты GSNO и SNC (0,01-10 микромоль) на NE-индуцированную контракцию изолированных сегментов простаты. R_{max} (GSNO)=46%, R_{max} (SNC)=42%. $n=8$

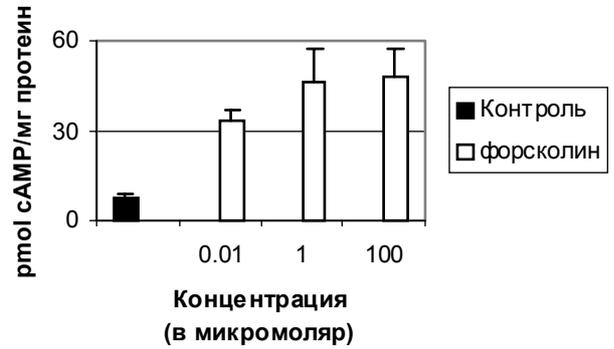


Диаграмма 4. Эффекты форсколина (0,01, 1 и 100 микромоль) на внутриклеточную cAMP-концентрацию в сегментах простаты изолиров. из периуретр. региона и перех. зоны. Форсколин статист. эффективнее по сравн. с контр. в 5-7 раз ($p<0,05$, опред. t-тестом). $n=9$ (3 сегмента для каждой концентрации)

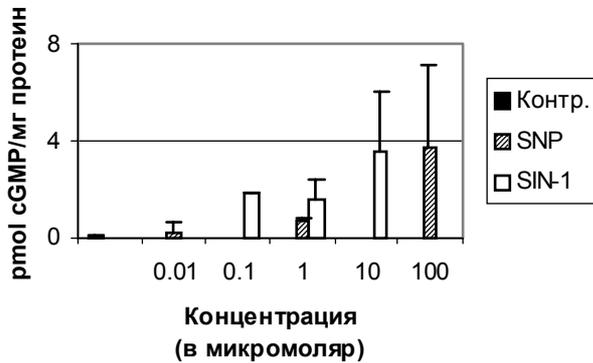


Диаграмма 5. Эффекты SNP (0,01, 1 и 100 микромоль) и SIN-1 (0,1, 1 и 10 микромоль) на внутриклеточную cGMP-концентрацию в сегментах простаты изолир. из периуретр. региона и переходной зоны. По сравнению с контролем SNP и SIN-1 эффективнее в 2-47 раз ($p<0,05$). $n=9$

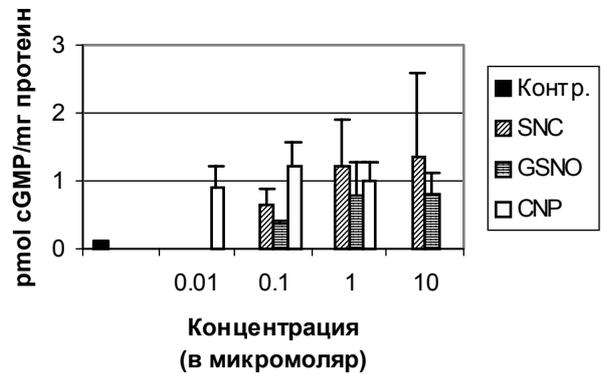


Диаграмма 6. Эффекты CNP, GSNO и SNC (0,01-1/10 микромоль) на внутриклеточную cGMP-концентрацию. По сравнению с контролем данные агенты эффективнее в 8-17 раз ($p<0,05$). $n=9$

По сравнению с контролем (0,08 плюс/минус 0,04 pmol cGMP/mg protein, 7 плюс/минус 2 pmol cAMP/mg protein) все тестируемые агенты, за исключением SNP при 0,01 микромоль, стимулировали статистически достоверно ($p<0,05$) внутриклеточное производство циклических нуклеотидов. По сравнению с контролем была отмечена следующая эффективность: в стимуляции cGMP, форсколин был в 2-6 раз сильнее (данные не показаны), SNP- в 2-47 раз, SNC- в 8-17 раз, GSNO- в 5-10 раз, CNP- в 12-15 раз, SIN-1- в 20-45 раз (Диагр. 5 и 6); в стимуляции cAMP, форсколин был в 5-7 раз эффективнее (Диагр. 4), SNP- в 2-3 раз, SNC- в 10-19 раз, GSNO- в 6-11 раз, CNP- в 14-25 раз, SIN-1- в 30-39 раз (данные не показаны). Хотя SNP

и SIN-1 в 3-4 раза сильнее чем остальные cGMP-стимуляторы способствовали накоплению внутриклеточного cGMP, статистически данные эффекты не отличались друг от друга ($p>0,05$).

Если дилатационные свойства форсколина соответствовали своим cAMP-стимулирующим эффектам, подобное соответствие по отношению cGMP-стимуляторов (NO-донаторов и CNP) не отмечалось. В частности драматическая аккумуляция cGMP внутри клетки была связана лишь со средней релаксацией (до 50%). Это можно объяснить возможной компартиментализацией циклических нуклеотидов внутри клетки, т.е. NO может проникнуть и вызвать продук-

цию cGMP в разных клеточных компонентах. В результате драматическое накопление cGMP может быть связано с минимальными изменениями внутриклеточного кальция, что приведёт к минимальным изменениям гладкомышечного тонуса [22].

Следует отметить “cross talk”- внутриклеточную коммуникацию cGMP/cAMP-зависящих путей, которая выразилась в одновременной аккумуляции обоих циклических нуклеотидов при стимуляции GC или AC. Об этом было уже не раз указано [23,24].

В целом данные результаты показывают, что релаксационные действия GC- и AC-активаторов связаны с повышением циклических нуклеотидов (cGMP/cAMP) внутри клетки.

Уменьшение интрауретрального сопротивления, вызванного усиленной симпатической стимуляцией (динамический компонент) или увеличением предстательной железы (статический компонент), путем воздействия на периуретральный регион и переходную зону простаты, а также на гладкомышечную ткань шейки мочевого пузыря, является одной из задач для устранения симптомов нижнего мочевого тракта.

На основании иммуногистохимических, гистохимических и функциональных исследований предполагают, что NO является одним из основных регуляторов тонуса гладкой мышцы простаты и шейки мочевого пузыря [14-16, 25]. Bloch W. и сотрудники [26] показали значимость NO в гладкомышечной, циркуляторной и секреторной функции простаты, а также возможность уменьшения нитринергической иннервации предстательной железы при ВРН. Они выдвинули гипотезу, что динамический компонент заболевания обусловлен не только усиленной адренергической стимуляцией, но и возможной дисрегуляцией NO-cGMP-системы. Есть и такие сообщения, что нитринергическая иннервация и NO-вызванная релаксация гладкой мышцы простаты уменьшается с возрастом [27]. Следовательно, применение NO-доноров кажется рациональным путём в лечении ВРН/LUTS.

Несколько лет назад была опубликована работа, которая исследовала эффекты органических нитратов у 32 больных с кардиоваскулярными заболеваниями, среди которых 15 имели клинически манифестированную ВРН. После 3 месяцев ле-

чения нитраты были эффективны в улучшении субъективных и объективных параметров ВРН, не оказывая влияния на мочеиспускание у 17 асимптоматических больных [28].

Результаты данных исследований показали, что релаксирующие и cGMP-стимулирующие эффекты S-нитрозотиола и CNP не отличаются статистически друг от друга и указывают на целесообразность применения этих агентов в лечении ВРН/LUTS. Положительные свойства NO-доноров и CNP могут заключаться не только в релаксации гладкой мышцы простаты, но теоретически и в их антипролиферативном действии, так как известно, что в васкулярной системе NO-доноры и CNP блокируют пролиферативный процесс [29,30]. Помимо этого предполагают, что CNP может блокировать освобождение лютеинизирующего гормона (LH) и повлиять на гормональный баланс [31]. Данные свойства – релаксирующие, антипролиферативные и антиандрогенные, имеют решающее значение в лечении ВРН/LUTS.

Заключая следует отметить, что нитринергическая и натриуретическая системы несомненно являются главными арбитрами кардиоваскулярной и ренальной функций. Всё больше информации накапливается и об их участии в физиологии и патофизиологии урогенитальной системы. О возможной роли S-нитрозотиола и CNP в эректильной функции человека было недавно опубликовано [32,33]. Результаты нашего исследования показывают, что cGMP и cAMP участвуют в контроле нормальной функции гладкой мышцы предстательной железы и указывают на новые терапевтические цели в лечении ВРН/LUTS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. // J Urol. – 1984. - N132. – P.474-479.
2. Doersam J, Kaeble T et al. Wertigkeit der bildgebenden Diagnostik bei benigner Prostatahyperplasie und beim Prostatakarzinom. // Radiologe. – 1994. - N34. – P.101-108.
3. Madersbacher S et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2096 men. // Eur Urol. – 1998. - N34. – P.136-141.
4. Lowe FC, Egelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. // Urology. – 1999. - N53(4). – P.671-678.
5. Debryune F, Boyle P et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and Tamsulosin in severe BPH-patients – Permal study subset analysis. // Eur Urol. – 2004. - N45. – P.773-780.

6. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. // *Eur Urol.* – 1999. - N36. – P.1-13.
7. Wilde MI, Goa KL. Finasteride: an update of its use in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. // *Drugs.* – 1999. – P.557-581.
8. Roehrborn CG, Boyle P et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (Dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. // *Urology.* – 2002. - N60. – P.434-441.
9. Lu-Yao GL, Barry MJ et al. Transurethral resection of the prostate among Medicare beneficiaries in the United States: time trends and outcomes. Prostatic patient outcomes research team (PORT). // *Urology.* – 1994. - N44. – P.692.
10. Abrams P et al. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. // *J Urol.* – 1979. - N121. – P.640-642.
11. Abrams P et al. Proceedings of the 5th International Consultation on BPH 262-273. – 2001.
12. Andersson KE. The pharmacology of the lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. // *Pharmacol Rev.* – 1993. - N45. – P.253-308.
13. de Groat WC and Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2001. - N41. – P.691-721.
14. Burnett AL, Takeda M, Maguire MP et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. // *Urology.* – 1995. - N45. – P.435-439.
15. Takeda M, Tang R, Shapiro E et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. // *Urology.* – 1995. - N45. – P.440-445.
16. Hedlund P, Ekstrom P, Larsson B et al. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate – relation to adrenergic, cholinergic and peptide-containing nerves. // *J Auton Nerv Syst.* – 1997. - N63. – P.115-126.
17. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. // *Pharmacol Rev.* – 1991. - N43. – P.109-142.
18. Persson K, Andersson KE. Non-adrenergic, non-cholinergic relaxation and levels of cyclic nucleotides in the rabbit lower urinary tract. // *Eur J Pharmacol.* – 1994. - N268. – P.159-167.
19. Koller KJ, Lowe DG et al. Selective activation of the B-natriuretic peptide (CNP). // *Science.* – 1991. - N252. – P.120-123.
20. Suga S, Nakao K et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. // *Endocrinology.* – 1992. - N130. – P.229-239.
21. Richardson G. and Benjamin N. Potential therapeutic uses for S-nitrosothiols. // *Clin Science.* - N102. – P.99-105.
22. Katsuki S, Arnold W et al. Stimulation of guanylate cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effects of sodium azide and hydroxylamine. // *J Cyclic Nucleotide Res.* – 1977. - N3. – P.23-35.
23. Cornwell TL, Arnold E et al. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP. // *Am J Physiol.* – 1994. - N267. – P.1405-1413.
24. Persson K, Pandita RK et al. Functional characteristics of urinary tract smooth muscle in mice lacking cGMP protein kinase type I. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2000. - N279. – P.1112-1120.
25. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary tract smooth muscle. // *World J Urol.* – 1994. - N12. – P.274-280.
26. Bloch W, Klotz T, Loch C et al. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone and secretory function in the human prostate by nitric oxide. // *Prostate.* - N33. – P.1-8.
27. Aikawa K, Yokota T et al. Endogenous nitric oxide-mediated relaxation and nitrinergic innervation in the rabbit prostate: the change with aging. // *Prostate.* – 2001. - N48. – P.40-46.
28. Klotz T, Mathers MJ, Bloch W et al. Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia. // *Int Urol Nephrol.* – 1999. - N31(3). – P.335-341.
29. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. // *N Engl J Med.* – 1993. - N329. – P.2002-2012.
30. Komatsu Y, Itoh H, Suga S et al. Regulation of endothelial production of C-type natriuretic peptide in coculture with vascular smooth muscle cells. Role of the vascular natriuretic peptide system in vascular growth inhibition. // *Circ Res.* – 1996. - N78. – P.606-614.
31. Samson WK et al. C-type natriuretic peptide mediates the hypothalamic actions of the natriuretic peptide to inhibit luteinizing hormone secretion. // *Endocrinology.* – 1993. - N132. – P.504-509.
32. Kuethe A, Reinicke M, Ueckert S et al. Expression of guanylyl cyclase-B in the human corpus cavernosum penis and the possible involvement of its ligand C-type natriuretic polypeptide in the induction of penile erection. // *J Urol.* – 2003. - N169. – P.1918-1922.
33. Seidler M, Ueckert S et al. In vitro effects of a novel class of nitric oxide (NO) donating compounds on isolated human erectile tissue. // *Eur Urol.* – 2002. - N42. – P.523-528.

SUMMARY

FUNCTIONAL EFFECTS OF A NOVEL CLASS OF NITRIC OXIDE (NO) DONATING COMPOUNDS AND C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE ON ISOLATED HUMAN PROSTATE TISSUE

*Kedia G., Kedia M., *Truss M., *Jonas U., Chigogidze T., Managadze L.

* Hannover Medical School, Department of Urology, Germany; National Center of Urology, Department of Urology, Tbilisi, Georgia

Experimental studies have demonstrated the significance of cyclic nucleotide monophosphates cAMP

and cGMP (cNMP) in the control of human urogenital tract smooth musculature including those of the prostate. Thus, guanylyl and adenylyl cyclases as well as cNMP degrading phosphodiesterases represent important target molecules for the development of potential new drug candidates which might be beneficial in the treatment of the lower urinary tract symptomatology (LUTS) and bladder outlet obstruction (BOO) secondary to benign prostatic hyperplasia. The aim of our study was to examine the effects of some nitric oxide (NO) donating agents, as well as C-type natriuretic peptide (CNP) known as an endogenous ligand of the membrane bound guanylyl cyclase-B (GC-B). The effects of the drugs were compared to those of sodium nitroprusside (SNP) and forskolin.

Human prostatic tissue was obtained during radical surgery for localized prostatic and urinary bladder carcinoma. Using the organ bath technique, the effects of the S-nitrosoglutathione (GSNO), S-nitrosocysteine (SNC), as well as CNP, Forskolin, SNP and linsidomine (SIN-1) (0,001-1,0/10,0 micromolar) on norepinephrine-induced tension of human prostate strips were investigated. Tissue

strips were also exposed to increasing concentrations of the GSNO, SNC, CNP, Forskolin, SNP and SIN-1 (0,001-1,0/10,0 mm) and the production of cGMP and cAMP was determined by means of a radioimmunoassay.

Adrenergic tension of prostatic strips was dose dependently reversed by the drugs. The rank order of potency was: Forskolin>SNP>GSNO>SIN-1>SNC=CNP(1,0 mm). R max values ranged from 63% (Forskolin) to 42% (CNP). Relaxing effects of the drugs were paralleled by an 2-40 fold increase in tissue levels of cAMP and 2-45 fold increase in cGMP.

Our results provide evidence that cAMP and cGMP are involved in the control of the normal function of human prostatic smooth muscle. Our findings may provide new strategies for future therapeutics used in the treatment of the LUTS and BOO secondary to BPH.

Key words: Benign prostatic hyperplasia; human prostatic tissue; cGMP/cAMP; Nitric oxide donors; S-nitrosothiols; C-type natriuretic peptide.

Научная публикация

ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Цагарейшвили Г.Г.

Научно-исследовательский институт репродукции человека им. И. Жордания

Первый феномен оплодотворения человеческой яйцеклетки *in vitro* до уровня двухклеточного эмбриона был достигнут в 1944 году Rock и Melkin, [цит. по 24] хотя отсчет этого этапа начался с 1978 года, когда Steptoe и Edwards известили мир о рождении первого “пробирочного” ребенка и положили начало новой эры лечения бесплодия человека [5].

В данной статье мы попытались обобщить данные зарубежных авторов и собственный опыт эмбриологических исследований в рамках внедрения в Грузии лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ).

Одним из основных требований успешной реализации программы ЭКО и ПЭ является получение высококачественных преовуляторных ооцитов, их оплодотворение в условиях *in vitro*, деление, имплантация эмбрионов и развитие беременности. Сравнительно низкая эффективность метода обусловлена нарушениями нормального оплодотворения и эмбриональных процессов, что, возможно, связано с незавершенностью созревания ооцитов к моменту инсеминации *in vitro*.

Созревание ооцитов человека. Созревание ооцитов человека представляет последовательную цепь биохимических, эндокринных и морфологических явлений, которые происходят непосредственно перед овуляцией. В короткий период (несколько часов) созревания, достигаемого после продолжительного и четко регулируемого процесса роста и развития, ооцит приобретает способность оплодотворения и развития до момента активации эмбрионального генома.

Начальный момент созревания ооцита – реинициация мейоза – является окончанием неактивного мейозного процесса. После вступления в диакинез ооцит быстро переходит в стадию метафазы мейозного деления, где процесс до момента оплодотворения блокирован. Если в течение 24 часов оплодотворения не произошло, ооцит подвергается атрезии [18].

Для активирования процесса оплодотворения A.Santhanathan придает значение степени не только мейозной, но и цитоплазматической зрелости, одним из специфических маркеров которой является пролиферация кортикальных гранул [14]. Интенсивность процесса создает эффективный барьер полиспермному оплодотворению, вероятность которого после 3-6 часовой преинкубации ооцитов до момента инсеминации возрастает [18].

Еще одним значительным фактором процесса созревания ооцитов является структурное состояние Zona pellucida, которое представляет локус рецепторов связывания сперматозоидов. Существование в этой зоне дефектов или неполное гликопротеиновое созревание не исключает их влияния на процессы оплодотворения ооцитов *in vitro* [3].

При применении экзогенных гормональных стимуляторов роста фолликулов вариabельность по-

лученных ооцитов может отражать широкий спектр степени мейозного и цитоплазмического созревания. В связи с этим, оценка и классификация ооцитов по степени созревания ядра, цитоплазмы и cumulus-клеток и определение оптимального времени окончания их созревания весьма значительны для поиска путей оптимизации ЭКО и ПЭ программы, поскольку сравнительно низкая эффективность лечения может быть вызвана нарушением нормального процесса оплодотворения.

Преинкубация и классификация ооцитов до момента инсеминации. Идея предпочтительности пролонгированного времени для окончания созревания ооцитов до момента инсеминации принадлежит A.Trounson [18]. Удлинение от 0 до 6 часового интервала от аспирации до инсеминации сделало возможным почти в 3 раза увеличить показатели оплодотворения и развития эмбрионов.

Традиционно визуальная оценка созревания ооцитов основана на морфологических показателях непосредственно гранулезного окружения – комплекса клеток Corona radiata и Cumulus oophorus [4, 21]. Реальное существование стадии мейозного созревания ооцитов достоверно в том случае, если в ооплазме видны ядро и полярное тельце.

Для типичного зрелого или преовуляторного ооцита характерны свободное лучеобразное распределение клеток Corona, равномерно диспергированная масса Cumulus-клетки, ооплазма округлой формы и сформированное полярное тельце. Время дозревания *in vitro* ооцитов этого типа составляет 2-6 часов [18, 21], хотя по данным других авторов необходимо более продолжительное время [13]. Вообще, в разных лабораториях выбор оптимальной продолжительности преинкубации происходит эмпирически.

Ооциты промежуточной стадии созревания ассоциированы с незначительно мумифицированными клетками cumulus и плотными компактными клетками corona. По статусу ядра для них характерна высокая вариabельность стадии мейозного созревания – от стадии герминального везикула до стадии метафазы II. Для ооцитов данного типа продолжительность преинкубации *in vitro* колеблется в пределах от 12 до 24 часов [21].

Типичная структура незрелого ооцита - согопа–cumulus–комплекса представлена несколькими слоями компактно расположенных гранулярных клеток, которые тесно ассоциированы с Zona pellucida ооцита. Ооцит находится на стадии метафазы первого мейозного деления, снят мейозный блок, но не завершено формирование первого полярного тельца. Для ооцитов данного типа (аспирированных фолликулов с диаметром менее 15 мм) продолжительность инкубации до момента инсеминации колеблется в пределах от 24 до 30 часов [16].

Если в спонтанных циклах в пуле аспирированных ооцитов количество незрелых ооцитов составляет 5%, при применении для стимуляции обычных схем этот показатель колеблется в пределах от 7% до 34% [12, 23].

В программе ЭКО и ПЭ на фоне GnRH-a (Diferelin, Франция), совмещенным применением гонадотропных препаратов (Pergonal, Metrodin-HP, Gonal-F, Швейцария) мы смогли создать для внутрифолликулярного созревания ооцитов физиологически более адекватные условия, особенно в случае с Gonal-F, и оптимизировать схемы стимуляции суперовуляции. Отмеченное подтверждается практически незначительным количеством незрелых ооцитов, имеющих типичные признаки согопа–cumulus–комплекса в популяции аспирированных ооцитов, что согласуется с данными иностранных исследователей [7, 12, 21].

По R. Edwards в естественных, нестимулированных циклах степень мумификации cumulus и диспергированности клеток согопа хорошо коррелирует со стадией мейозного созревания ооцитов [6]. В отличие от них, индукция овуляции и применение хорионического гонадотропина в больших дозах с целью преовуляторного созревания ооцитов изменяет существующую взаимозависимость, вызывает развитие асинхронности между мумификацией гранулезных клеток ооцитов и степенью их созревания [10, 21], что может стать причиной неадекватной оценки ооцитов или ошибки. Асинхронностью объясняется разница показателей частоты оплодотворения ооцитов между центрами применяющими метод ЭКО и ПЭ.

При уменьшении дисперсности cumulus–клеток частота оплодотворения ооцитов падает, однако, сохраняет достаточно высокий показатель [10].

Вместе с тем, диссоциация согопа–клеток не всегда является реальным показателем степени созревания ооцитов. В связи с этим, реальная детерминация ядерного статуса ооцитов, классифицированная по морфологии, как зрелый согопа–cumulus–комплекс – представляет необходимое условие для точного определения времени их преинкубации до момента инсеминации.

Распространенным методом точной идентификации стадии ооцитов является ферментативное или механическое устранение согопа radiata и cumulus, после чего ооциты по частоте оплодотворения и деления не отличаются от интактных ооцитов. Хотя во время этой манипуляции не исключены травматизация ооцитов и возрастание риска полиспермного оплодотворения [24].

С этой целью применением интерференционно-дифракционной оптики стало возможным открытие значительной закономерности [21]. Было установлено, что ооциты, находящиеся к моменту аспирации на стадии метафазы II, после 3-6 часовой инкубации до инсеминации приобретают высокий показатель частоты оплодотворения и, соответственно, беременности.

Для достигших стадий метафазы I ооцитов окончание созревания в 8-15 часовом интервале было оптимальным для развития беременности. Правильный выбор времени инсеминации доказывал крайне низкий процентный показатель триплоидии. Уменьшение времени преинкубации (менее 8 часов) вызывало значительное падение частоты оплодотворения и почти двукратное возрастание полиспермного оплодотворения.

Ооциты на стадии метафазы I, в которых экстрезия первого полярного тельца происходила после 15 часов от момента аспирации, проявляли низкую частоту оплодотворения. После переноса развитых из них эмбрионов наступление беременностей было гораздо более редким, чем в случае переноса развитых после стадии метафазы II эмбрионов [21].

Для ооцитов, которые в момент аспирации находились на стадии профазы I, инкубация до момента инсеминации, в среднем, составляла 29 часов. В этой группе ооцитов частота как моно-, так и полиспермного оплодотворения была самой низ-

кой. В литературе имеются данные об успешном завершении беременностей после переноса тех эмбрионов, которые развились из незрелых ооцитов после завершения созревания *in vitro* [21].

В настоящее время оптимизация схем стимуляции суперовуляции, усовершенствование эхографического и гормонального экспресс-мониторинга

сделали возможным получение сравнительно однообразной когорты ооцитов с уменьшением продолжительности преинкубации от 2 до 3 часов без понижения частоты оплодотворения ооцитов и деления эмбрионов [10, 13]. В наших исследованиях 1,5-3 часовый интервал преинкубации ооцитов до момента инсеминации дает частоту оплодотворения и деления выше 60%-ов (таблица).

Таблица. Отношение раннего эмбриогенеза и параметров эффективности при применении длинной схемы стимуляции суперовуляции

Параметры	Схема на фоне GnRH-а		
	Pergonal	Metrodin-HP	Gonal-F
Кол-во ооцитов на цикл	11,1±1,4	7,3±0,9	7,7±0,8
Кол-во эмбрионов на цикл	6,7±0,6	4,6±0,4	5,2±0,3
Частота деления ооцитов, %	60,4	63,0	67,5
Кол-во циклов с переносом эмбрионов	38	25	38
Частота клинических беременностей на перенос, %	42,1	40,0	44,7
Частота безрезультатных беременностей, %	31,3	20,0	17,6
Роды на перенос эмбрионов, %	28,9	32,0	34,2

Среди аспирированных ооцитов нельзя исключить существование ооцитов с дегенеративными изменениями – выраженная вакуолизация или затемнение цитоплазмы, увеличение перивителлинового пространства, незначительное количество гранулезных клеток, незначительный кумулюс или его отсутствие [4]. По нашим данным, ооциты с типичными признаками атрезии составляют лишь десятую часть процента аспирированных ооцитов. Хотя появление подобных признаков возможно на второй день инсеминации в 2-3% ооцитов, имеющих морфологические параметры зрелого согопа–сумулюс–комплекса, что еще раз подтверждает четкую детерминацию ядерного и цитоплазматического статуса ооцитов до момента инсеминации.

Подготовка спермы и оплодотворение *in vitro*. Подготовка спермы подразумевает освобождение эякулята от компонентов плазмы и получение концентрированной суспензии мобильной фракции сперматозоидов с применением метода флорационного [2] или градиентного центрифугирования [9]. Предпочтение метода устанавливается с учетом параметров спермы.

Освобожденные от компонентов плазмы сперматозоиды не требуют добавочной преинкубации до момента инсеминации. Их проникновение в оплазму фиксируется через 3 часа после инсемина-

ции *in vitro* [4]. Концентрация, используемых для инсеминации сперматозоидов, изменчива и обычно колеблется в пределах $5 \cdot 10^4$ - $10 \cdot 10^4$ в 1 мл культивационной среды. Концентрация сперматозоидов менее $5 \cdot 10^4$ /мл резко снижает частоту оплодотворения и вызывает понижение жизнеспособности полученных эмбрионов [10,21].

В наших исследованиях концентрация мобильных сперматозоидов в 1 мл среды инсеминации составила $5 \cdot 10^4$ - $10 \cdot 10^4$. В случае олигоспермии меняли IVF процедуру, концентрация мобильных сперматозоидов на одну яйцеклетку составила $5 \cdot 10^5$ сперматозоидов.

Оплодотворение и деление ооцитов. Оплодотворение ооцитов происходит сперматозоидом после их 12-18 часовой инкубации [18]. В этот отрезок времени в случае моноспермного оплодотворения в ооците видны два пронуклеуса, хотя формирование пронуклеуса зарегистрировано и в 3 часовый период [14]. Спустя 22-24 часов после инсеминации зигота испытывает первое деление, что является показателем начала фазы эмбрионального развития. Каждое следующее деление происходило в 10-12 часовом интервале. После 44-48 часов от инсеминации более 50% эмбрионов находятся на стадии 4-6 и более бластомеров [18]. В нашей программе ЭКО и ПЭ для культивирования эмбрионов применяли Menezo B2.

Перенос эмбрионов. Беременность может развиваться при переносе эмбрионов на стадии 2-4 бластомеров [17], 6-8 бластомеров [20] и 16-и клеточного эмбриона [5]. Четких рекомендаций соответствия стадий эмбрионального развития в отношении переноса и имплантации не существует.

С целью увеличения частоты имплантации в полость матки одновременно переносят не более 2-3 эмбрионов. Средний показатель беременностей при переносе 1 эмбриона составляет 12,5%, что вдвое меньше (25-30%), чем вероятность наступления беременности в естественных циклах [25], причиной чего может быть как качество перенесенных эмбрионов, так и несоответствие уровней развития эмбрионов и эндометрия. Переносом 2-х эмбрионов частота беременностей удваивается и мало связана с риском рождения близнецов. При переносе 3-х эмбрионов частота беременностей в пределах 25-33%, а при переносе 4-х и более эмбрионов показатель частоты беременностей, в большинстве случаев, не меняется [21], но возрастает число многоплодных беременностей, что создает реальную угрозу нежелательных осложнений акушерского характера [24,17].

В нашей программе ЭКО и ПЭ, как правило, переносились 2-3 эмбриона. Исключение представлял перенос 4 или более эмбрионов при многократных безуспешных попытках и при возрасте старше 40 лет [1]. Из полученных беременностей частота многоплодных составила 16,3%.

Известно, что способность имплантации эмбрионов прямо зависит от интенсивности частоты их деления. Задержка в процессе деления может быть вызвана снижением жизнеспособности эмбрионов. Перенос эмбрионов в полость матки на стадии 4 и более бластомеров часто заканчивается клиническими беременностями, а перенесенные на стадии 2-х бластомеров эмбрионы проявляют более низкую способность имплантации и последующего развития [17,22].

В примененной нами схеме суперовуляции, к моменту переноса в полость матки около 60% преимплантационных эмбрионов в схемах с пергоналом, 70% с метродином и более 75% с гоналфом были на стадии 4-6 бластомеров, что можно рассматривать, как один из показателей успешной оптимизации стимуляции суперовуляции.

При оценке жизнеспособности преимплантационных эмбрионов по морфологическим свойствам, в основу которой положен характер фрагментации, значительную проблему представляет форма и размер бластомеров, хотя градация эмбрионов по свойствам условна и неоднозначна. Преимплантационные эмбрионы с равномерными, сферической формы бластомерами, полупрозрачной цитоплазмой, без ануклеарных фрагментов в перивителлиновом пространстве или между бластомерами рассматриваются как эмбрионы высокого класса; эмбрионы без указанных свойств с фрагментацией более 50% объема цитоплазмы квалифицируются, как эмбрионы низкого класса [8,21]. Следует отметить, что случай переноса эмбрионов с морфологическими отклонениями может закончиться рождением здорового ребенка [21].

И все же, частота имплантаций и развития беременностей значительно выше после переноса в полость матки тех эмбрионов, у которых не отмечаются аномальные признаки морфологического развития [15]. В наших исследованиях клинические беременности в основном развились после переноса эмбрионов высокого класса. Беременность получали в том случае, когда хотя бы один из перенесенных эмбрионов был высокого класса.

Установлено, что к числу влияющих на процессы имплантации факторов относятся нарушения функционального состояния эндометрия, происшедшие вследствие экзогенного гормонального воздействия в процессе стимуляции, и потенциальное состояние самого эмбриона – морфологически недетерминированные хромосомные аномалии [11,12]. А в условиях *in vitro* реальная оценка степени жизнеспособности развитых эмбрионов возможна на примере группы беременных женщин путем анализа результатов имплантации, что с самого начала исключает фактор неспособности эндометрия матки после стимуляции суперовуляции. В наших исследованиях в группе из 43 беременных женщин из 141 перенесенного в полость матки эмбриона подтвердилась имплантация только 52 (36,9%) эмбрионов, при ультразвуковом исследовании зарегистрировано плодное яйцо в сроке 3-4 недели после переноса эмбрионов. Из этих эмбрионов способность к последующему развитию сохранили только 38,

т.е. способность вутриматочного развития при соответствующем для имплантации состоянии эндометрия сохраняют 27% (38/141) перенесенных эмбрионов.

32 (31,7%) беременности закончились родами. Родились 38 детей. Среди них в четырех случаях – двойня, в одном случае – тройня. Показатель “Take Home Baby” составляет 74,4%.

Таким образом, полученные нами на фоне GnRH-а, с применением для стимуляции овуляции гонадотропных препаратов как старого, так и нового поколения, результаты полностью соответствуют данным ведущих мировых центров и подтверждают достоверность наших исследований как на клинических, так и эмбриологических этапах программы ЭКО и ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adonakis G., Camus M., Toris H. et al. The role of the number of replaced embryos on intracytoplasmic sperm injection outcome in women over the age of 40 // Hum Reprod. – 1997. – 12. - 11. – P.2542-2545.
2. Berger T., Marrs R.P., Moyer D.L. Comparison of techniques for selection of motile spermatozoa. // Fertil. Steril. – 1985. – 43. - 2. – P.268-93.
3. Cleine J.N. Fertilization-theory. Laboratory aspects of in vitro fertilization. Eds.: M. Bras, J.W. Lens, M.H. Piederiet et al. The Netherlands: N. V. Organon. – 1996. – P.127-146.
4. De Vries J. The oocyte-practice. Laboratory aspects of in vitro fertilization. Eds.: M. Bras, J.W. Lens, M.H. Piederiet et al. The Netherlands: N. V. Organon. – 1996. – P.95-110.
5. Edwards P.G., Steptoe C., Fowler R., Baillie J. Observation on preovulatory human ovarian follicles and their aspirates. // Brit J. Obst. Gyn. – 1980. – 87. - 9. – P.769-774.
6. Edwards R.G., Craft I. Development of assisted conception. // Br. Med. Bull. – 1990. – N40. – P.565-579.
7. Harlin J., Csemenszky G., Wramsby, Fried G. Recombinant follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization treatment-clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. // Hum. Reprod. -2000. – 15. - 2. – P.239-244.
8. Lens J.W., Rijnders P.M. The embryo-practice. In: Laboratory aspects of in-vitro fertilization. Eds: M. Bras, J.W. Lens, M.H. Piederiet, et al. The Netherlands: N. V. Organon. – 1996. – P.177-204.
9. Makfer A., Murrillo A., Husgar G., Tarlatzis B. et al. Improved technique for separating motile spermatozoa from human semen. An automatic centrifugation method. // Int. J. Androl. – 1984. - N7. – P.71-78.
10. Plachot M., Junca A. M., Mandelbaum J. et al. Timing of in vitro fertilization of cumulus and cumulus enclosed human oocytes. // Hum. Reprod. – 1986. - N1. – P.237-244.
11. Plachot M., de Grouchy J., Junca A.M. et al. Chromosomal analysis of Human Oocytes and Embryos in an IVF program. // Ann NY Acad. Sci. – 1988. - N541. – P.384-397.
12. Plachot M., Grozet N. Fertilization abnormalities human in vitro fertilization. // Hum. Reprod. -1992. - N7. – P.89-94.
13. Rienzi L., Ubaldi F., Anniballo R. et al. Preincubation of human oocytes may improve fertilization and embryo quality after intracytoplasmic sperm injection. // Hum. Reprod. – 1998. – 13. - 4. – P.1014-1019.
14. Santhanathan A.H. Ultrastructural morphology of fertilization and early cleavage in the human. In: In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. Eds. A. Trounson, C. Wood. – Edinburgh: Livingstone: 1984. – P.131-158.
15. Shulman A., Gen-nun I., Ghetler Y. et al. Relationship between embryo morphology and implantation rate after in vitro fertilization treatment in conception cycles // Fertil. Steril. – 1993. – 60. - 1. – P.123-126.
16. Simonetti S., Veek L., Jones H. W. Correlation of follicular fluid volume with oocyte morphology from follicles stimulated by human menopausal gonadotrophin. // Fertil and Steril. – 1985. – 44. - 2. – P.177-180.
17. Staessen C., Devroey P., Camus M., et al. The relationship between embryo quality and the occurrence of multiple pregnancies. // Fertil. Steril. – 1992. – 57. - 3. – P.626-630.
18. Trounson A. In vitro fertilization and embryo preservation. In vitro Fertilization and Embryo Transfer. Eds. A. Trounson, C. Wood. – Edinburgh: Livingstone: 1984. – P.111-130.
19. Van Kooij R.J. Fertilization-practice. In: Laboratory aspects of in-vitro fertilization. Eds: M. Bras, J.W. Lens, M.H. Piederiet et al. The Netherlands: N. V. Organon: 1996. – P.147-164.
20. van Os H. S., Alberda A. Th., Janssen-Caspers H.A.B. et al. The influence of the interval between in vitro fertilization and embryo transfer and some other variables on treatment outcome. // Fertil. Steril. – 1989. – 51. - 2. – P. 360-369.
21. Week L., Microscope assesment of human oocytes, preigotes and preembryos. In: Walach E.E., Zakur H.A., Eds. Reproductive Medicine and Surgery. St Lois MO: Mosby-Year Book. – 1995. – P.819-843.
22. Zhu J., Meniru G.I., Craft I.L. Embryo developmental stage at transfer influences outcome of treatment with intracytoplasmic sperm injection. // J. Assist Reprod Genet. – 1997. – 14. - 5. – P.245-249.
23. Кузьмичев Л.Н., Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение. - М.: Мир. – 2001. – С.127-129.
24. Леонов Б.В., Беляева А.А. Эмбриологические аспекты программы ЭКО и ПЭ. В кн.: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. Москва: МИА. – 2000. – С.37-67.
25. Старостина Т.А., Размахнина Н.И., Торганова И.Г. Планирование семьи. - М.: Медицина. -1996. – С.58-62.

SUMMARY

EMBRYOLOGICAL PROBLEMS OF IVF-ET TECHNOLOGIES

Tsagareishvili G.

I. Zhordania Research Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia

Embryological and clinical data accumulated in Georgia after introduction of IVF-ET technologies were compared with the results of foreign researchers. Outdated and new generations of gonadotropins were used for stimulation after GnRH prolonged protocol background. Following results were obtained: 1,5-3 hour preincuba-

tion period causes more than increment in ovum fertilization and frequency of division. 64% of progressive embryos were in the phase of 4-6 or more blastomers. In pregnant women group 27% of implant embryos retained the ability of intrauterine development. 43 clinical pregnancies obtained on embryo transfer come to 42,6%. 32 (31,7%) of pregnancies were up with childbirth. 38 children were born, among them 4 – twins, 1 – triplets. The “Take Home Baby” index was 74,4%, corresponding to the leading clinics of the Western Europe, USA and Russia.

Key words: IVF-ET technologies, gonadotropins, fertilization.

Рецензент: д.м.н. проф. А.Г.Хомасуридзе

Научная публикация

ПРИМЕНЕНИЕ ГАПКОЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Твилдиани Х.Г., Окропиридзе Т.В.

*Грузинская государственная медицинская академия;
кафедра хирургической и ортопедической стоматологии*

В последние десятилетия позиции теоретической и клинической стоматологии относительно заболеваний парадонта значительно изменились. Разработан комплексный подход к решению этой проблемы, все большую популярность приобретают хирургические методы лечения [6].

Особую роль в развитии хирургических методов лечения костнодеструктивных заболеваний в стоматологии сыграло внедрение в клиническую практику пластических материалов.

В последнее время при хирургическом лечении парадонтита отмечается тенденция все более широкого использования гидроксиапатита - как чистых его препаратов, так и в комбинации, в част-

ности, с колагеном. Применение при хирургическом лечении биоинертных и синтетических материалов обеспечивает быстрое и полное заживление очагов деструкции и костных дефектов, в том числе и в альвеолярном отростке [5].

Учитывая перспективность применения в стоматологии композиционных материалов на основе гидроксиапатита, нами проведено экспериментально-морфологическое исследование для изучения темпов и характера процессов заживления, в том числе репаративного остеогенеза в костных дефектах при использовании препарата гапкола, который представляет собой биополимер коллагена в сочетании с биологически активным минеральным веществом гидроксиапатита [1,4].

Целью нашего исследования является сравнительный анализ динамики и характера костно-репаративного процесса в стандартных, экспериментально воспроизведенных костных дефектах после введения в них препарата гапкола.

Материал и методы. Эксперименты проводились на кроликах породы шиншилла массой до 2 кг (n=32). У животных под общим калипсоловым наркозом на кости нижней челюсти создавали стандартный дефект диаметром 4-5 мм.

По окончании операции раны ушивали шелковой нитью. У контрольных животных (n=16) костные дефекты оставляли заживать под кровяным сгустком, а в костный дефект животных основной группы (n=16) вводили препарат гапкол.

Животных выводили из опыта спустя 7, 14, 21 и 28 суток после нанесения костной раны.

Костные фрагменты фиксировали в формалине, декальцинировали в Трилоне-Б и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Нами изучались характер посттравматических реакций костной ткани и динамики, а также активность процессов репаративного остеогенеза в костных дефектах при введении в них препарата гапкола.

Результаты и их обсуждение. У животных контрольной группы на 7-е сутки эксперимента в гистопрепаратах обнаружались костные дефекты, заполненные мягкотканым регенератором, представляющим собой рыхлую соединительную ткань с умеренной клеточностью и небольшим числом мелких кровеносных сосудов. Центральный отдел дефекта был представлен нежными ретикулиновыми фибриллами с беспорядочно в них расположенными тонкими коллагеновыми волокнами. К периферии дефектов ткань регенерата уплотнялась. Среди клеточных элементов в качестве примесей обнаруживались лимфоциты и макрофаги. В центре дефекта фибробласты имели более сочный вид, а к периферии они становились более зрелыми с более компактными формами тела и ядра.

На 14-е сутки в костном дефекте наблюдалось созревание структурных элементов мягкотканного регенерата, происходило уплотнение вновь об-

разованной соединительной ткани, которая приобрела грубоволокнистый характер. Значительно уменьшалась ее клеточность. Отмечалось созревание фибробластов. В некоторых участках, на периферии, перпендикулярно дефекту, ориентировались коллагенные волокна.

Через 21 сутки от начала эксперимента в области дефекта обнаруживался неправильной формы костный изъян, стенка которого была представлена частью молодой костной субстанции. Размеры костных дефектов уменьшались по сравнению с начальным приблизительно на 1/3.

На 28-е сутки эксперимента в дефекте отмечалась малоклеточная грубо-волоконистая ткань. Ее характерной чертой являлось наличие около костной стенки тонкостенных кровеносных сосудов.

У кроликов основной группы через 7 суток от начала эксперимента в области экспериментального воздействия обнаруживались обширные костные дефекты, плотно заполненные кристаллами гапкола. В центре дефекта, между частицами препарата, располагались тонкие, гомогенные, нежноволоконистые белковые субстанции, с отсутствием клеточных элементов. У стенки дефекта имелось пространство с клеточно-волоконистой соединительной тканью с рыхлым строением и высокой клеточностью (рис. 1).

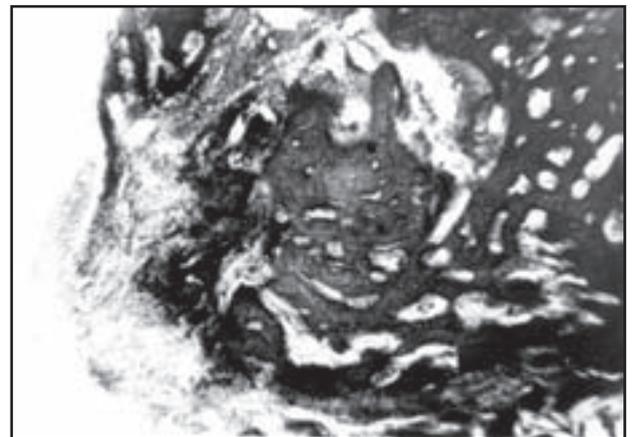


Рис. 1. Воспалительные инфильтраты, деструкция костной ткани, депозиты гапкола.

На 14-е сутки эксперимента визуализировались участки, где на материнскую кость наслаивалось новое костное вещество, имеющее вид отдельных трабекул, либо полосок из остеоида.

На 21 сутки опытов в костном дефекте обнаружилось активное развитие мягкотканного регенерата. Между гранулами гапкола располагались клеточно-волоконистые ткани, охватывающие депозиты препарата, в которых располагались гигантские многоядерные клетки, остатки кристаллов препарата, в некоторых участках с волокнами фибробластов. У стенки дефекта мягкотканый регенерат был представлен грубоволокнистой соединительной тканью. Костный край был плотным, компактизированным (рис. 2).

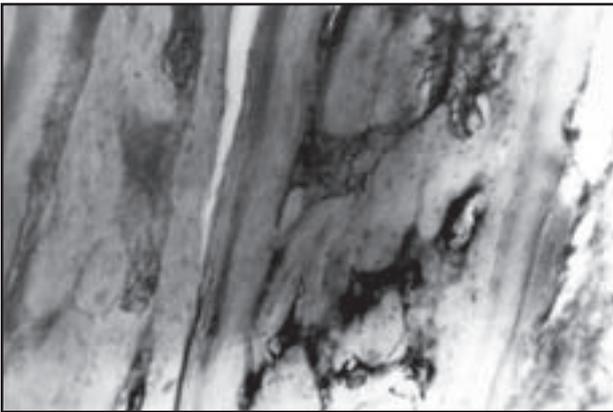


Рис. 2. В области регенерат, тонкостенные сосуды, 21 день эксперимента.

На 28 день костный регенерат полностью заполнял костный дефект. Мощные трабекулярные системы захватывали кристаллы препарата гапкола. В центре дефекта вещество регенерата имело структурные характеристики остеоида. В центробежном направлении происходила дифференциация. Костные ткани утолщались и приобретали грубоволокнистый характер, появлялись остеоидные системы. Костное вещество созревало и становилось неотличимым от старой кости (рис. 3).



Рис. 3. Регенерация костной ткани, 28 день эксперимента.

В данной группе опыта происходило усиление процессов репаративного остеогенеза и заживление костных дефектов, что не отмечалось в контрольной группе животных.

Эксперименты показали, что рубцы ран животных, в лечении которых был использован гапкол, более пластичны и характеризуются большей однородностью и более высокой степенью зрелости новообразованной ткани, чем у животных контрольной группы. Кроме того, ни в одном из случаев при применении гапкола не отмечено токсического повреждения тканевых структур и гнойно-воспалительных осложнений.

На основании результатов проведенных нами экспериментов однозначно можем заключить о возможности применения материала гапкол в широкой стоматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абоянц Р.К. и др. Гапкол – новый остеопластический материал. // Стоматология. - 1996. - N5. – С.23-25.
2. Григорьян А.С. и др. Динамика заживления костных дефектов при инплантации в них комплексов коллагена и гидроксиапатита. (экспериментально-морфологическое исследование). // Стоматология. - 1996. - N5. – С.13-16.
3. Григорьян А.С. и др. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования. // Стоматология. - 2000. - N3. – С.4-8
4. Окропиридзе Т.В. и др. Применение плазменного потока в эксперименте и результаты морфологического исследования. // Georgian Medical News. - 2003. - N1(94). – С.33-36.
5. Nakajama T. Anteriorcranial base reconstruction using a Hydroxyapatite-tricalcium phosphate composite as a bone substitute. // J.Craniomaxillofac Surg. - 1995. – 23. – 2. – P.64-67.
6. Wagner J.R. A clinical and histological case study using resorbable Hydroxyapatite for repair of osseous defects prior to endosseous implant Surgery // J. Oral Implantol. - 1989. - 15. - 3. – P.186-192.

SUMMARY

USE OF HAPCOL IN EXPERIMENT AND PATHOLOGY FINDINGS

Tvildiani Kh., Okropiridze T.

Department of Surgical and Orthopedic Stomatology, Georgian State Medical Academy

Studies were carried out on Chinchilla rabbits with average weight 2 kg. Animals under Kalipsol narco-

sis were operated - on the lower jaws standard defects of 4-5 mm diameter were created. After operation wounds had been sewn with silk thread. The animals of study group got Hapcol in bone defect. On days 7, 14, 21 and 28 bone defects were investigated by X-ray and histology. The bone defects were stained by hematoxine and eosine. The results of the experiments showed that the medicine Hapcol stimulates reparative regeneration and can be used in practice of dentistry in surgical treatment of periodontal diseases, deformations of the tissues of the face, filling of bone defects after cystectomy, surgery for bone plasty, etc. Hapcol is a new osteoplastic material, rep-

resenting a biological composition on the basis of a natural biopolimer collagen with biologically compatible osteotropic mineral hydroxyapatite has been developed and approved for the clinical use, characterized by antiinflammatory action, stimulates repair osteogenesis and collagenogenesis.

Key words: reparative regeneration, stimulation of osteogenesis, osteoplastic materials, Hapcol facial bone-maxilla.

Рецензент: д.м.н. проф. Г.Т.Менабде

Научная публикация

ПРЕВЕНЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ ИНТЕРЛЕЙКИН-2

Каджая Н.Т.

Статья представлена действ. членом АМН Грузии, проф. З.С. Хеладзе

Институт критической медицины, Тбилиси

Критические состояния ассоциируются с картиной иммунодефицита, который развивается как на уровне иммунокомпетентных Т-и В-лимфоцитов, так и иммунорегуляторных клеток супрессоров и хелперов, а также продуктов их жизнедеятельности (цитокины, иммуноглобулины и др.). При этом угнетение иммунного статуса с той или иной последовательностью происходит во всех случаях критического состояния, несмотря на причину (травма, кровотечение, отравление, инфекция и др.), сопутствующие заболевания, возраст больного и другие факторы. Более того, диагностические методы (рентгенологические и радиологические исследования и др.), лечебные мероприятия (операция, лимфосорбция, гемосорбция, гемодиализ, плазмаферез и др.), используемые препараты (глюкокортикоиды, анти-

биотики, анальгетики, седативные средства и др.), которые часто применяются в клиниках критической медицины, обладают также иммунодепрессивным эффектом. В связи с этим, при критических состояниях организма метаморфоза иммунного ответа становится причиной тех многочисленных и многообразных осложнений, которые носят инфекционный, аллергический и аутоиммунный характер. Эти нежелательные сдвиги иммунного статуса часто обуславливают тяжесть состояния и исход лечения больных [2,3].

В связи с этим, становится актуальным поиск и апробация таких препаратов, которые обладают значительным эффектом модуляции иммунного ответа. Тем более, если эти препараты такой эф-

фект проявляют в ограниченное время из-за лимита продолжительности критических состояний. Не исключено, что таким эффектом обладает интерлейкин-2. Тем более, что иммунотерапия рекомбинантными цитокинами считается в настоящее время одним из наиболее перспективных и прогрессивных направлений иммунофармакологии [4,5,6].

Целью настоящего исследования явилось установление иммуномодуляторного эффекта интерлейкина-2 при критических состояниях организма.

Материал и методы. У 24 взрослых больных критическое состояние было вызвано политравмой (5 случаев), черепно-мозговой травмой (5 случаев), острым нарушением мозгового кровообращения (2 случая), синдромом острого повреждения легких (3 случая), огнестрельным ранением (5 случаев) и гастродуоденальным кровотечением (4 случая). Контрольная группа состояла из 12 взрослых больных, критическое состояние которых также было вызвано вышеперечисленными причинами. Показатели иммунного статуса больных были исследованы на разных этапах критического состояния.

Лечение больных обеих групп было идентичным (искусственная вентиляция легких, парэнтеральное и энтеральное питание и другие традиционные методы интенсивной терапии). Антибактериальная терапия всем больным проводилась карбапенемами (меронем, ТНМ) или цефалоспорины III и IV поколения (роцефин, цефобид, максипим).

Больным первой группы дополнительно вводили интерлейкин-2 (Ронколейкин, “Биотех”, Россия), в дозе 500.000 МЕ с физиологическим раствором со скоростью 2 мл/мин в/в с первого же часа поступления в клинику ежедневно в течение трех дней.

Для оценки иммунного статуса исследовали CD3, CD4, CD8, CD16, CD72-субпопуляции лимфоцитов стандартным методом иммунофлюоресценции, изучали также иммуноглобулины А, М и G сыворотки крови турбидиметрическим методом [1].

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены в виде таблицы. Из таблицы явствует, что в контрольной группе на позднем этапе критического состояния по сравнению с ранним этапом статистически достоверно ($p < 0,05-0,001$) уменьшались показатели циркулирующих CD3 и CD4- лимфоцитов ($43,3 \pm 3,2\%$ и $18,0 \pm 2,4\%$ соответственно), сывороточных иммуноглобулинов М ($1,6 \pm 0,02$ г/л) и G ($18,7 \pm 2,9$ г/л), увеличивался показатель CD16 лимфоцитов ($11,1 \pm 1,4\%$). Изменения других параметров иммунного статуса были недостоверными ($p > 0,05$).

Следует подчеркнуть, что до начала лечения интерлейкином-2 все показатели иммунного статуса статистически недостоверно ($p > 0,05$) отличались друг от друга в основной и контрольной группах больных. Статистически недостоверные ($p > 0,05$) изменения иммунного статуса в основной группе больных были зарегистрированы и после завершения лечебных мероприятий. Однако, иммунодепрессивное состояние не усугубилось, что имело место в контрольной группе больных на позднем этапе критического состояния, о чем свидетельствует сравнение данных, полученных на позднем этапе критического состояния в контрольной и основной группах больных. Выявлены статистически достоверные изменения ($p < 0,01-0,005$) субпопуляций CD3 и CD4-лимфоцитов ($58,11 \pm 1,93\%$ и $29,2 \pm 0,73\%$ соответственно), а также натуральных киллеров-CD16 ($11,22 \pm 0,2\%$) и иммуноглобулинов М и G ($1,70 \pm 0,1$ г/л и $16,6 \pm 0,5$ г/л, соответственно).

Таким образом, хотя интерлейкин-2 статистически достоверно не меняет иммунного ответа у больных ни до, ни после лечения, однако при его использовании иммунодефицит не усугубляется. Следует отметить, что интрагоспитальная инфекция (трахеобронхит, пневмония, цистит, сепсис и др.) отмечались у всех больных обеих групп. Необходимо также отметить, что у больных, не получавших интерлейкин-2, генерализация инфекционного процесса в виде сепсиса отмечалась в 48% случаев, а у лечившихся - в 18% случаев. Кроме того, у больных, в курс лечения которых был включен интерлейкин-2, инфекции протекали более доброкачественно и легче адаптировались к лечению антибиотиками.

Таблица. Особенности изменений иммунного статуса критических больных до и после лечения интерлейкином-2

N	Группы больных	Иммунологические показатели									
		статистические показатели	CD ₃ %	CD ₄ %	CD ₈ %	CD ₄ /CD ₄	CD ₁₆ %	CD ₇₂ %	IgA г/л	IgM г/л	IgG г/л
1	контрольная группа на раннем этапе критического состояния	x±m	58,6±	28,0±	25,7±	1,1±	11,1±	19,3±	2,55±	1,66±	18,7±
			1,4	0,8	1,5	0,1	1,4	1,7	0,7	0,2	2,9
		n	7	7	7	7	7	7	7	7	7
2	контрольная группа на позднем этапе критического состояния	x±m	43±	18±	23,2±	1,0±	19±	12,8±	1,82±	1,1±	11,5±
			3,2	2,14	1,71	0,4	1,7	1,71	0,7	0,1	1,3
		n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	P _{2/1}	<0,001	<0,001	>0,5	>0,5	<0,02	<0,05	>0,5	<0,05	<0,05	
3	основная группа до лечения интерлейкином-2 (на раннем этапе критического состояния)	x±m	55,6±	26,3±	24,1±	1,3±	10,5±	19,6±	3,35±	2,40±	18,05±
			3,40	0,73	1,53	0,8	0,60	1,47	0,46	1,06	1,89
		n	23	23	23	23	23	23	23	23	23
	P _{3/1}	>0,5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,5	>0,5	>0,5	
4	основная группа после лечения интерлейкином-2 (на позднем этапе критического состояния)	x±m	58,11±	29,2±	25,2±	1,21±	11,22±	19,7±	2,74±	1,70±	16,6±
			1,93	0,73	1,27	0,06	0,27	0,73	0,22	0,15	0,54
		n	23	23	23	23	23	23	23	23	23
		P ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
		P ₂	<0,01	<0,01	>0,5	>0,5	<0,01	>0,5	>0,2	<0,001	<0,001
	P ₃	>0,05	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	

Примечания: x – показатель средней арифметической; m – стандартная ошибка; n – количество вариантов; p – показатель статистической достоверности, при этом внизу, цифра означает номер сравниваемой группы

На основании вышеизложенного можно заключить, что результаты лечения интерлейкином-2 весьма эффективны, поэтому интерлейкин-2 может быть использован в критических состояниях с целью превенции и лечения инфекции в комплексе с базисными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ройт А. Основы иммунологии. - М.: Изд. Мир. - 321 с.
2. Хеладзе З. Иммунология для реаниматологов. - Тб.: "Ганатлеба". - 1987. - 141 с.
3. Kheladze Z. New steps in Critical Care Medicine. - Critical Care Medicine Institute. - Tbilisi: 1998. - 215 p.

SUMMARY

TREATMENT AND PREVENTION OF INTRAHOSPITAL INFECTION WITH INTERLEUKIN -2

Kajaia N.

Institute of Critical Care Medicine, Tbilisi, Georgia

It was shown that using of interleukin-2 did not change significantly (p>0,05) the immune response, while the consequences of immunodeficiency did not increase. Patients of the control group did not receive IL-2 and

the treatment was done by traditional methods. In this group, on the next stage of critical condition, immunodepression increased. It must be noticed that in the group of patients who were not treated by IL-2, signs of sepsis were noted in 48%, but in the group of patients, who took that treatment such signs were observed only in 18%. The mortality in Interleukin treated

group was 42% and in non-IL-2- treated group the Mortality was 60%. It was concluded that interleukin-2 may be used as a preventive therapy in critical conditions along with the basic therapy.

Key words: critical condition, immunomodulator, interleukin-2.

Научная публикация

COMPLICATIONS IN CORRECTING RHINOPLASTY

Tsitsishvili D.

*JSC "Medicine", Rehabilitation Center "Life-Time" at RAMS, Moscow, Russian Federation;
Tbilisi State Medical Academy, Tbilisi, Georgia*

The correcting rhinoplasty is connected with great difficulties and dangers. Any nose deformation is a complicated problem, thus, when investigating this problem, one can express certain remarks on the methods of surgical interventions. The possibility of a proper use of a method depends on a surgeon's erudition and experience. A correcting treatment of slight deformations, especially of those affecting the tip of the nose, is connected with great difficulties [1-4].

The aim of the study was the rhinoplasty complication analysis on the example of the nose deformation proceeding from the own clinical experience.

Material and Methods. We have operated on 2206 patients (within 1990-2002 years) at the age of 16-65 years. The volume of the surgical intervention and the types of operations are given in the table (see table).

As it can be seen from the combined material, the most widely spread type of the operation is septorhinoplasty at nose combined deformations and curvatures. In the great majority of cases operations were performed at one step with an endonasal incision.

Below follows the analysis of the most typical rhinoplasty complications irrespective of the volume and type of operations: hemorrhage, infection, hypertrophy of subcutaneous tissues, secondary deformation of the nose.

Results and their discussion. The operation can be accompanied by a strong hemorrhage which almost always can be stopped with tamponage. Blood clots and detritus should be carefully and roughness are formed. Hemorrhage is considerably weaker if the surgeon exfoliates the skin just above osseous case of abundant hemorrhage it is advisable to introduce thin rubber drains between sutures bilaterally. The drain ends penetrating nasal passages should be long enough not to penetrate under the skin.

To avoid nasal skin perforation when preparing alar cartilages and exfoliating the skin from the ridge of the nose, the surgeon must perform the operation very carefully all the time watching the movement of the instrument and protecting the skin from the external side with the left hand fingers. Each skin perforation should be carefully sewn up.

Table. Surgical interventions when treating various deformations of nose

Types of deformation of nose	Total patients	Types of operations				Transplant		Incision		Stage	
		Rhinoplasty	Septoplasty	Septo-rhinoplasty	Additional conchotomy	Dorsal	Dorsal and Septal	Exterior	Interior	I	II
Deformation of terminal part of nose	195	195	-	-	18	-	-	25	190	195	
Saddle nose	400	243	-	170	8	74	326	50	350	360	40
Hooked nose with lengthening	62	140	-	48	22	-	-	-	62	236	22
Crooked nose	834	-	180	654	48	8	18	64	770	831	3
Combined deformation of nose	515	60	-	455	33	28	235	23	492	465	50
Total patients	2206	538		1327	129	110	579	163	2064	2087	115
Ratio	100	25		63,5	5,8	5	26	7,7	97,0	94,7	5,3

An unfavorable complication is the break of the instrument, more often that of a scalpel or a chisel since the search of a fragment in the cavity beyond visibility is very difficult.

Splintering of thin nasal bones, if they are carefully reposited and fixated with tamponage and bandage, does not leave any consequences in the majority of cases. But we should not rely on it, and we should work very carefully using a sharp instrument. Splintering of bones, especially in young persons, can result in callus formation.

Infection is a very unfavorable complication that must be stopped as soon as possible. The infection development is favored by a operation a roust surgical intervention, detrit and blood clot left unremoved, a wide opening of the nasal cavity without closing the mucous membrane lacerations as well as surgical interventions performed yearly after general and local inflammatory processes.

Infection can be also spread at sinus inflammations as well as at an inflammatory process in the vestibule of the nose. If infection is not quickly arrested, it spreads to neighboring tissues sometimes resulting in an abscess development.

When eczema develops under the bandage it is necessary to remove it and start a usual method of treatment.

Hypertrophy of the subcutaneous tissue within the area of surgical intervention or at the place of cartilage removal is an unpleasant but rare complication which cannot be foreseen. Hypertrophy is usually temporally and disappears at a correct postoperative treatment during a few months.

Nasal skin reddening after the operation is rarely observed but it can't be excluded. Before the operation it should be found out if the patient's nose sharply reddens at the environmental temperature change and if he (she) has cutaneous ectasia.

The danger of nose skin reddening is more real at a repeated intervention. The patient should be informed about in advance.

Proceeding from the analysis of our own failures and by the example of nose deformations with which patients come to take our advice having been operated on at other clinics, we have decided to sum up the mistakes more often in correcting rhinoplasty.

- A wide, flat ridge of the nose can be the result of removal of an osseous-cartilaginous hook after which the nasal bones were not mobilized and properly fused.

- A very low, almost retracted, ridge of the nose can be found after an excessive removal of an osseous-cartilaginous hook and reduction of the height of the ridge of the nose.

Retractions in the cartilaginous part of the ridge of the nose can be caused by the resection of a very large part of the septum when removing the hook. For prevention of such mistakes it is advisable to lower the height of the ridge of the nose step-by-step (at first the cartilaginous part of the hook is removed followed by removal of the osseous part). At related rhinoplasty the defect of the cartilaginous part of the ridge of the nose is filled with an implant from a costal or wing auto- or allocartilage.

The projection of the septal cartilage is usually due to the divergence of the ridge of the nose and shortening downwards of the lateral sides of the pyramid. For prophylaxis of this deformation upper lateral cartilages are connected with sutures with the cartilaginous part of the septum. When correcting such a deformation the overhanging part of the cartilage is dissected and plasty of the defect is performed with the implant if it is necessary to increase the height of the ridge of the nose.

Overhanging of the lower part of the ridge of the nose after hook removal is caused by insufficient lowering of the triangular and quadrangular cartilages.

Unevenness in the area of the ridge and clivus of the nose is due to a bad treatment of the surface with a rasp file, insufficient removal of bone sawdust, smashed soft tissues and comminuted fractures of nasal bones. During the repeated operations we perform osteotomy, rasp file treatment, implantation with allomaterials at the places of retractions.

Disjunction of the ridge of the nose with its widening is an often deformation. The cause of this disjunction is inability to perform a median osteotomy as well as a transversal one at the root of the nose to remove the nasal process of the frontal bone.

An unfavorable consequence of the operation is a hypertrophic callus formed after bone osteotomy. In such cases a new intervention is necessary when the callus is radically removed. A hypertrophic callus is often formed in such cases when osteotomy was recurrently performed inaccurately, and the bone was very traumatized. An excessive callus is often observed in young people.

Asymmetry of the tip of the nose is due to an irregular removal of cartilages, or it develops when the place for the cartilage segment dissection is badly chosen.

A sharp overhanging of the tip of the nose after its correction is caused by an insufficient lowering of the height of the quadrangular cartilage in the marginal area.

Drooping of the tip of the nose accompanied by stretching of the basis of the septum cutaneous part is observed after considerable shortening of the quadrangular cartilage at its basis in the region of the anterior nasal spine without taking into consideration the volume of wing cartilages and the skin thickness.

A sharply turned-up nose can be due to an excessive shortening of the lower edge of the quadrangular cartilage, lateral parts of wing cartilages and dissection of the mucous membrane along the line of the endonasal incision.

The cutaneous septum sagging is found in the case of an insufficient shortening of the quadrangular cartilage and a slight dissection of the mucous tissue along the line of the endonasal incision and also in hypertrophy of the anterior nasal septum.

The curvature of the ridge of the nose can be a consequence of an undiagnosed curvature of the nasal septum in the area of the ridge or an incomplete osteotomy of nasal bones with their mobilization in the correct position.

A flat tip of the nose is seen in the case of a considerable dissection of the septal cartilage, wing and upper lateral cartilages with a subsequent pronounced contracture of subcutaneous sutures. To correct this deformation it is necessary to suture the arches of wing cartilages or sometimes to insert an implant when moulding the terminal part of the nose.

A drawn-in columella is observed when the septal cartilage is very shortened and the nasal spine of the upper jaw is removed. A pronounced pulling-up in the columella area is supplemented by a trauma of medial limbs of wing cartilages when an aim to make them more narrow is followed. The deformation is corrected by inserting an implant before the spine.

The bifurcation of the tip of the nose is removed by means of connecting the arches of wing cartilages with catgut sutures. The effect is increased if a fibrous adhesion between the arches is preliminarily disjoined.

An irregular contraction of the skin is due to an insufficient exfoliation of the skin from the underlying basic structures which, owing to this fact, was not able to redistribute to the decreased surface of the osseous part of the nose.

It may be concluded that surgeon must assess correctly the type of deformation taking into consideration harmonization of the face as a whole both in the state of rest and at facial expressions, especially during laughter. The physician must not be led by the patient in those cases when he himself is not sure of the reliable result. Besides, in all the cases the patient should be surgeon must master a great number of technically complex surgical methods which seem simple at the first sight of which one can be convinced when watching an experienced doctor at work: one should prevent complications and fight with them. Even when keeping these condi-

tions, the surgeon cannot sometimes avoid disappointments but more often he is satisfied with his will done work.

REFERENCES

1. Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Операции на кожном отделе перегородки носа (колумелле). Косметическая ринопластика. – Курск: 1996. - С.37-39.
2. Эзрохин В.М. Методы диагностики и лечения послеоперационных осложнений при коррекции деформаций носа. // Юбилейный сб. работ, посвящ. 60-летию кафедр госпит. хирургической и стоматол. - ч. II. – М.: 1998. - С.70-72.
3. Choising E. Функциональная корригирующая хирургия носа: ее развитие и современное состояние вопроса // «Российская ринология». – 1994. - приложение 2. - С.71-73.
4. Barain D.J. Historical aspects of facial plastic surgery. Facial Plastic Surgery Monograph. – 1993. - v.9. - N2.

РЕЗЮМЕ

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ КОРРИГИРУЮЩЕЙ РИНОПЛАСТИКЕ

Цицишвили Д.И.

*Реабилитационный Центр «Лайф-Тайм» при РАМН, Москва, РФ;
Грузинская государственная медицинская академия*

На основании анализа собственного клинического материала автор представляет описание наиболее частых осложнений при операциях корригирующей ринопластики; при этом чаще всего выполнялась: септоринопластика с использованием дорсального и септального трансплантата преимущественно эндоназальным разрезом; 95% операций выполнены одномоментно.

Осложнения при отдаленных результатах исследования спустя 20 дней, 3 и 6 месяцев после операции.

Установлено, что наиболее распространенными осложнениями являются: кровотечение, инфекция,

гипертрофия подкожной ткани в пределах разреза, повторные деформации при коррекции дефекта хрящевого отдела перегородки, в частности, при использовании рёберного хряща.

Обсуждаются варианты принятия правильного решения, особенно при лечении незначительных деформаций с локализацией в концевом отделе носа.

Key words: Rhinoplastic surgery, complications, prevention.

Рецензент: д.м.н. проф. З.Г.Гвенетадзе

HYPERTENSION CONTROL IN GEORGIA: THE KEY TO THE EPIDEMIC OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Barbakadze V., Koblianidze L.

Статья представлена действ. членом АН и АМН Грузии, проф. Н.Н.Купишидзе

National Center of Therapy (Research Institute of Experimental and Clinical Therapy), Tbilisi, Georgia

Increased rate of cardiovascular diseases (CVD) and especially raised trend of conditions related with arterial hypertension represents one of the main problems for the developed world. More than 1 billion persons have arterial hypertension in the world and approximately 7,1 million death cases are caused by hypertension [3]. Based on the Framingham Study, lifetime risk of developing hypertension before ages 80-85 is approximately 90% for those males and females who have normal BP at the age 55-65 [2]. So, figuratively the mankind can be separated in two parts: the first having hypertension and the second- which will have it in the future.

In many countries control of arterial hypertension appears as a main and the most cost-effective strategy for reducing total mortality despite social-economical, ethnic, race, geographic differences. Primary Health Care (PHC) is the key to controlling this epidemic as an equipment to detect and manage HTN is in every office and control can be done with inexpensive diuretics and beta-blockers.

The aims of the study were as follows: assess the level of population involvement in modern trials and programs; evaluate true level of prevalence of arterial hypertension in Georgian urban and rural populations; estimate level of hypertensive persons awareness, treatment and control for arterial hypertension; evaluate effectiveness of HTN control program with the use of limited resources in primary healthcare (PHC) setting.

Material and methods. Rapid Survey Method (RSM) was used to study prevalence of HTN. RSM is a random method, which provides collecting information about health of population more quickly, easy and cost-effectively than standard methods of collecting information and at the same time gives confident

results. We studied prevalence of CVDs risk-factors both in urban (Tbilisi) and rural (Dusheti) populations.

The researcher teams consisted of two Georgian physicians, a Georgian nurse and an American investigator. Both in Tbilisi and Dusheti - the survey teams were trained beforehand by the American colleagues according a specific program [1]. Local medical staff was prepared and certified in accurate measurement of blood pressure (BP) and rapid study techniques. The survey teams studied all family members between the ages of 40 and 70 years and who had no genetic link between each other. The survey teams used the standardized method of measuring BP. BP was measured by double-stethoscopes simultaneously by two observers three times in a seated position and once in a standing position. Only mercury manometers and 3 standard size cuffs were used. BP was measured with 2 mm accuracy and the records were done respectively. The mean values of the 6 separate systolic and 6 separate diastolic blood pressure measurements were used to derive the reported blood pressure. Blood pressure was defined upon 1999 WHO-ISH recommendations. Systolic arterial pressure ≥ 140 mmHg and diastolic ≥ 90 mmHg and the use of blood pressure-lowering medication were considered as arterial hypertension. Study data from questionnaires were entered into excel Program of Microsoft Office and then there was performed their statistical analysis in MINITAB. Studied persons were divided in three age groups: 40-49, 50-59 and 60-70 years.

Results and their discussion. The team members were welcomed into 85% homes and 91% of the people allowed us to take blood samples.

There were some differences between Tbilisi and Dusheti populations (table).

Table. Mean rates of different data

Data	Mean	Tbilisi	Dusheti
Age (years)	53,7	54,7	52,1
Height (cm)	162,9	163,2	162,6
Weight (kg)	76,6	78,1	74,9
Waist circumference (cm)	91,6	93,6	89,2
Hips circumference (cm)	108,5	111,6	104,7
Body mass index-BMI (kg/m ²)	29,3	29,9	28,6
Room temperature (°C)	19	17	21

Totally there were studied 539 persons (329 in Tbilisi and 210 in Dusheti) between the ages of 40 and 70 years, including 375 women and 164 men (237 women and 92 men in Tbilisi, 138 women and 72 men in Dusheti). During taking blood pressure with standardized method (according AHA recommendations) there was noted the use of large cuff in 13,3% of patients. In the rest cases middle size cuff was used. There was no necessity in small cuff use. Zero was the last digit in 24% of all readings (expected would be 20%).

Multivariate analysis revealed correlations of systolic and diastolic blood pressure with age and sex. In every ten years mean systolic pressure was increasing in about 10 mm Hg and mean diastolic pressure was increasing only slightly.

At the time of sampling high blood pressure ($\geq 140/90$ mm Hg) was detected in 52,3% (282/539) of persons, 59,9% (197/329) for Tbilisi and 40,5% (85/210) for Dusheti. Including with history of high blood pressure before the trial, but at the sampling time having normal blood pressure, arterial hypertension was revealed in 65,6% (353/539) of persons, 70,8% (233/329) for Tbilisi and 57,1% (120/210) for Dusheti. Before our visit blood pressure had been measured in 439 (81,4%) persons. Among these high blood pressure was detected in 305 persons (69,5%). 86,4% (305/353) of population knew they had had high blood pressure, so they had been aware for it, In Tbilisi 85,8% (200/233) and in Dusheti – 87,5% (105/120). So only 13,6% (48/353) of subjects were unaware of their hypertensive status.

The estimated percentage of hypertensive individuals receiving pharmacological treatment to lower their BP was 70,3% (248/353). But among patients receiving pharmacological treatment only 28,6% (71/248) achieved BP control. Thus, the estimated percentage of hypertensive individuals whose BPs were under

control (systolic BP < 140 mm Hg and diastolic BP < 90 mm Hg) was 20,1% (71/353). Control rates were higher in women than men (22,6% and 13,5%, respectively).

In common an awareness and treatment is high both in Tbilisi and Dusheti, but blood pressure control is very poor. The proportion of hypertensives who had been treated but having uncontrolled hypertension was very high - 50,1% (177/353).

There was a little difference between rates of using drugs in Tbilisi and Dusheti. Almost no one took diuretic and β -blocker – the cheapest and effectiveness antihypertensive groups. Majority of patients took drugs of Reserpin, Rauwolfia, Clonidine, Papazol, Hydralazin groups which are not recommended as a first-line antihypertensive drugs.

Great majority of patients did not go to the healthcare centers and clinics, because it was connected with financial and other difficulties. Many of the patients used to buy medicines in drugstores with their will without doctors' prescriptions. It is an accepted way of selling drugs in Georgia.

251 patients with uncontrolled hypertension were enrolled into the Hypertension Control Program from May 2000 till the end of 2003, including 184 women and 67 men. Their mean data were the following: age - 58, weight - 76kg, history of hypertension – 7 years, initial mean BP – 170/95mm Hg, pulse – 74 per min. 33% of patients had I stage of hypertension, 38% - II, 29% - III. Isolated systolic hypertension had 25% of patients. We provided permanent trainings of primary healthcare doctors and nurses in accurate measurement of BP, in contemporary treatment of HTN, also in sphere of healthy lifestyle. Treatment began with thiazide diuretic and if goal blood pressure wasn't achieved β -blocker was added. Medications were given free of charge to the subjects. Follow up visits are

being studied for the effectiveness of intervention. At the beginning patients visits were planned once in two weeks and after reaching goal blood pressure once in a month, then once in two month.

At the end of 2003 159 persons were participating in the program. Mean follow-up time was 917 days. BP control was achieved in 69% of patients (109/159). Their mean last arterial pressure was 137/81 mm Hg, so comparing with initial mean BP decreased in 33/14 mm Hg. 99-100% of patients took hydrochlorothiaside from the I visit to the end of the program (average dose 33mg). Use of atenolol increased gradually and was 81% at the end of 2003 (62mg).

Hypertension control program based on contemporary principles of treatment, gave effect rapidly. The most noticeable is the fact, that price of provided medications is approximately 17 GEL (8,5 US\$) per year per patient. Taking into consideration data of other trials, with such decrease of BP in our program we can expect presumably decrease of number of strokes and anginas not less than 40% and heart failure - 60% and during 5 years all-cause mortality – more than 20%.

The study showed that in Georgia with the limited resources RSM gave us an opportunity of rapid and accurate evaluation of risk-factors associated with CVDs epidemiology.

There was a little difference in prevalence of hypertension between Dusheti and Tbilisi populations and it is very high as in urban, also in rural level.

In Georgia both in urban and rural populations, an awareness for self hypertension level is not low comparing with other countries, number of those who take some medications at time is also high, but blood pressure control is poor and treatment is incorrect.

HTN Control Program has shown that HTN can be easily, quickly, effectively and inexpensively controlled in the PHC settings.

If hypertension do not become under control, the state will continue losing main work force due to premature mortality caused by CVD and medical support of morbid and disable population will be again a burden for economics.

REFERENCES.

1. Grim CM, Grim CE. Curriculum for the training and certification of blood pressure measurement for health care providers. // Can.J.Cardiol. – 1995. - N11. – P.38H-42H.
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. // JAMA. – 2002. - N287. – P.1003–1010.
3. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.

РЕЗЮМЕ

КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУЗИИ: КЛЮЧ К ЭПИДЕМИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Барбакадзе В.И., Коблианидзе Л.Г.

Национальный центр терапии, г. Тбилиси

Нами изучался уровень распространенности, лечения и контроля гипертензии в Грузии и эффективность программы контроля гипертензии в первичном здравоохранении с использованием ограниченных ресурсов. Проведена случайная выборка участников программы, жителей г. Тбилиси и г. Душети (539), используя «Кластер Метод Быстрого Обзора» (RSM). При исследовании высокое давление ($\geq 140/90$ mmHg) оказалось у 52,3% лиц в возрасте 40-70 лет. При включении лиц с анамнезом высокого давления, у которых при осмотре выявлено нормальное давление, распространенность артериальной гипертензии составила 65,6%. Из общего числа гипертоников 86,4% знали о наличии у них гипертензии, 70,3% лечились и только 20,1% достигали контроля давления. В течение 3-х лет лица с неконтролируемой гипертензией были включены в программу контроля гипертензии. Мы обеспечили стандартизированное обучение сотрудников первичного здравоохранения (докторов и медсестер) по измерению кровяного давления и управлению гипертензией. Гидрохлортиазид и ателнолол были распределены пациентам бесплатно при каждом посещении пункта первичного здравоохранения (30-60 дней). После 3-х лет мы достигли уровня контроля – в 69% случаев, со средним снижением давления на 33/14 mmHg. Стоимость медикаментов (купленных оптом) состав-

вила 17 Лари (8,5\$ США) в год на одного пациента. Изучение результатов показало, что проведенный ограниченными ресурсами RSM позволил быстро и точно определить факторы риска, связанные с сердечно-сосудистой эпидемиологией. Программа контроля гипертензии показала, что ги-

пертензия может быть легко, быстро, эффективно и недорого управляемой на уровне первичного здравоохранения.

Key words: Hypertension control; Healthcare delivery systems.

Научная публикация

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ВТОРИЧНОМ ДЕМОДЕКОЗЕ КОЖИ

Беридзе Л.Р.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра дерматологии и венерологии

Демодекоз – хроническое заболевание с преимущественным поражением кожи лица, вызванное клещами рода *Demodex* [2,8,10,13]. Недостаточно изучены особенности клинических проявлений данного дерматоза. В настоящее время описаны такие атипичные формы демодекоза, как унилатеральный, демодекс – гранулема, спинулез кожи и туберозно–пустулезный вариант. В типичном варианте субъективные ощущения при демодекозе кожи выражаются в виде незначительного зуда, ощущения легкого прикосновения пуха. Основным элементом сыпи являются рассеянные эритематозные пятна, сопровождающиеся мелкофолликулярным или крупнопластинчатым шелушением. В зоне эритемы располагаются фолликулярные папулы красного цвета с конической верхушкой и наличием сероватых чешуек на поверхности, папуловезикулы, папулопустулы [3,5,9].

Гипотезы, касающиеся механизмов формирования демодекоза многочисленны. Одни авторы ведущую роль в патогенезе этого заболевания отводят патологии желудочно-кишечного тракта [6,11,12], эндокринным нарушениям и другим экзогенным факторам, другие придают большое значение иммунным нарушениям [1,4,7].

С современных позиций кожа рассматривается как составная часть иммунной системы, поэтому процессы, происходящие в эпидермисе и дерме, безусловно, находят отражение в общем иммунном ответе организма. Паразитарные инвазии кожи вызывают активацию гуморальных и клеточных механизмов. Клещи могут экспрессировать разные антигены на определенных стадиях развития, вызывая различную иммунную реакцию.

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось на основе изучения состояния иммунологических параметров, позволяющих получить информацию о роли иммунных нарушений в патогенезе демодекоза, оценить иммунные нарушения при первичном и вторичном демодекозе кожи.

Материал и методы. Иммунологическое исследование проводилось у 40 больных обоего пола – 25 женщин и 15 мужчин, в возрасте от 25 до 60 лет, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 20 больных с первичным демодекозом, у которых заболевание развивалось на интактной коже. Во вторую группу вошли пациенты с вторичным демодекозом, развивающемся вторично, на фоне розацей.

Мы составили также группу контроля из 10 человек, без признаков демодекоза. У пациентов с первичным демодекозом наблюдалось более легкое течение заболевания (часто отмечалось эритематозно-сквамозные высыпания), а с вторичным демодекозом наиболее часто встречались папулопустулезные и папуловезикулезные элементы на фоне жирной и гиперемированной кожи. У всех больных наличие клеща было подтверждено микроскопическим исследованием.

Иммунологический анализ проводился оценкой следующих показателей: процентное содержание в крови В и Т – лимфоцитов и их субпопуляций (Т – активные, Т – хелперы, Т – супрессоры, индекс

иммунорегуляции), количество иммуноглобулинов трех классов (Ig G, Ig M, Ig A), фагоцитарной активности нейтрофилов в крови, активности альфа – и гамма – интерферонов *in vitro*.

Результаты и их обсуждение. По данным иммунологических показателей установлено угнетение как общих, так и местных факторов иммунитета. Отмечалось снижение Т – супрессоров (13,0%) и Т – хелперов (33,0%), за счет чего наблюдалось возрастание индекса иммунорегуляции – 2,5% (в контроле 2,35%). Было снижено также число активной фракции Т - лимфоцитов (20,3%).

Данные исследования приведены в таблице.

Таблица. Иммунные показатели в крови у больных демодекозом основной и контрольной групп

T	T-a	T-h	T-s	Ii	B	IgG	IgA	IgM	FN	FI	FC	αIF	γIF
46,0	20,3	33,0	13,0	2,5	22,8	13,5	1,48	0,91	61,9	2,8	55,2	16,2	4,0
51,5	29,5	36,1	15,3	2,35	26,3	11,2	1,73	1,21	75,6	6,3	71,4	41,3	28,6

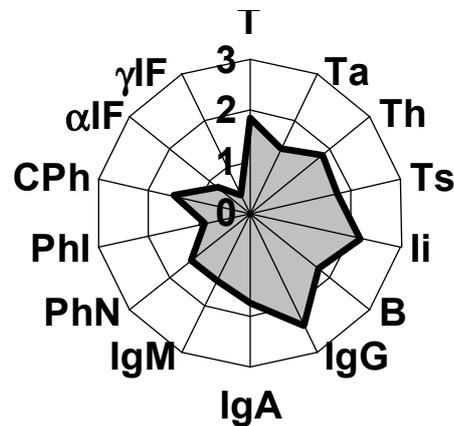
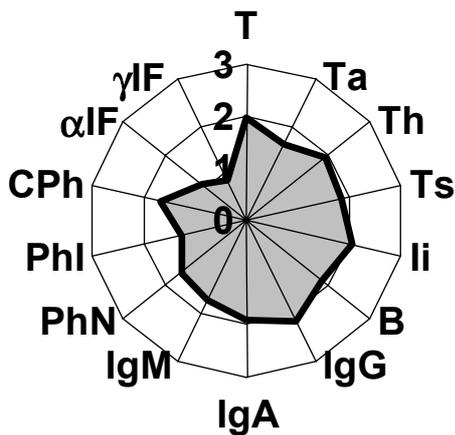
Замечание: нижний ряд – контроль

Отмечены серьезные нарушения показателей фагоцитоза, снижалось как общее число фагоцитирующих нейтрофилов до 61,9%, так и фагоцитарный индекс – 2,8% и завершенность фагоцитоза. Существенно были снижены показатели α (16,2) и γ (4,0) интерферонов - главных медиаторов иммунного ответа.

Установлено также, что изменения иммунных показателей находятся в корреляции с тяжестью процесса, о чем свидетельствуют различия иммунных

изменений при первичных и вторичных формах заболевания, что четко выражено на иммунограммах.

Как известно, при первичных формах заболевание протекает малосимптомно и, соответственно, изменения иммунологических данных выражены не так четко (иммунограмма 1). Однако, при вторичном демодекозе, когда наблюдается более тяжелое течение процесса (преобладают папулы и пустулы) выявляются более выраженные изменения иммунной системы (иммунограмма 2).



Иммунограмма 1. первичный демодекоз

Иммунограмма 2. вторичный демодекоз

Иммунные показатели при первичном и вторичном демодекозе
 (вторая строка является показателем контрольной группы)

Таким образом, проведенные исследования выявили значительные нарушения в иммунной системе при демодекозе кожи и корреляцию этих изменений с тяжестью процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов О.Е., Власова И.А., Казинцева С.В. Особенности иммунного ответа у больных дерматозами, осложненными тяжелой инвазией антропофильных клещей родом – Demodex // Иммунология. – 2002. - N1. - С.43.
2. Бобров В.М. Розовые угри носа, осложненные демодекозом. // Вестник дермат. и венерологии. – 1994. - N4. - С.43-44.
3. Бутов Ю.С., Акимов О.Е. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза кожи. // Российский журнал дерматологии и венерологии. – 2003. - N2. - С.53-60.
4. Власова И.А. Казинцева С.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе демодекоза кожи. // Российский журнал дерматологии и венерологии. – 2003. - N3. - С.65-68.
5. Кудрина М.И., Потакаев М.А., Львов А.И. Клиника розацеа. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. - N3. - С.20-23.
6. Русак Ю.Э., Черняк А.Я., Соломница Л.П. Бергер В.В. Helicobacter Piloni у больных розацеа. // Вестник-Рефераты. – 2002. - N1.
7. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В., Редькин А.П. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа и демодекозом // Вестник дерматологии и венерологии. Рефераты. – 1999 - N6.
8. Amichai B., Grunwald M. H., Avinoach I., Halevy S. // Int. J. Dermatol. – 1992. – Vol. 31. - N10. – P. 718-719.
9. Bohdanowicz D., Baszeja-Kotelba B. Demodecosis of rosacea – like appearance // Eur. Acad of Dermatology and Veneorology. – 2002. - Vol 16. – P.115.
10. Bonnar E. Eustase P., Powell F. C. The Demodex mite polulation in rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – P. 443-448.
11. Szlachic A., Pytko-Polonczyk J., Sliwowski Z., Karczewska E. The eradication of Helicobacter pylori from the stomach and the oral cavity in patients with rosacea // European Academy of Dermatology and Veneorology – 2002. - Vol. 16. – P.115.
12. Toossi P., Rostami M. A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with rosacea // Eur. Acad of Dermatology and Veneorology. – 2002. - Vol. 16. – P.115.
13. Zylal Erbagci, MD and Orhan Cırguztasi, MD. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea // International J. Dermatology and veneorology. - 1998. - N37. – P.421-425.

SUMMARY

CHANGES OF IMMUNE PARAMETERS IN PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY DEMODECOSIS

Beridze L.

Department of Dermatology and Venerology, Tbilisi State Medical University

Demodecosis is a chronic skin disorder that most often affects the face and is caused by cutaneous infection with the mite-Demodex folliculorum.

It is established that parasite promotes cellular and humoral immune disorders. At the same time immune response reactions depend on the character and stage of the mite invasion. In its different stages of development mite can express various antigens, which promote diverse immune reactions.

All stated above assured us in necessity to study conditions of immune system in persons with the skin Demodecosis.

We have investigated forty patients – twenty five females, and fifteen males, at the age from twenty five to sixty. In the first group were patients with primary Demodecosis, which was arisen on intact skin and the second group, compose patients with secondary Demodecosis appearing combination with another disease.

It was observed the depression of both systemic and local immune parameters, T-helper and T-suppressors counts were lower. There were severe disorders in phagocyte system. The main mediators of immune response – alpha and gamma interferons – were sharply diminished.

Depression of immune homeostasis parameters was observed, with correlation to the severity of the pathologic process. Such intense changes of immune parameters were more characterized for the secondary Demodecosis.

Key words: Demodecosis; mite-Demodex folliculorum; immune disorders.

Рецензент: д.м.н. проф. А.Г.Кацитадзе

KIMMERLE'S ANOMALY: AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE PECULIARITIES

Toidze O., Japaridze G., Kevanishvili Z.

*National Centre of Ophthalmology and Neurology;
Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia*

Kimmerle's anomaly (KA) is a congenital malformation of the atlas, the first cervical vertebra [1-3]. Morphologically it appears as an abnormal bone ponticle of the vertebra, bridging the sulci of vertebral arteries. KA may be unilateral or bilateral. Its prevalence in a general population is reported to range from 3,0% to 15,8%. Vertebrobasilar insufficiency (VBI) has been stated to accompany KA [1-3] and surgical reconstruction of malformed region was recommended to reduce or abolish VBI clinical attributes, e.g. vertigo [2].

A high percentage of pathological alterations of evoked potentials was described in KA in rare relevant studies [5]. In investigations performed, however, visual evoked potentials (VEPs) were registered only while no attempts have been made up to now dealing with other evoked potentials, e.g. auditory brainstem responses (ABRs).

The aim of the present investigations was to estimate the significance of ABR registration procedure in KA. The research has been favoured by previous data demonstrating the efficacy of ABR technique in diagnosis of VBI [4]. In the current study ABRs were decided to measure both under straight-upright head position and under rotations. The latter were earlier proved to reduce a blood flow in vertebral arteries and to deepen thus VBI [6]. The ABR registrations under head rotation tests (RTs) in our investigations were similarly expected to reveal pathologies hardly detectable under straight-upright head position [cf. 6].

Material and methods. Forty patients with X-ray verified KA, 24 females, 16 males, were investigated. Their age ranged from 7 to 49 years. The mean age amounted to 17,9 years. The complaints included: headache (28 cases), seizures (11), neck-

ache (8), syncope (7), dizziness (6), vertigo (3). When inspecting neurologically, a painfulness of cervical vertebrae during palpation was detected in all patients and occurred predominantly at C₁/C₂ level. Nystagmus was observed in 13 patients. Extra- and intracranial Doppler sonography was performed to objectify VBI. 18 patients of 40, 45,0%, exhibited a normal Doppler scan. In the remaining 22, 55,0%, a blood-flow deficiency was confirmed either uni- or bilaterally. Acoustic stimulation and ABR registration were established by the BASIS EP computer system. The stimuli were rarefaction clicks of 70 dB intensity (re: normal Hearing Level). The clicks were presented monaurally at a repetition rate of 10/s. The amplifier bandwidth was set at 53-1600 Hz. The analysis time was 10 ms, bin width 10 ms, averaging number 2000. The active electrode was fixed on the vertex while the reference and grounded electrodes on the earlobes of the stimulated and the opposite ears, respectively. Two consecutive averagings were performed with stimulation of each ear in each of the four head postures applied: one under straight position and three under RTs. The latter included the left and right turning of the head at an angle of 90° and the backward extension, maximally feasible for the subject. Parameters measured were the peak-latency (PL) of Wave I, the interpeak intervals (IPIs) I-III, III-V, and I-V, the interaural difference of IPI I-V (IA IPI I-V), and the amplitude ratio of Waves I and V (AR I/V). The ABR was considered abnormal if one or more of the evaluated three components were missing or if one or more of the measured parameters were abnormal. As the normality borders of the ABR parameters the values were taken, exceeding the respective parameter means in gender-matched controls (17 females, 16 males, aged 18-43 years, mean age 25,1 years) by the magnitudes of 2,5 standard deviations (tables 1 and 2).

Table 1. Mean values (\bar{x}) and normality borders ($\bar{x} + 2,5 SD$) of parameters of ABRs in females and males of control subgroups under straight-upright head position

		Wave I PL,	IPIs, ms			IA IPI I-V,	AR I/V
		ms	I-III	III-V	I-V	ms	
females	\bar{x}	1,64	2,16	1,76	3,92	0,07	0,80
	$\bar{x} + 2,5 SD$	1,86	2,48	2,08	4,37	0,17	1,25
males	\bar{x}	1,71	2,27	1,87	4,15	0,08	0,69
	$\bar{x} + 2,5 SD$	1,94	2,60	2,24	4,65	0,23	1,29

Table 2. Mean values (\bar{x}) and normality borders ($\bar{x} + 2.5 SD$) of parameter differences of ABRs registered under RTs and straight-upright head position in control group

	Wave I PL,	IPIs, ms			IA IPI I-V,	AR I/V
	ms	I-III	III-V	I-V	ms	
\bar{x}	0,019	-0,008	0,016	0,008	0,013	0,003
$\bar{x} + 2,5 SD$	0,160	0,170	0,177	0,191	0,226	0,379

The data in females and males as well as those under three different RTs are pooled together.

Results and their discussion. The ABR abnormalities were detected in 23 of 40 KA patients tested, 57,5%. In 14, 35,0%, the ABR changes were observed under both straight head position and RTs, while in 9, 22,5%, under RTs only. In 6 of 14 patients with ABR changes already under straight head position, the alterations under RTs remained the same, in three the existing abnormalities were grown, and in five additional alterations occurred along with the earlier ones. RTs extended thus the ABR changes, revealed under straight head position, in 3+5=8 patients, 20,0%. In sum, the influence of RTs was observed in 9+8=17 patients, 42,5%.

The missing of measured ABR components was stated in 7 of 40 patients, 17,5%. The prolongation of Wave I PL was discerned in 12, 30,0%. The IPI lengthening was found in 9 patients, 22,5%. The lengthening of IA IPI I-V with IPIs being per se normal was observed in three subjects, 7,5%. The increase in AR I/V was found also in three patients, 7,5%.

No correlations of observed ABR abnormalities with any of clinical symptoms could be noted. In all 12 patients with the Wave I PL lengthening, for example, the auditory thresholds were within normal borders as judged by tonal audiometry. Also, the abnormalities of the later ABR constituents were observed in six of 13 patients, 46,2%, with nystagmus, suggestive of brainstem involvement, and in 12 of 27, 44,4%, without. The ABR abnormalities were revealed in 14 of

22 patients, 63,6%, exhibiting VBI via a Doppler procedure. On the other hand, the altered ABRs were found in 9 of 18 subjects, 50,0%, without Doppler VBI manifestations. The difference between, likely substantial, 13,6%, did not reach the statistically significant level either.

We failed to find in the literature any information regarding ABRs in KA. Conversely, numerous papers describe ABR alterations in VBI (e.g. [4, 6]). The prevalence of ABR changes found in current observations, 57,5%, exceeds those in previous VBI studies (e.g. [4]). The excess may be explained by the measuring of Wave I PL and the recording of ABRs under both straight head position and RTs, the latter having rarely been utilized earlier.

Our ABR data reasonably match the results of the former KA study but performed with VEP recordings [5]. In that research the VEP abnormalities were documented in 75,0% of the sample tested.

All our epileptic patients, except one, at the time of ABR recordings had been treated with anticonvulsants. The ABR changes could have therefore been attributed to the action of anticonvulsants. Three points argue this link: (a) The ABR alteration incidence in the epilepsy subgroup had no superiority over the non-epilepsy subgroup; (b) In individual epilepsy patients the ABR malformations happened without any evidence of neurotoxicity; (c) In four of five treated epilepsy patients with ABR abnormalities, the latter were manifested or accentuated under RTs, this being characteristic just of VBI but not of epilepsy [6].

As indicated, Wave I PL lengthening occurred in a substantial number of KA patients, 30,0%. Wave I changes in patients with VBI are linked with 8th nerve lesions. The latter are explained by the insufficiency in labyrinthine arteries, the end-points of vertebrobasilar continuation. All patients with Wave I PL alterations possessed in our study a normal hearing. The present results confirm thus the capability of Wave I to discern the silent 8th nerve lesions. The ABR procedure was proved to be effective in distinguishing brainstem changes due to subclinical VBI as well [4]. Interestingly, in the present study the ABR alterations were rather similarly traced in KA subjects with and without any clinical signs of brainstem involvement, as judged by nystagmus, 46,2% and 44,4%, respectively.

The ABRs identified the brainstem pathology in a half of KA patients without Doppler manifestations of VBI. Consequently, the assumption can be made that the ABR procedure is an effective tool for detecting brainstem dysfunction due to discirculation processes even in cases of no blood shortage as proved by the Doppler technique.

Generally, the ABR procedure seems to be a useful tool for both confirming apparent and detecting clinically silent 8th nerve and brainstem lesions in KA. The sensitivity of the test is significantly extended by recordings of ABRs under RTs.

REFERENCES

1. Лачкепиани А., Курдюкова-Ахвледиани Л. Дисциркуляторные нарушения в вертебраль-но-базилярной системе при наличии аномалии Киммерле // Журн Невропатол Психиатр.- 1990.-N90.-С. 23-26.
2. Limousin A. Foramen arcuale and syndrome of Barre-Lieou. Surgical treatment // Internat Orthopaed.- 1980.-N4.-P.19-23.
3. Restivo S., Mercadante G., Zerillo G., Speciale R., Lazarevic Z. Anomalie de Kimmerle et insuffisance vertébro-basilaire // Rev Laryngol.- 1985.-N106.-P.191-193.
4. Rossi L., Amantini A., Bindi A., Pagnini P., Arnetoli G., Zappoli R. Electrophysiological investigations of the brainstem in the vertebrobasilar reversible attacks // Eur Neu-

rol.- 1983.-N22.-P.371-379.

5. Split W., Sawrasewicz-Rybak M., Sinczuk-Walczak H. The picture of visual evoked potentials in Kimmerle anomaly // Neurol Neurochir Pol.- 1994.-N28.-P.509-514.

6. Stoye U. Fröhe akustisch evozierte Potentiale und klinische Befunde bei Patienten mit vertebrobasilärer Insuffizienz. Thesis. Magdeburg: University of Magdeburg. - 1990.

РЕЗЮМЕ

АНОМАЛИЯ КИММЕРЛЕ: ОСОБЕННОСТИ СЛУХОВОГО СТВОЛОМОЗГОВОГО ОТВЕТА

Тондзе О.Ш., Джапаридзе Г.А., Кеванишвили З.Ш.

Национальный центр офтальмологии и неврологии; Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Тбилиси

Временные и амплитудные параметры слухового стволомозгового ответа (ССМО) измерены у 40 больных с аномалией Киммерле (АК) и врожденной мальформацией первого шейного позвонка. Патологически измененные ССМО отмечены у 23 больных (57,5%). У 14 (35,0%) они выявлялись как при прямой позиции головы, так и при её ротациях, а у 9 (22,5%) - только при ротациях. У 8 из 14 больных (20,0%) с ненормальными характеристиками ССМО уже при прямой позиции головы параметрические сдвиги усиливались при ротациях. Делается заключение, что метод регистрации ССМО, особенно в условиях ротации головы, является эффективным способом оценки вертебро-базилярной недостаточности при АК. Подчеркивается, что метод способен не только подтвердить клинически проявленные стволые поражения, но и выявить субклинические их формы.

Key words: Kimmerle's anomaly, auditory brainstem response, vertebrobasilar insufficiency, subclinical brainstem lesions.

Рецензент: д.м.н. проф. Т.Ш.Геладзе

RISKY BEHAVIOR AND EARLY INHALANT USE

Kirtadze I.

Georgian State Medical Academy

Since 90th, there is a marked escalation of drug abuse and drug addiction throughout the Georgia. Ongoing political transformation, civil war, unprotected borders, unemployment, and socio-economic crisis prepared a good background for the wide scale revival of drug abuse in the country. The spread tendency of inhalant use, especially among the youth, has acquired an un-

controllable nature and has become an important public health issue.

We should like to present statistical data depicting the number of the tramps, or so called "The street youth" registered in Tbilisi, Capital of Georgia for the last three years (years of 2001, 2002 and 2003) (figure).

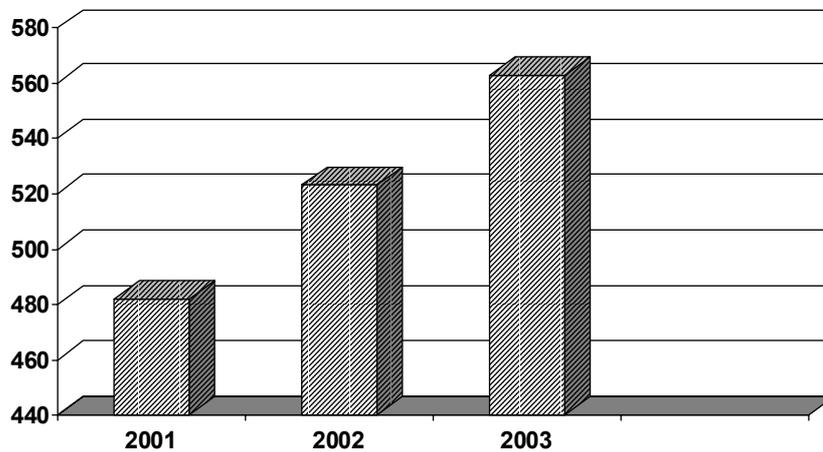


Figure 1. The number of the street youth registered in Tbilisi

The necessity for their registration was stipulated by the facts of prostitution, inhalant use, and fraud, theft, escaping from home, wandering and other anti-social behavior. Most of them are inhalant users.

The aim of the study was to identify risk-factors of behavior disorder and inhalant use, to identify the nature of correlation between behavior disorder and inhalant use, to test whether study intervention will reduce inhalant use and improve youth overall adjustment and pro-social behavior, to develop interventions to prevent inhalant use by youth.

Material and Methods: The longitudinal study employs two group design – youth exposed and non-exposed to inhalants which comprised the Group I of inhalant users (n=60) and the group II of non-users (n=60). Participants were matched by age and gender. All study participants were receiving intervention

as follows: art therapy (social therapy) and counseling employing drug education. Counseling and art therapy sessions are conducted on weekly bases for first 6 months of the study and twice a month for the next 6 months. Instruments consisted of structured questionnaires [1], Lecher's eight-color test, hand test, additional questionnaire for the inhalant user [4], neurological assessment [8].

Research Site included Tbilisi orphan-asylum, Office for Receiving and Distribution of the Youth. All statistical dates and analyses will be performed using Special Program for Social Sciences. Measures of outcome are as follows: self reported inhalant and alcohol use, trouble behavior, minor criminal activity [7].

The age of the youth to be researched is from 12 to 16 with equal numbers of girls and boys in user and

non-user groups. Their social-economic conditions of living are also similar. These are the youth without any social security and being deprived of care and concern. Our Research was under way in December of 2003. During the 6 months period we have studied the issues of where they find asylum and where they gather.

We also applied to the orphan-asylums and the Office for Receiving and Distribution of the Youth. We have investigated 34 youth for the given 6

months. 23 of them are not inhalant users, and 11 are inhalant users. Among those 11, seven are girls and 4 boys, and among 23 of non-users of the inhalants, there are twelve girls and eleven boys (table). The features characteristic to all of them are the following: incomplete family (with one parent dead or having abandoned the house) and poor social-economic living conditions. Due to the mentioned reasons the children live in the streets. 28 of the youth investigated by us cannot read or write.

Table. Characteristics of study participants

Participants		Users	Non-users
n		11	23
Gender	F	7	12
	M	4	11
Age		14,3	14,8
Tobacco		11	23
Alcohol		10	17
Problem behavior		11	19
Suicide attempts		6	3
Memory disorders		10	3
Encephalopathy		8	2
Somatic symptoms		9	3

At first, we get acquainted with a youth, his/her past experience and so called “street” activities. Their life-style is as follows: both categories of inhalant users and non-users are so called “Street Youth” and live together, in groups outside. They managed to spend nights in abandoned demolished buildings. In rare cases if they have managed to collect a certain amount of money, they pawn a flat or a booth (van). They wander in the street all day long begging, prostituting, selling the petty things stolen, collecting scrap, therefore earning for living. The described life-style is the source of their income.

Feeling “Freedom” they guard themselves. The brute called the struggle for existence is aroused in their personalities. They enjoy themselves with the following: glue, behavioral and sexual vandalism. The information on adverse influence of the glue is scanty is superficial and the youth see no danger in it. All of the 34 youth are cigarette smokers. Seven of them began smoking at the age of 6, ten of them have been smokers since the age of 9 or 10, and

the rest 17 have been smoking since the age of 11. This adverse tendency is followed by glue and alcohol abuse [2]. There may be observed the tendency of first glue and afterwards of alcohol abuse. Those not using glue become alcohol abusers right at the beginning. They are engaged in the type of abuse in groups, consisting of 5 or more youth (by the data of our Research). None of the youth has used glue or alcohol individually. An exception from this was one youth having used glue only four times individually.

Mode of use: finding a reliable and safe place, emptying 1/3 of the glue tube into a plastic bag and adding it every five minutes.

However, there may be observed a tendency of not using glue on an empty stomach or after using alcohol. This fact is explained by them as a somatic discomfort (however, they failed to explain the feeling in detail, stating only that they nearly died after such experience).

Glue usage begins from the morning up to night about twice or more a week. So, they have to use from 5 to 9 tubes a day. It depends on their money to buy glue. Among our study participants, two of the youth began using the glue at the age of 9, three of them have been using it since the age of 10, and the rest have been using the glue since the age of 11 or more. They explain the motivation for the glue use was intellectual curiosity and need for experimentation, afterwards acquiring the nature of a bad habit. There may be observed the signs of "group attitude" [3, 6]. All of them state that they have a wish to use glue when seeing each other, or when they gather in groups. They also mention that they may not use the glue for one or two weeks, and experience no discomfort. Those using and not using the inhalants live together. There is no deprivation of one group upon another observed. Although non-users recommend the users to give up the bad habit, this latter do not take any notice. We think that the inhalant use is a violation of the adaptation with the natural world, a form of a certain dys-adaptation.

In this respect I should like to mention those principle and general signs observed during 6-month activities: equally low intellectual abilities among the both groups of the youth. The users are characterized with memory disorder, fixation inability, and low mastering ability what cannot be said to characterize those not using inhalants. Speech ability among the representatives of both of the groups is equally developed and consists of scanty and elementary words. The speech is mainly conducted with jargons, words commonly used in the street and swearing. All of the youth of the both groups avoid speaking about the family. They like their street-like life-style and take pleasure in communicating with like youth.

Speaking of somatic and vegetative manifestations following is observed: hyperhidrosis, headache and stomach ache [5]. Of neurological symptoms the following are frequent: instability in Romberg's poses, nystagmus, incorrect performance of a finger-and-nose test. Frequent are affective reactions and fixed ideas; apathy, indifference towards the surroundings, emotional indifference [5,6].

Level of aggression is high in both groups. Among the 16 youth of 34 there has been self-aggression and self windings observed. 9 of them are not inhalant users, and 7 of them are. Frequent thoughts about

death and suicide are also worth mentioning. There have been suicide attempts with 9 of 34 youth. 6 of those 9 are inhalant users. The inhalant users are characterized by the same color of hand skin, which is of marble gayness with lilac cyanosis tint and stable white dermographism.

It is too early to speak about the results and conclusions of the study, especially, about the intervention. However, our aim is a gradual transfer of the inhalant users into the group of inhalant non-users with further re-socialization.

The ultimate aim of the study is to develop effective primary preventative measures and early interventions for inhalant use.

REFERENCES

1. Bellak L. Abt ad. Projective Psychology. – Moscow. – 2000. – P.40.
2. Bennet E.M., Walters T.S., Miller J.H., Woodall W.G. Relationship of early inhalant use to substance use in college students. // Journal Substance Abuse. – 2000. - N12. – P.227-240.
3. Babaian E.A., Gonopolsky M.H., eds. "Narcology" // Medicine. – 1990. – P.198-205.
4. Catalano and Hawkins. Risk Focused Prevention. Using the Social Development Strategy. -1995.
5. Dinwiddie S.H. Abuse of inhalants: a review. // Addiction. – 1994. - N89. – P.925-939.
6. Lakosina N.D., Korkina M.V., Lichko A.E., Sergeev I.I. eds. Psychiatry // Medpress-inform. -2002. – P.213-215, 228-237.
7. Mackesy-Amiti M.E. and Fendrich M. Research report: Inhalant use and delinquent behavior among adolescents: a comparison of inhalant users and other drug users. // Addiction. – 1999. - N94/4. – P.555-564.
8. Shmidt E.V., Vereshagina N.V. eds. "Neurology" // Medicine. – 1989. – P.292-295.

РЕЗЮМЕ

РАННЕЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ ИНГАЛЯНТОВ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Киргадзе И.Л.

Грузинская государственная медицинская академия

Нами изучалась взаимосвязь между ранним употреблением ингалянтов и поведенческими рас-

стройствами. За последние годы значительно возросло число так называемых “бездомных (уличных) детей”. По имеющимся данным многие из них являются потребителями ингалянтов (клеев и других летучих растворителей). В медицинской литературе за последние годы активно обсуждается вопрос о причинно-следственной взаимосвязи между употреблением ингалянтов и поведенческими расстройствами.

Наблюдались 120 подростков в возрасте с 12 до 16 лет (60 потребителей ингалянтов и 60 не употребляющих). Специально для исследования была

разработана батарея психологических тестов и опросников, также исследовался неврологический статус участников. Данные, полученные в результате исследования 34 подростков, дают основание судить о ряде характерных психологических и физиологических нарушений, вызванных употреблением ингалянтов в подростковом возрасте.

Key words: inhalants, risky behavior, adolescent, encephalopathy, suicide.

Рецензент: д.м.н. проф. Д.З. Зурабашвили

Научная публикация

ВЛИЯНИЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ПСИХО-МОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Долидзе И.Д . Имнаишвили Э. Г. Шихашвили М.Ф.

Государственная академия физического воспитания и спорта, кафедра спортивной медицины; Тбилисский учебный центр семейной медицины при поликлинике №9

По вопросу влияния оздоровительных физических нагрузок на психо-моторное развитие детей раннего возраста имеются некоторые противоречия по отношению сроков их применения. По мнению множества авторов [2,5,7,11], оптимальным сроком начала оздоровительных физических нагрузок считается 1,5-2 месячный возраст. Однако, другие предлагают применение физических упражнений более в ранние сроки, почти с первых же дней рождения [1,3,5,6,10]. Особый интерес представляет изучение влияния оздоровительной гимнастики на физическое развитие детей раннего возраста, от 2,5 месяцев до года.

Целью нашего исследования явилось установить влияние классического массажа в сочетании с оздоровительной гимнастикой на психо-моторное развитие детей раннего возраста.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились дети раннего возраста (71), которые были разделены на две группы: первую группу (контрольную) составили 40 детей, которым оздоровительные физические нагрузки не проводились; вторую (основную) составили дети - 31, которым с 2,0-2,5 месячного возраста проводили массаж и оздоровительную гимнастику. У всех детей с помощью антропометрических методов исследования определялись параметры их физического развития.

Массу тела определяли на специальных детских весах с максимально допустимой нагрузкой до 25 кг, с точностью измерения до 10 г. Вначале взвешивали пеленку, затем при закрытом коромысле на весы с ранее взвешенной пеленкой помещали полностью раздетого ребенка таким образом, чтоб его

голова и плечевой пояс находились на широкой части лотка, а ножки - на узкой. Показания снимали с той стороны гири, где имеется вырезка, нижняя гиря помещалась в гнезде на нижней шкале.

Ориентировочное представление о гармоничности телосложения ребенка получали с помощью определения индекса Эрисмана, т.е. разностью между окружностью груди и полуростом (в см), который в норме для детей грудного возраста состав-

ляет от +13,5 до +10,0 см. При нормальном физическом развитии ребёнка первого месяца жизни разность между размером и полуростом не должна быть ниже +8см.

Результаты и их обсуждения. Результаты наших наблюдений по изучению физического развития детей грудного возраста (от 2-2,5 месяцев до года) в контрольной и основной группах приведены в ниже представленных диаграмме и таблице.

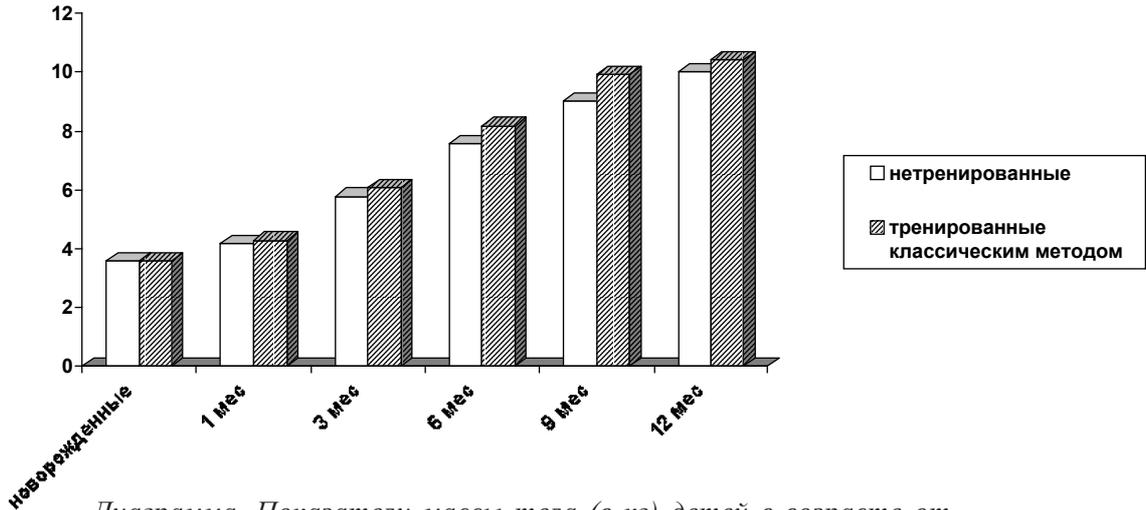


Диаграмма. Показатели массы тела (в кг) детей в возрасте от рождения до одного года в контрольной и основной группах

Как видно на диаграмме, масса тела грудных детей прогрессивно увеличивалась в группе тренированных, по сравнению с нетренированными детьми (показатели статистически достоверны).

На хорошее физическое развитие тренированных детей указывают и данные таблицы (показатели индекса Эрисмана).

Таблица. Показатели антропометрического индекса Эрисмана у детей в возрасте от рождения до одного года в контрольной и основной группах

N	Группы физического воспитания	антропометрический индекс					
		новорожденные	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
1	нетренированные дети n=40 (контрольная)	9,0±0,15	9,3±0,1	9,5±0,15	11,1±0,15	10,8±0,3	10,9±0,25
2	тренированные классическим методом n=31 (основная)	8,7±0,1	9,5±0,1	10,0±0,1	12,0±0,15	11,7±0,25	11,8±0,2
P ₁₋₂		P ₁₋₂ =0,1	P ₁₋₂ <0,25	P ₁₋₂ <0,01	P ₁₋₂ <0,001	P ₁₋₂ <0,05	P ₁₋₂ <0,01

По мнению ряда учёных классической педиатрии [2,5,7,11], назначение оздоровительных физических нагрузок (массаж, гимнастика) детям с 2-2,5 ме-

сячного возраста обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Правильное проведение физического воспитания спо-

способствует полноценному развитию физических, психических и моторных способностей ребёнка. [Arnold, Svejcar - цит. по 12,13] По нашим данным, тренированные дети более легко поддавались воспитанию, у них быстрее вырабатывался правильный динамический стереотип и устойчивее поддерживались статические и динамические функции организма (ползание, сидение, стояние, ходьба). Прибавка в весе тренированных детей обусловлена развитием мышечной массы тела, что по данным многих авторов [8,9], непосредственно влияет на психо-моторные процессы регуляции координации движения. По мнению И. Аршавского и Е. Аршавской [4] мышечный тонус детей грудного возраста поддерживается как импульсами, идущими от проприорецепторов, так и вагусными рецепторами в лёгких, стимулируемыми каждым вдохом.

Таким образом, исследование выявило, что у детей грудного возраста, которым проводили массаж и гимнастические упражнения по сравнению с контрольной группой (без применения оздоровительных процедур) происходит нарастание мышечной массы тела, что в последующем способствует адаптации младенца к неблагоприятным факторам окружающей среды и положительно влияет на развитие центральной нервной системы. Тренированные дети легко поддаются воспитанию, у них быстрее вырабатывается правильный динамический стереотип и устойчивее поддерживаются статические и динамические функции организма (ползание, сидение, стояние, ходьба).

ЛИТЕРАТУРА

1. ავციანური მ. სამკურნალო მასაჟი (მეთოდოლოგია და ტექნიკა). – თბილისი: გამომცემლობა “ლევა”. – 2003. – 163 გვ.
2. სვანიშვილი რ. საექიმო კონტროლი და სამკურნალო ფიზიკური კულტურა. – თბილისი: 2003. – გვ. 342-343.
3. Аршавский И. А. Ваш ребёнок у истоков здоровья. – М.: Советский спорт.- 1992.- С.5-8.
4. Аршавский И. А., Аршавская Е. И. Вопросы охраны материнства и детства. – 1961. – N1. – С.31
5. Грицак Е.Н. Энциклопедия массажа. – М.: Рипол Классик. – 2003. – С527.
6. Дубровский И.А. Энциклопедия массажа // Предисл. В. М. Аршина. – М.: Мол. Гвардия, RETORIKA-A. – 1998. С.259.
7. Красикова И.С. Детский массаж. – СПб.: КОРОНА принт. – 2001. – С.11.
8. Кураченков А.И. Цит.: Фонарёва М.И. Лечебная физи-

ческая культура при заболеваниях детей раннего возраста. – Л.: Медицина. – 1973. – С.22-23.

9. Мачек М., Штефанова И. и др. Лечебная физкультура при детских болезнях. – М.: Медицина. – 1964. – С. 14.

10. Трунов М. В., Китаев Л. М. Экология младенчества. – Москва. – 1993. – С.135.

11. Тур А. Ф. Физическое воспитание детей. – Л.: 1974. – С.4.

12. Arnold A. Цит.: Фонарёв М.И. Лечебная физическая культура при заболеваниях детей раннего возраста. – Л.: Медицина – 1973. – С.21.

13. Svejcar J., Berdychova J., Jaros M., Skvara F. Цит.: Мачек М., Штефанова И. и др. Лечебная физкультура при детских болезнях. – М.: Медицина. – 1964. – С.11.

SUMMARY

THE EFFECT OF PHYSICAL LOADING ON THE PSYCHO-MOTOR DEVELOPMENT OF EARLY AGED CHILDREN

Dolidze I., Imnaishvili E., Shikhashvili M.

Department of Sport Medicine, State Academy of Sports and Physical Education; Tbilisi №9 Polyclinic Educational Center for Family Medicine, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to determine the criteria of psycho-motor development of early aged children (from two months to 1 year) using classical massage and sanitation physical training together and without these procedures. There were 40 children in the first group (control group) and 31 children in the second group (experimental group).

Results of our investigation have shown that in infants, who underwent massage and physical trainings, in comparison with those of the control group (without sanitary procedures), the growth of the body muscle mass was observed. This, consequently, provided adaptation of infants to unfavorable factors of environment and positively affected the central nervous system development. The trained children easily developed a correct dynamic stereotype and static and dynamic functions of their organisms (sitting, crawling, standing, walking) were more steadily kept.

Key words: sanitary physical loading, psycho-motor development, early aged children.

Рецензент: д.м.н. проф. Р.А.Сванишвили

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ НА ФОНЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Чантурия Н.Ю., Русидзе В.Л.

Детская городская больница, г.Поти; Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра педиатрии и неонатологии

Широкая распространенность обструктивных рецидивирующих бронхитов (РОБ), значимость критериев дифференциальной диагностики, отсутствие эффективных методов лечения и профилактики определяют актуальность данной проблемы [1,2,3].

Основными причинами неэффективности традиционных методов лечения РОБ являются респираторные вирусные инфекции и нарушения иммунных процессов, которые усугубляют течение и исход заболевания [2,4,5,6].

Литературные данные о характере нарушении иммунного статуса больных РОБ разноречивы, что объясняется неоднородностью клинического материала, отсутствием изучения динамики изменений факторов защиты и процессов лечения. Предпринимаются попытки использования иммунокорректирующих препаратов в лечении РОБ, однако, не разработаны критерии оценки иммунного статуса при этой патологии [7,8,9,10,11,12].

Цель исследования: установить клинико-иммунологические особенности рецидивирующего обструктивного бронхита у детей в возрасте от 2-5 лет и обосновать целесообразность иммунокорректирующей терапии при этой патологии.

Материал и методы. Клинические наблюдения проведены в детской больнице г.Поти. Исследовано 195 больных РОБ, развившемся на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Наряду с клиническим обследованием, диагностика заболевания проводилась на основании комплексных анамнестических, эпидемиологических, клинико-лабораторных, рентгенологических исследований.

У 195 больных, в крови, в динамике (при поступлении в стационар, до и после лечения) изучались показатели иммунной реактивности, в частности, общее процентное содержание Т лимфоцитов, их субпопуляции – Т хелперов и Т супрессоров, определялся индекс иммунорегуляции.

Определение Т лимфоцитов в крови больных проводилось спонтанным Е – розеткой воссозданием эритроцитов овцы, методом Jondal et al.

При подборе клинического материала был использован метод простой случайной выборки.

Больные, в зависимости от проводимого лечения, были разделены на 2 группы. I группу составили дети, больные РОБ (100 больных), которым наряду с традиционными методами лечения, проводилась иммунокорректирующая терапия ликолипидом, в дозе 0,01 мг утром натощак в течение 7-10 дней. Из них у 55 (подгруппа А) заболевание развивалось на фоне ОРВИ (в год 1-3 раза) и характеризовалось среднетяжелым течением; у 45 пациентов (подгруппа Б) ОРВИ развивалась в год 4-5 раз и более, наблюдались явления интоксикации.

Во II группу вошли 95 пациентов, которым проводилось лечение только традиционными методами.

Исследование проводилось открытым контролируемым методом. Полученные данные обрабатывались с помощью десятой версии компьютерной программы SPSS (Statistical package for Social Sciences). Определялись: среднеарифметические данные, стандартное отклонение и стандартная ошибка от средней величины. Достоверность показателей рассчитывалась по критерию t-Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенного исследования приведены в таблицах 1,2,3.

Таблица 1. Средние показатели лимфоцитов у больных РОБ I группы до лечения

Количество наблюдений (n)	Лимфоциты в %	Контрольная величина	Средние показатели	Коэффициент достоверности
100	T лимфоциты	47,10	42,79	p<0,01
100	T хелперы	28,10	24,67	p<0,01
100	T супрессоры	17,4	19,12	p<0,01
100	Индекс иммунной регуляции	1,60	1,29	p<0,01

Ввиду того, что показатели I и II групп почти совпадают – приводим только одну таблицу.

Таблица 2. Средние показатели лимфоцитов у больных РОБ подгруппы А до лечения

Количество наблюдений (n)	Лимфоциты в %	Контрольная величина	Средняя величина до лечения	Коэффициент достоверности
55	Общее количество T лимфоцитов	47,10	43,86	p<0,01
55	T хелперы	28,10	25,54	p<0,01
55	T супрессоры	17,40	19,19	p<0,01
55	индекс иммунной регуляции	1,60	1,34	p<0,01

Таблица 3. Средние показатели лимфоцитов у больных РОБ подгруппы Б до лечения

Количество наблюдений (n)	Лимфоциты в %	Контрольная величина	Средняя величина до лечения	Коэффициент достоверности
45	T лимфоциты	47,10	41,49	p<0,01
45	T хелперы	28,10	23,61	p<0,01
45	T супрессоры	17,40	19,04	p<0,01
45	Индекс иммунной регуляции	1,60	1,24	p<0,01

Из таблиц явствует, что при поступлении больных в стационар наблюдаются изменения в одном направлении как у больных I, так и у пациентов II группы: снижается %-ное соотношение общего уровня T лимфоцитов, T Хелперов и иммунорегуляторного индекса, тогда когда уровень T супрессоров претерпевает повышение, хотя в единичных случаях этот показатель остается в пределах нормальной величины (табл. 1 и 2). Следует отметить, что изменения выражены более резко у пациентов подгруппы Б: уровень T лимфоцитов у пациентов данной подгруппы составляет 41,49%. Наблюдается снижение T хелперов (до 23,61% при норме 28,10%), на фоне повышенного уровня T супрессоров: (T_s - 19,04%), что вызывает снижение иммунорегуляторного индекса (IRI – 1,24).

После проведенной иммунокоррекции ликолипидом у пациентов со среднетяжелым течением (подгруппа А), наряду с клиническим выздоровлением, в короткие сроки (в среднем за 2-3 недели) показатели иммунной защиты почти возвращаются к норме, остается повышенным только уровень супрессоров (табл. 4), а у пациентов подгруппы Б снимаются явления интоксикации, улучшается общее состояние, купируются клинические признаки; однако, показатели иммунной реактивности далеко не нормализуются, кроме T супрессоров (табл. 5). 1/3 больных этой группы следует отнести к «риск группе» развития бронхиальной астмы. Поэтому через 2 месяца после повторного определения показателей иммунной защиты следует повторно провести иммунокорректирующую терапию ликолипидом.

Таблица 4. Средние показатели лимфоцитов у больных РОБ подгруппы А после лечения

Количество наблюдений (n)	Лимфоциты в %	Контрольная величина	Средняя величина после лечения	Коэффициент достоверности
55	Общее количество Т лимфоцитов	47,10	46,94	p<0,01
55	Т хельперы	28,10	28,29	p<0,01
55	Т супрессоры	17,40	19,19	p<0,01
55	Индекс иммунной регуляции	1,60	1,63	p<0,01

Таблица 5. Средние показатели лимфоцитов у больных РОБ подгруппы Б после лечения

Количество наблюдений (n)	Лимфоциты в %	Контрольная величина	Средняя величина после лечения	Коэффициент достоверности
45	Т лимфоциты	47,10	49,55	p<0,01
45	Т хельперы	28,10	24,42	p<0,01
45	Т супрессоры	17,40	17,24	p<0,01
45	Индекс иммунной регуляции	1,60	1,42	p<0,01

У больных II группы (табл. 6), леченных лишь традиционными методами, клиническое выздоровление наступало гораздо позже, через месяц или

полтора и нормализация показателей иммунной защиты не отмечалась.

Таблица 6. Средние показатели лимфоцитов у больных РОБ II группы после лечения

Количество наблюдений (n)	Лимфоциты в %	Контрольная величина	Среднеарифметический показатель	Коэффициент достоверности
95	Т лимфоциты	47,10	42,74	p<0,01
95	Т хельперы	28,10	24,62	p<0,01
95	Т супрессоры	17,40	19,14	p<0,01
95	индекс иммунной регуляции	1,60	1,29	p<0,01

На основании полученных результатов следует заключить, что при рецидивирующем обструктивном бронхите, развившемся на фоне острой респираторной вирусной инфекции, наблюдается иммунодефицит, который при среднетяжелой форме болезни корректируется иммуномодулятором-ликопидом на фоне традиционной терапии.

Детей с тяжелым течением РОБ следует выделять в особую группу «риска» развития бронхиальной астмы и проводить профилактические мероприятия.

Изучение показателей клеточного звена иммунной защиты может служить критерием прогнозирования исхода заболевания и дифференциальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. ბურკაძე გ., იმუნომორფოლოგია, ნორმა, პათოლოგია – თბილისი: 2001. - 341 გვ.
2. Боярский С.Н. Этиологические, патогенетические и клинические особенности бронхообструктивного синдрома у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Екатеринбург: 1996.
3. Новиков П.Д., Новикова В.И. Бронхиты у детей. – Витебск: 1998. – 152 с.
4. Каганов С.Ю., Розина Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. - №6. - С.6-11.
5. Петров Р.В., Лопухин Ю.В., Череев А.Н. Оценка иммунного статуса человека. - М.: 1984. - С.36.
6. Петрук Н.И. Клинико-иммунологические нарушения и их коррекция при обструктивных бронхитах и бронхи-

альной астме у детей раннего возраста: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М.: 1992.

7. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина. – 1996. – С. 382.

8. Чернушенко У.Ф. Иммунологические исследования при заболеваниях легких // Иммунология, Аллергология. – 1998. – N1. – С.30-34.

9. Bradley J, M.G. Cluske, Clinical immunology. - Melbaume Oxford: 1997. - 572 p.

10. Cazzola M., Matera M.G., Rossi F. Bronchial hyperresponsiveness and bacterial respiratory infections // J. Clin. Ther. – 1991. - vol. 13. - N1. - P.157-171.

11. Rylander E, Eriksson M. Wheezing bronchitis in children incidence, viral infections and other risk factors in a defined population. // I Pediatr Allergy Immuno. – 1996. - vol. 7. - N1. - P.6-11.

12. Petruk N.I. at al. Tactivin in complex treatment of infants with recurrent obstructive bronchitis. XIX Congress international de p'ediatric. – Paris: 1989. - P.474.

SUMMARY

SOME INDICES OF CELLULAR IMMUNITY IN RECURRENT OBSTRUCTIVE BRONCHITIS DEVELOPED AFTER ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

Chanturia N., Rusidze V.

Poti Children Town Hospital; Department of Pediatric and Neonatology, Tbilisi State Medical Academy

A wide spread of recurrent obstructive bronchitis – ROB, the significance of differential diagnosis criteria, the absence of efficient methods of treatment and prophylaxis determined the urgency of the problem.

The goal of the study was the investigation of clinical-immunologic peculiarities in recurrent obstructive bronchitis developed after respiratory viral infection in children at the age of 2-5 years.

There have been examined 195 patients. We have studied a percent ratio of the total amount of T lymphocytes, the level of their subpopulation – T-helpess, T suppressors, the determination of the immunoregulatory index (IRE).

When selecting the clinical material, the method of simple randomized selection was used.

T lymphocytes were determined in patient's blood by a spontaneous E-rosette recreation of sheap erythrocytes, the method of Jondal at al.

The examination was carried out with an open controlled method. The data were analyzed by SPSS 10,0 (Statistical Package For Social Sciences).

The patients were divided into two groups: I – 100 cases were treated with licopid along with the traditional methods; II – 95 cases treated only with traditional methods.

The results enable us to conclude that immunodeficiency is observed in recurrent obstructive bronchitis, which in mild forms of the disease, is corrected with immunomodulator licopid along with the traditional therapy.

The children with a severe course of recurrent obstructive bronchitis should form a risk-group for development of bronchial asthma and prophylactic measures are to be taken.

The study of the indices of immunodeficiency can also be used as a criterion for prognosing the outcome of the disease and for differential diagnosis.

Key words: recurrent obstructive bronchitis, acute respiratory viral infection, T lymphocytes, T lymphocyte subpopulation, immunocorrection.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.Ш.Манджavidze

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОСЛЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ, РЕИНФУЗИИ И ПРОЦЕССА ОКСИГЕНАЦИИ

Сихарулидзе Д.В., Бегеладзе Л.А., Гомелаури Л.И., Какабадзе А.О., Бекая Г.Л.

*Грузинская государственная медицинская академия;
Институт физиологии им. И.С.Бериташвили АН Грузии, Тбилиси*

(Г.Л.Бекая – действ. член АМН Грузии, профессор)

Одной из тяжелейших патологий организма считается острая кровопотеря, вызывающая нарушение общих показателей гомеостаза и, в первую очередь, ишемию и гипоксию. Особенно участилась кровопотеря в результате природных и искусственных катастроф (локальные войны), бесконтрольного применения холодного и огнестрельного оружия. Процентно выросло количество кровопотерь при беременности и родах; следует учесть и массивные потери крови при разных хирургических и ортопедо-травматологических вмешательствах [1,2,6,7,11,13]. Поэтому, изучение параметров, которые тонко реагируют на нарушение гомеостаза в условиях экспериментальной гипоксии, вызванной острой кровопотерей, а также установление эффективных путей их коррекции имеет как теоретическое, так и важное практическое значение. К таковым, наряду с кардио-гемодинамическими и другими метаболическими показателями, относится и окись азота, которому в последние годы придается большое значение, концентрация которого в плазме крови меняется в связи с функциональным состоянием организма [5,8,12]. Так, например, являясь одним из мощных вазодилататорных соединений, при ишемии/гипоксических состояниях эндотелиальные клетки генерируют NO, который, кроме релаксации гладких мышц, обуславливает антиагрегационный и антитромбозный эффект [10].

Концентрационные изменения NO в плазме крови отражают состояние компенсаторно-адаптивной системы организма и его определение дает возможность характеризовать глубину того или иного патологического состояния и его обратимость.

Исходя из этого, целью исследования явилось определение концентрации NO в крови кроликов при

острой кровопотере, с последующей коррекцией реинфузией и гипербарической оксигенацией.

Материал и методы. Исследование проведено в условиях острого эксперимента на 25 половозрелых кроликах самцах (шиншила), весом 2,5-3 кг. При местном обезболивании в бедренную артерию и вену вживляли полиэтиленовые катетеры (диаметр 2,5-3 мм), заполненные гепаринизированным физиологическим раствором или полиглюкином. Катетеры использовались для кровопускания, реинфузии и регистрации системного артериального давления. Кровь для определения NO забирали через вживленный в артерию катетер. Количество NO в плазме измеряли реагентом Грисса [9]. Кровь обрабатывали (1,2-1,5) лимонной кислотой (1 мол/л 20 мкл) и центрифугировали (3000 об/мин) в течение 20 минут. Из полученной плазмы брали 0,8 мл и добавляли 0,1 мг/л хлорной кислоты и повторно центрифугировали (4000 об/мин) в течение 15 минут. К надосадочной жидкости добавляли 0,1 мл 5% реактива Грисса и окраску колориметрировали на спектрофотометре (длина волны – 540 нм). Калибровочная кривая строилась стандартным раствором 4-40 мкмоль/л цитрата натрия.

У животных регистрировали поликардиограмму и дыхание на 18-канальном мингографе и анализировали с помощью компьютерной программы. Эти данные опубликованы [3] и поэтому в настоящую работу не внесены. У кроликов с заранее зарегистрированными фоновыми показателями из бедренной вены в течение 45-60 минут (объем в среднем 60 мл) осуществляли кровопускание. Состояние гипоксии квалифицировалось при падении системного артериального давления до 40-50 мм рт. ст., регистрировавшееся на полиграфной системе “Салют”. Кровь собирали в специальный

резервуар, добавляли 30-40 мл полиглюкина и гепарина, что давало возможность реинфузии. Аутореинфузию проводили через 30-60 мин после острой кровопотери со скоростью, соответствующей капельному переливанию крови (60-80 капель в минуту).

Опыты проведены в трех сериях. Оксид азота измерялся в каждой серии 9-кратно в течение 10 часов. I серия: острая кровопотеря - из 20 кроликов погибло 10; II - реинфузия после острой кровопотери, из 15 погибло 3 кролика; III - реинфузия+гипербарическая оксигенация, из 15 все выжили.

После острой кровопотери, кроликам, помещенным в барокамеру, наряду с реинфузией, вводили 100% кислород с интенсивностью 50 Кра. После достижения балансового давления (300 Кра), жи-

вотных оставляли в камере в течение 1 часа. Затем проводили декомпрессию барокамеры (скорость 10 Кра) и животных переводили на дыхание воздухом.

Статистический анализ проводили по программному пакету SPSS (версия 6.1).

Результаты и их обсуждение. Экспериментально установлено, что после геморрагии, наряду с ухудшением фазовых показателей сердца, генерация азота оксида усиливается только на ранних стадиях гипоксии (рис.), что, как видно, недостаточно для улучшения гемодинамических показателей сердца. Биосинтез NO в период после геморрагии значительно понижается, причиной чего является понижение метаболизма тканей и, особенно, эндотелия.

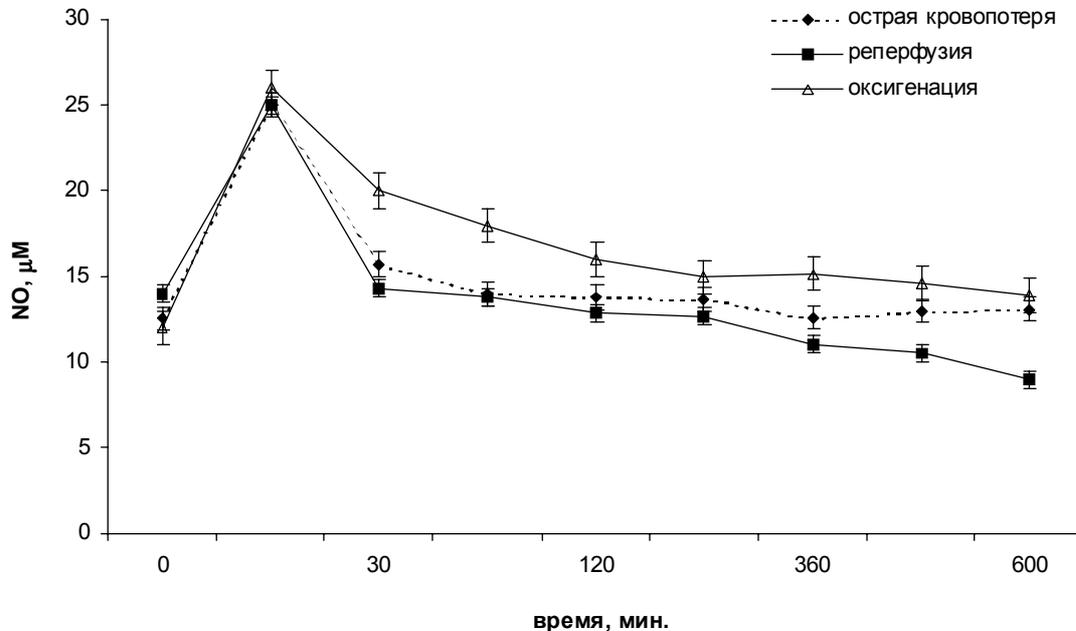


Рис. Влияние острой геморрагии, последующей реперфузии и гипербарической оксигенации на концентрацию оксида азота в плазме крови

Реперфузия после кровопотери не вызывает увеличения концентрации NO. Более того, после реперфузии его концентрация в крови монотонно снижается, что указывает на углубление ишемических процессов и деструкцию компенсаторных механизмов. Однако, после гипербарической оксигенации показатели NO высокие. Повышенный уровень NO после геморрагии в условиях оксигенации остается в течение 3 часов и только через 10 часов приближается к фоновым показателям

(рис.). Концентрация NO в постгеморрагическом периоде с последующей гипербарической оксигенацией равна $16,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, а в постгеморрагическом периоде и постгеморрагической стадии + реинфузия, этот показатель равен, соответственно, $12,8 \pm 1,1$ мкмоль/л ($P < 0,05$) и $11,9 \pm 0,9$ мкмоль/л ($P < 0,01$). Эти данные указывают на то, что выделение NO не меняется после кровопускания и проведенной реинфузии, однако значительно увеличивается в результате гипербарической оксигенации.

Такое положение указывает на положительный эффект гипербарической оксигенации в восстановлении жизнедеятельности организма после острой кровопотери [4], что проявляется в сохранении и активации компенсаторных механизмов организма и формировании «терапевтического окна», что дает возможность фармакологической интервенции. Эффективное корректирующее воздействие гипербарической оксигенации в комбинации с реинфузией на элиминацию гипоксических постгеморрагических сдвигов проявилось и при регистрации кардио-гемодинамических и некоторых метаболических показателей [3,4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Неговский В.А. Постреанимационная болезнь. - М.: 1979. - С. 405.
2. Петров Н.Р., Васадзе Г.Ш. Необратимые изменения при шоке и кровопотере. - Л.: 1972. - С.234.
3. Сихарулидзе Д.В., Гомелаури Л.И. Корректирование реинфузией и нормо- и гипербарической оксигенацией кардио-гемодинамических изменений и результатов гипоксии, вызванной острой кровопотерей. // Ж. Экспериментальная и клиническая медицина. – 2000. - N3. – С.60-63 (на груз. языке, рез. англ.).
4. Сихарулидзе Д., Бегеладзе Л., Григорашвили Е., Кочлавашвили Н., Гомелаури Л. Корректирование циркуляторной гипоксии гипербарической оксигенацией. // Тр. Гос. медицинской академии Грузии. – 2000. - т. 28. – С.191-195 (на груз. языке, рез. англ.).
5. Ellis G., Adatia I., Yazdanpahan M., Makela S. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. // Clin. Biochem. – 1998. - N33. – P.195-220.
6. Grosenbaugh D., Muir W. Accuracy of noninvasive oxyhemoglobin saturation end-tidal carbon dioxide concentration and blood pressure monitoring during experimentally induced hypoxemia, hypotension, or hypertension in anesthetized dogs. // Am. J. Vet. Res. – 1998. – 59. – 2. – P.205-212.
7. Malagon I., Grounds R., Bennett E. Changes in cardiac output during air ambulance repatriation. // Intensive Care Med. – 1996. – 22. – 12. – P.1396-1399.
8. Moncada S. Nitric oxide. // J. Hypertens. – 1994. - N12. – P.35-39.
9. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. // Clin. Chem. – 1995. - N41. – P.892-896.
10. Panes J., Perry M., Neil Granger. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. // Br. J. Pharmacol. – 1999. - N126. – P.537-550.
11. Pepine C. New insights in the measurement of myocardial ischemia. // Am. J. Cardiol. – 1992. – 70. – 17. – P.19G-24G.
12. Rubino A., Yellon D. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? // Trend. Pharmacol. Sci. – 2000. - N21. – P.225-229.
13. Spahn D. Monitoring of oxygen delivery in cardiac and vascular surgery. // Vox Sang. – 1998. – 74. - Suppl. 2. – P.395-397.

SUMMARY

ALTERATIONS OF THE NITRIC OXIDE CONCENTRATION IN THE BLOOD PLASMA FOLLOWING ACUTE BLOOD LOSS, REINFUSION, AND OXIGENATION PROCESS

Sikharulidze D., Begeladze L., Gomelaury L., Kakabadze A., Bekaya G.

Georgian State Medical Academy, Tbilisi; Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, Georgia

In acute experiments on the adult Chinchilla rabbits (1,5-3,0 kg of body weight), along with the cardio-hemodynamic indices, alterations of the nitric oxide concentration in the blood plasma were studied before- and after the acute blood-letting, with following reinfusion and one-hour hyperbaric oxygenation.

Under the local anesthesia, the catheters filled with heparinized saline, were implanted into the femoral artery. These catheters were used for blood-letting, reinfusion, recording of the systemic arterial pressure, and for sampling the blood with an aim to assess the nitric oxide (NO). Volume of NO was measured with an aid of the Griss reagent. The blood-letting was performed from the femoral artery, during 45-60 min, until decrease of the arterial pressure to 40-50 mmHg. Reinfusion and oxygenation were applied 30-60 min after the acute blood loss.

At the early stages of the hemorrhage generation of NO is increasing; however, condition of the cardio-hemodynamic does not improve. Further on, the NO biosynthesis decreases. The post-hemorrhage reinfusion does not induce increase of the NO concentration. On the other hand, the NO indices within three hours following oxygenation are high, and after 10 hours they return to the normal level. This should point at positive effect of oxygenation, which shows itself in activation of the compensatory mechanisms and formation of 'therapeutic window' permitting pharmacological intervention.

Key words: hemorrhage, reinfusion, hyperbaric oxygenation, nitric oxide, rabbit.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЦИТОТРОФОБЛАСТА И СИНЦИТИО-КАПИЛЛЯРНЫХ МЕМБРАН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Тваладзе Ш.Т., Цагарели З.Г.

Институт экспериментальной морфологии им. А.Н.Натишвили АН Грузии, Тбилиси

Исследования последних лет показали, что потребление алкоголя матерью во время беременности оказывает серьезное воздействие на развитие плаценты, что приводит к различным эмбриотоксическим эффектам. По данным университета Медисона США [16], в 1994-2000 гг., рассмотрение историй беременных и новорожденных выявило, что при применении различных видов алкоголя (вино, виски, пульке) гипоксия новорожденных отмечалась в 12,5%, антенатальная смертность плода - в 5,9%, мертворождаемость - в 25,5%.

Считается, что причиной ишемического повреждения плаценты при алкоголизме матери является индуцированное этанолом высвобождение из материнской и плодной части плаценты тромбосана В и простагландина F_{12} в большом количестве, что является причиной спазма сосудов с последующей гипоксией плода; развивается хориоамнионит, некроз стенки сосудов [5,6,13].

Действие алкоголя вызывает угнетение дыхательных движений плода, повышение концентрации токсических субстратов (карбоксигемоглобина, тиоцианита и т.д.) в крови плода в 2-4 раза, что, со своей стороны, представляет риск-фактор замедления интранатального роста плода и недоношенности.

Кроме того, под воздействием этанола активируется адренергическая нервная система плода с развитием синдрома гипервозбудимости новорожденных в неонатальном периоде.

По результатам исследований, проведенных в различных странах, установлено, что в случаях алкоголизма матери отмечается отставание интеллектуального развития потомства, патология поведения, т.н. «neurobehavioral deficit», гиперплазия головного мозга, агенезия мозжечка [7,11,15].

Результаты исследований структур плаценты показали неоднозначность эффектов алкоголя на плод в различные периоды беременности - плацентации и органогенеза. У потребителей алкоголя в плаценте выявлен некроз хориона, облитерация сосудов, повышение уровня нуклеотидов NAP и ADNF-9 в I половине беременности, что ингибирует активность антиапоптозных и антиоксидантных ферментных систем [14].

В то же время, несмотря на то, что проблема крайне актуальна в плане медико-социальных и экономических потерь и имеет тенденцию к увеличению [1], механизмы проницаемости фето-плацентарного барьера, динамика антиоксидантных ферментов, «встроенных» в мембрану под влиянием алкоголя, не изучены.

Мнения о первичности поражения и преимущественной локализации (трофобласт или эндотелий капилляров) различны. Тем более, что выявление конформативных изменений различных клеточных и мембранных компонентов плаценты возможно лишь только с учетом сроков гестационного развития, так как вышеуказанные компоненты отличаются динамичностью и вариабельностью гистологической картины.

Цель исследования - идентификация патологических изменений плацентарного барьера и периферического цитотрофобласта в эксперименте, в условиях хронической алкоголизации. На основании научных результатов исследования характеристика морфо- и патогенеза изменений плаценты.

Материал и методы. Исследования проводились на 160 крысах-самках породы Wistar, массой тела - 120-150 г. По режиму алкогольной интоксикации животные разделены на 4 группы.

I группу составили животные с острой алкогольной интоксикацией, II группу - с хронической алко-

гольной интоксикацией до беременности, III группы - с алкогольной интоксикацией в периоде беременности, IV группу - «физиологической» беременностью. I группа - 30 самок, в периоде гестации 7-10 дней - вызвали острую алкогольную интоксикацию средней тяжести введением в желудок 25% раствора этанола в дозе 5 г/кг с помощью специального зонда. Количество введенной жидкости, в среднем, составило $35,0 \pm 5,5$ г. Животных умерщвляли спустя час после введения этанола декапитацией на фоне симптомов выраженной алкогольной интоксикации (учащение дыхания, повышенная возбудимость, гиперемия конъюнктивы, слюно- и слезотечением). II группу составили 30 самок. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали следующим образом: самки помещались в отдельные камеры, которые имели трубчатую соску объемом 50 мл для каждого животного. Крысы получали раствор 35% этилового спирта с сахаром в течение 2 месяцев (150 г сахара + 1000 мл спирта) [4].

Производилась регистрация потребления 50 мл раствора, руководствовались рекомендациями В.Нужного и соавт. [3]. В пищевой рацион добавлялись также хлеб, смоченный в молоке, поливитамины и антибиотики. Количество сухой пищи не ограничивалось. После двух месяцев к одному самцу подсаживали 3 «алкоголизированных» самок. С целью оплодотворения животных держали вместе в течение 7 дней. Беременность устанавливали по картине вагинального мазка. Беременных самок помещали в отдельные камеры. Исходя из цели исследования, беременные самки продолжали получать 35% раствор этанола в течение всего периода беременности (21 дней), в том же самом режиме, как и до беременности.

Животные III группы (30 самок) получали раствор этанола в той же концентрации с 10 по 21 день беременности, т.е. после окончания периода плацентации и органогенеза. IV (контрольная) группа - 10 самок того же веса и возраста с «нормальной» беременностью, без каких-либо воздействий, находились в обычном режиме вивария, воду и сухую пищу принимали без ограничения.

Животных II, III и IV групп умерщвляли путем декапитации в конце беременности. Плод извлекали при помощи кесарева сечения, определяли

общую эмбриональную смертность, количество живых эмбрионов, их массу, массу плаценты, визуально - степень гидратации плаценты.

С целью комплексного морфологического исследования плаценты проводили детальный макроскопический, гистологический, гистохимический и электронно-микроскопический анализ органа.

Образцы из центральных, параумбиликальных и краевых зон плаценты фиксировали в 4% растворе формалина на фосфатном буфере (рН - 7,2), добавляли сахарозу и заключали в парафин. Срезы, толщиной 5-8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону, определяли также PAS-положительные вещества. В материале, фиксированном в растворе Карнуа, выявляли нуклеопроотеиды методом Браше.

Для электронно-микроскопического исследования материал обрабатывали по рекомендациям А.Н. Милованова.

Морфометрически изучались следующие структурные элементы: терминальные ворсины (строма, капилляры, эпителий, синцитиальные узлы, синцитиокапиллярные мембраны), пространство между ворсинками, фибриноид пространства между ворсинками, периферический цитотрофобласт.

Морфометрия плаценты проводилась по алгоритму, разработанному экспертами Научного совета по морфологии человека [2].

Морфологический субстрат недоношенности плаценты оценивали визуально по совокупности нескольких признаков: степень гипоплазии плаценты, степень незрелости ворсинок, проявление макро- и микропатологии, интенсивность компенсаторных реакций.

Цифровая обработка проводилась соответствующими методами вариационной статистики и с использованием компьютерных программ. Морфометрические данные оценивали суммарно по каждой зоне плаценты. Результаты считались достоверными при значении $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты гистологического, гистостереометрического, гистохимического и электронно-микроскопического ис-

следования ткани плаценты показали, что в ответ на воздействие этанола во всех изученных сроках беременности животного в хориональной части плаценты отмечался выраженный отек ворсинок, их излишняя ветвистость, склеивание, а также сужение межворсиночного пространства. Сосуды ворсинок расширены, полнокровны. В целом, воздействие этанола индуцирует повышенную разветвленность терминальных ворсин, раннее и избыточное отложение фибрина в межворсиночном пространстве, появление синусоидных капилляров под эпителием, что при физиологической беременности отмечалось только лишь в стволовых ворсинках первой степени. Таким образом, во вторичных ворсинках развивается т.н. парасосудистая добавочная сеть, а степень васкуляризации тончайших ворсин и диаметр капилляров был выше в сравнении с данными у контрольной группы.

Большую часть стромы увеличенных в диаметре ворсинок занимали трансформированные капилляры, их же синцитиотрофобласт подвергался узловатой перестройке. Гистостереометрические данные выявили увеличение удельной площади ворсинок, хорионального эпителия, утолщение и тенденцию к отеку в синцитиокапиллярной мембране. Увеличено количество нефункционирующих, т.н. «немых» участков ворсинок хориона. Однако, необходимо отметить, что изменения плаценты в различных зонах неодинаковые, плодная часть менялась более резко и интенсивно, чем материнская – децидуальная.

Из литературы известно, что перинатальная алкоголизация оказывает негативное воздействие на все системы плода, особенно, на развитие ЦНС и печени [8]. Спорным является лишь только вопрос - выявляются ли алкогольиндуцированные изменения на критических сроках или в течение всего периода беременности.

Данные проведенных нами электронно-микроскопических исследований указывают на признаки поражения: пикноз ядер синцитиотрофобласта, базальной пластинки плаценты, отек стромы с эритродиapedезом (рис.). Децидуальные клетки с грубозернистой, вакуолизированной цитоплазмой. Количество ядер синцитиотрофобласта в этих участках меньше, встречались участки полного отслоения плаценты; отек стромы ворсинок, скле-

ивание ворсинок, отслоение, дезорганизация и склеивание волокон коллагена и отдельных фибрилл. В незрелых ворсинках выявлялись клетки Гофбауера, там же встречались участки некроза.

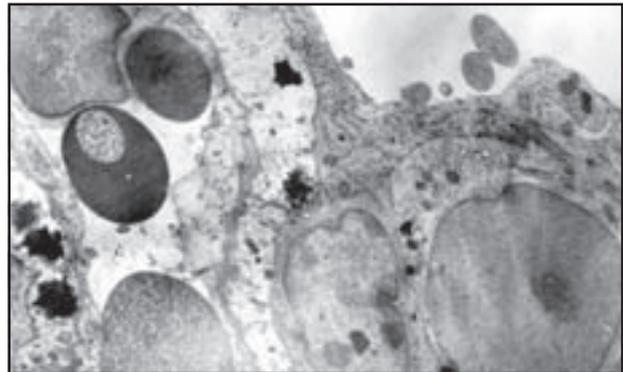


Рис. Цитотрофобласт из плаценты крысы. Острая алкогольная интоксикация. Отек соединительнотканной стромы и эндотелиоцитов капилляра плода. X 6000.

При хронической алкоголизации в конце опыта в сохранных отделах decidua basalis отмечались участки лимфоидноклеточной инфильтрации. В плаценте увеличивалась удельная площадь, занимаемая кальцификатами и фибриноидом.

По наблюдениям разных авторов [12], этанол имеет свойство мутации молекул адгезии лейкоцитов. Это, со своей стороны, вызывает снижение концентрации лимфоцитов и макрофагов в крови и тем самым способствует и ускоряет развитие полноценной воспалительной реакции с доминированием альтерационно-продуктивной фазы. Возможно, что в нашем эксперименте при воздействии этанола в периоде 10-21 дня беременности наличие лимфоидно-клеточных пролифератов, реакция клеток Гофбауера с патоморфологической картиной хориодецидуита вызвана именно подобными патогенетическими реакциями. На это указывает и тот факт, что иммунная толерантность плаценты определяется распознаванием МНС-лигандов т.н. природных киллеров (NK) клетками трофобласта [10].

На модели острого опыта, когда беременные самки per os получали 25% раствор этанола в один прием, через 1 час после приема алкоголя встречались кровоизлияния в строме ворсинок, участки ишемического инфаркта. В таких случаях последовательность звеньев патогенеза следующая:

недостаточная перфузия цитотрофобласта → увеличение сопротивления в спиральных артериях → уменьшение кровообращения материнской части из-за деструкции decidua basalis → субстратная гипоксия → отслоение микроворсинок эпителия → нарушение гемостаза → появление тромбов в межворсинчатом пространстве → ишемический инфаркт.

Результаты гистологических и гистохимических исследований показали изменение пластинки хориона и базальной пластинки во всех группах хронической алкоголизации. В отличие от физиологической беременности, в этих участках увеличивались число склеенных ворсинок и выраженная тенденция к редукции сосудистого русла за счет уменьшения межворсинчатой стромы и увеличения межворсинчатого пространства. В то же время фибриноидные включения и кальцификаты в III группе были несколько больше, чем во II-й. Воздействие этанола уменьшает удельную площадь цитоплазмы эпителия ворсин за счет истончения и отслаивания синцитиотрофобласта ворсин, синцитиальные узлы же встречаются чаще. Это можно объяснить, с одной стороны, увеличением кровотока в капиллярах плода и фактом их сращения с эпителием, с другой стороны.

Феномен истончения цитотрофобласта в синцитиокапиллярных мембранах следует считать адаптационным механизмом, который способствует упрощению диффузии кислорода в условиях алкогольной интоксикации. Следует отметить, что в разных режимах экспозиции алкоголя отмечалось усиление ангиогенеза в строме ворсинок, что, по данным гистостереометрии плаценты беременных, нередко вызывало развитие дисэмбриопластической гемангиомы. Одной из возможных причин образования синцитиальных узлов можно считать структурную модификацию мембран микроворсинок плаценты путем усиления везикулярного транспорта предшественником распада алкоголя - этаноламином. Этот феномен [9] связывают с нарушением равновесия Na^+/K^+ и, таким образом, дисфункцией холина, который способствует кумуляции этанола в ткани плаценты. Резко увеличивается количество кальцификатов в плаценте, а в строме - удельная площадь фибриноида, в сравнении с «физиологической» беременностью.

Выводы. 1. На 7-10 дни беременности животного, как при острой, так и хронической алкоголизации отмечались изменения фето-плацентарного барьера - комплекс признаков незрелости стромы, редукция капилляров плода, фокальный некроз и отслаивание синцитиотрофобласта, увеличение межворсинчатого пространства; на 20-21 дни беременности основным поражением являлось склеивание и утолщение ворсинок хориона, увеличение объема остаточного цитотрофобласта и фибриноида по сравнению с «физиологически» текущей беременностью.

2. При алкоголизации, как на 7-10, так и на 20-21 дни беременности, синхронно с дистрофическими изменениями синцитио- и цитотрофобласта, увеличивается число незрелых ворсинок с активными клетками Гофбауера, участков некроза плаценты с вакуолизацией децидуальных клеток, полнокровных капилляров ворсинок. Число синцитиокапиллярных мембран увеличивается одновременно с отеком и фрагментацией стромы ворсинок, отложением в них фибриноида.

3. Действие алкоголя на организм беременного животного после завершения стадии плацентации (10-21 дни беременности) приводит к раннему старению плаценты - увеличению площади, занимаемой фибриноидом и псевдоинфарктами. Одновременно, в плодных оболочках отмечается хориодецидуит и субхориональный интервиллитит, что свидетельствует о факте включения плода в реакции патогенеза повреждений плаценты, приводящие к снижению фильтрационной способности хориона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери. - М.: 1997. - С.75-78.
2. Милованов А.П., Сидорова И.С., Трушина О.И., Кадьров М. Морфофункциональные нарушения маточно-плацентарного кровотока при множественных миомах матки // Архив патологии. - 1998. - т. 60. - N5. - С.23.
3. Нужный В.П., Абдрашитов А.Х., Листвина В.П., Успенский А.Е. Сравнительная характеристика добровольных и полудобровольных методов алкоголизации крыс / Фармакология и токсикология. - 1986. - N7. - С.96-100.
4. Попова Э.Н., Полянский В.В., Кривицкая Г.Н. и соавт. Мозг и алкоголь. - М.: «Наука». - 1984. - 384 с.
5. Твалавадзе Ш.А. Структурные изменения плаценты при алкогольной интоксикации в эксперименте // Клинич. и экспер. медицина. - 2001. - N2-3(6). - С.46-47.
6. Шабалов Н.П. Неонатология. - 1995. - т. 1. - С.181-352.
7. Bellinger FP, Davidson MS, Bedi KS, Wilce PA. Neonatal

ethanol exposure reduces AMPA but not NMDA receptor levels in the rat neocortex // *Brain Res. Dev Brain Res.* – 2002. - N136(2). - P.77-84.

8. Cha CL., Uhm M.R., Shin D.H., Chung Y.H., Baik S.H. Immunocytochemical study on the distribution of NOS-immunoreactive neurons in the cerebral cortex of aged rats // *Neuroreport.* – 1998. - N9(10). - P.2171-4.

9. Grassi S.M. Ethanolamine transport in human placental brushborder membrane vesicles // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. - N298(2). - P.695-702.

10. Moffett-King A. Natural Killer cells and pregnancy // *Nat. Rev. Immunol.* – 2002. - N2(9). - P.656-63.

11. Moss M., Burnham E.L. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction // *Crit. Care med.* – 2003. – 31. - P.207-212.

12. Naassila M., Daoust M. Effect of prenatal and postnatal ethanol exposure on the developmental profile of mRNAs

encoding NMDA receptor subunits in rat hippocampus // *J. Neurochem.* – 2002. - N80(5). - P.850-60.

13. Rosenwasser A.M. Alcohol, antidepressants, and arcadian rhythms Human and animal models // *Alcohol Res. Health.* – 2001. - N25(2). - P.126-35.

14. Spong C.Y., Abele D.T., Gozes J., Brenneman D.E., Hill J.M. Prevention of fetal demise and growth restriction in a mouse model of fetal alcohol syndrome // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. - N297(2). - P.774-9.

15. Vuorela P., Sarkola T., Alftan H., Helmesmaki F. Hepatocyte growth factor, epidermal growth factor, and placenta growth factor concentrations in peripheral blood of pregnant women with alcohol abuse // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2002. - N26(5). - P.682-7.

16. Warren K.R., Foudin L.L. Alcohol-related birth defects-the past, present, and future // *Alcohol Res. Health.* – 2001. - N25(3). - P.153-8.

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN CYTOTROPHOBLAST AND CYNCYTOCAPILLARIES MEMBRANES STRUCTURES UNDER ETHANOL INTOXICATION IN EXPERIMENT

Tvaladze Sh., Tsagareli Z.

*Al. Natishvili Institute of Experimental Morphology,
Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, Georgia*

Cytotrophoblast and fetal-placental complex are studied histologically and electron-microscopically in pregnant Wistar rats after different ethanol diet.

Specimens from central, paraumbilical and parietal zones of placenta were taken for histological, histochemical, histostereometrical and electronmicroscopic investigation.

Ethanol intoxication was studied in acute and chronic ethanol application in 7-10 days and 21 days of pregnancy correspondingly.

According to the morphological study, predominance of early immaturity of the stroma and capillaries or

compression of fetal villous capillaries are distinguished. A reduction of a vascular bed and increase of the resistance to the blood flow and alteration of cellular-tissue correlation in the uterine-placental barrier are presented.

The crucial moment of pathogenesis is the fetal membranes vessels injuries by immune-alcohol complexes with systemic application.

Key words: ethanol intoxication, rat's placenta, ultrastructure.

Рецензент: д.м.н. проф. Л.Е.Гогуашвили

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИОПРЕПАРАТОВ И ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Балабан Н.В.

Онкологический национальный центр им. проф. А. Гвамичава, Тбилиси

Проблема лечения злокачественных заболеваний – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Рост опухолей, чувствительность опухолевых клеток к лучевому воздействию, химиотерапия требуют от врача учета многих факторов при подборе оптимальной индивидуальной схемы лечения больного.

При оценке лечебного эффекта очень важно найти такие чувствительные тесты, которые позволят максимально точно определить степень эффекта лечебного агента (ионизирующей радиации, химиотерапии или их сочетания).

Одним из чувствительных показателей, отражающих физиологическое состояние клетки, является трансмембранный перенос катионов, в частности, кальция.

Целью исследования явилось на штаммах саркомы-37 и карциномы Эрлиха определить изменение трансмембранного переноса ионов Ca^{2+} и фермента, регулирующего его – Са-АТФ-азы после их облучения в дозах 2, 0,5 и 0,1 Гр и проследить транспорт Ca^{2+} под воздействием противоопухолевых препаратов фторурацила и циклофосфана-эндоксина; установить эффект комбинированного воздействия каждого из перечисленных химиопрепаратов в комплексе с облучением в различных дозах.

Материал и методы. Объектом исследования явились опухолевые клетки штаммов саркомы-37 и асцитной опухоли Эрлиха, которые сравнивались с аналогичными клетками, подвергнутыми воздействию фторурацила и циклофосфана: фторурацил в дозе 15 мг/кг в течение 5 дней ежедневно; циклофосфан внутримышечно - путем введения через день в дозе 25 мг на один раз.

Общее облучение мышей осуществлялось на аппарате РУМ-17 при условиях: напряжение тока 200 кв, сила

тока 15 мА, фильтры Cu 0,5 мм – Al 1,0 мм. Мощность дозы – 1,8 Гр/мм. Общие дозы 2, 0,5 и 0,12 Гр.

Для исследования трансмембранного переноса Ca^{2+} использовались ионометрические методы. Концентрация ионов определялась с помощью ионселективных электродов. Обмен между клетками и раствором Рингера измерялся по величине изменения количества этих ионов в исследуемом растворе. Ионселективные электроды обеспечивали непрерывную регистрацию ионного транспорта. Регистрация проводилась спустя 3, 20, 30, 45, 60 минут после начала опыта.

Определение Са-АТФ-азной активности проводили по приросту неорганического фактора, который измеряли спектрофотометрически по методу Фиске-Суббароу.

При обработке материала использовался параметрический критерий Стьюдента, в некоторых случаях - методы непараметрической статистики. В исследовании использовано 70 мышей.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2. Из них следует, что химиопрепараты фторурацил, циклофосфан оказывают непосредственное влияние на ионный транспорт кальция. Из литературы известно [1,2], что кальциевый транспорт наиболее чувствителен к воздействию ионизирующей радиации. Одной из причин его нарушения при облучении является снижение общего энергетического уровня в клетке, обусловленное изменением липидов мембран. Система Са-АТФ-азы очень чувствительна к радиации. Имеет место значительная перегрузка кальциевого насоса при увеличении концентрации во внешнем растворе. Все это требует особых энергетических затрат в условиях тотального повреждения клетки в пострадиационных условиях [4-6]. Следует особо подчерк-

нуть влияние комбинированного воздействия лучевого фактора в дозе 0,1 Гр и антибластических препаратов на кальциевый транспорт, поскольку оно отличается от воздействия радиации в дозах 2 и 0,5 Гр. Ионизирующая радиация только в малых дозах оказывает стимулирующее воздействие на транспорт Ca^{2+} , поэтому и следовало ожидать усиления трансмембранного переноса названных

ионов. Поскольку, с нашей точки зрения, механизмы усиления кальциевого потока в опухолевых клетках являются защитной реакцией клеток, а может и всего организма по отношению к опухолевому процессу, то этот факт следует взять на заметку, т.к., возможно, взаимодействие именно этих факторов может оказать положительный эффект при лечении онкологических больных.

Таблица 1. Карцинома Эрлиха

Время опыта	Содержание Ca^{++} в р-ре Рингера в течение опыта			
	В результате облучения в дозе			В интактном состоянии
	2 Gy	0,5 Gy	0,1Gy	
0	10,5±0,42	10,5±0,51	10,5±0,41	10,8±0,27
3	10,5±0,32	10,5±0,42	10,8±0,34	11,1±0,31
20	10,5±0,51	10,7±0,39	11,3±0,32	11,2±0,34
30	10,3±0,43	10,8±0,43	11,8±0,38	11,3±0,31
45	10,0±0,61	10,9±0,58	12,1±0,18	11,4±0,40
60	6,0±0,63	10,9±0,59	12,4±0,16	11,4±0,35
В результате воздействия химиопрепаратов				
	Интактное состояние	Воздействие фторурацила	Интактное состояние	Воздействие циклофосфана
0	10,5±0,41	10,5±0,41	10,5±0,41	10,5±0,1
3	11,2±0,35	11,0±0,42	11,2±0,35	11,5±0,42
20	11,4±0,31	10,9±0,31	11,4±0,31	11,2±0,1
30	11,8±0,44	11,1±0,12	11,8±0,44	11,4±0,8
45	11,9±0,42	11,3±0,19	11,9±0,2	11,3±0,4
60	11,9±0,40	11,5±0,2	11,9±0,42	11,4±0,22
В результате комбинированного действия радиации 0,1 Гр и химиопрепаратов				
	фторурацил	циклофосфан		
0	10,5±0,8	10,5±0,28		
3	12,0±0,29	12,1±0,3		
20	12,7±0,51	12,7±0,34		
30	12,9±0,8	12,9±0,2		
45	13,2±0,6	13,4±0,6		
60	13,2±0,42	13,6±0,42		

Таблица 2. Карцинома Эрлиха

Активность Са-АТФ-азы в результате комбинированного действия противоопухолевых препаратов и ионизирующей радиации в дозе 0,5 Гр			
	В начале опыта	Через 30 мин	Через 60 минут
После воздействия фторурацила	9,1±2,2	8,9±0,36	8,9±0,3
После воздействия циклофосфана	9,1±0,3	8,9±0,31	8,8±0,6
После воздействия фторурацила и радиации в дозе 0,5 Гр	9,1±0,3	8,9±0,31	8,0±0,54
После воздействия циклофосфана и радиации в дозе 0,5 Гр	9,1±2,2	8,6±0,32	7,8±0,33

Комбинация химиопрепаратов с облучением в дозах 2 и 0,5 Гр не могла оказать стимулирующего влияния, т.к. оба фактора (препараты и ра-

диация в тех дозах) имеют угнетающее воздействие как на Са-АТФ-азу, так и на кальциевый транспорт.

Клинике известна комбинация радиационного и химического факторов на опухолевую клетку; однако, механизмы их влияния непосредственно на клетку по сей день недостаточно изучены.

Клеточная мембрана играет чрезвычайно важную роль в функционировании клетки, поэтому наши данные могут пролить дополнительный свет на те интимные процессы, которые имеют место в клетке при воздействии таких экстремальных факторов, как химиопрепарат в цитостатических дозах и ионизирующая радиация, разрушающая в большем диапазоне доз физиологическую и морфологическую инфраструктуру клетки.

Однако, следует обратить особое внимание на факт стимулирующего влияния радиации в малых дозах на кальциевый транспорт в клетке. Это, возможно, неиспользованный ресурс реабилитации клетки, но выделить его репарационные возможности в чистом виде пока не представляется возможным. Однако, следует помнить о таких резервах, которые в определенных условиях могут сыграть положительную роль и что в клетке имеются определенные потенции к репарации, хотя в довольно камуфлированном виде.

В результате проведенных исследований следует заключить, что химиопрепараты фторурацил и циклофосфан в комбинации с радиацией оказывают значительное влияние на кальциевый транспорт, который в опухолевых клетках особенно усилен. Очевидно, стимулирующее действие радиации в дозе 0,1 Гр перевесило угнетающий эффект химиопрепаратов.

Поскольку ионизирующая радиация только в малых дозах оказывает стимулирующее воздействие на ионный транспорт, следует ожидать усиления трансмембранного переноса названных ионов, особенно Ca^{2+} в опухолевых клетках. Опыты показали, что комбинация фторурацила и циклофосфана (каждого в отдельности) и ионизирующей радиации в дозе 0,1 Гр оказала стимулирующий эффект на транспорт Ca^{2+} . Влияние комбинированного воздействия лучевого фактора в дозе 0,1 Гр и антибластических препаратов на транспорт ионов кальция проявляется особо в этих образованиях, что нельзя сказать об эффекте, оказанном радиацией в дозе 0,5 Гр и тем более 2 Гр.

Поэтому наши данные могут послужить некоторым дополнительным аргументом в этом вопросе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б. Действие ионизирующей радиации на регуляторную функцию биомембран // Инф. бюлл. Научного совета РАН по проблемам радиобиологии. – 1996. - вып. 22. - С. 3-4.
2. Дворецкий А.И., Ивашко С.В. Пострадиационные изменения в системах активного транспорта ионов Са-АТФ-аз // Радиобиология. – 1997. - N27. - в. 4. - С. 547-548.
3. Мцхвтадзе А.В., Шургая Н.Г. Трансмембранный перенос ионов кальция в опухолевых клетках в интактном состоянии и при воздействии на них рентгеновского излучения // Сообщения АН ГССР. – 1987. - N125. - С. 117-120.
4. Chen V.I. et al. The role of endoplasmic reticular Ca^{2+} stores in cell viability and tumor necrosis factor-alpha production // S. Of Biomedical Science. – 2000. - N7(2). – P. 122-127.
5. Codina G. Voltoge and acid-activated membrane in medulablastoma cells // Neuroscience Setter. – 2000. - N287(1). - P. 53-56.
6. Mc Larnon S.G. et al. Acute action of necrosis factor-alpha on intracellular Ca^{2+} , and K^{+} currents in human microglia // Neuroscience. – 2001. - N104(4). – P. 1175-84.

SUMMARY

COMBINED ACTION OF CHEMOTHERAPEUTICAL DRUGS AND IONIZING RADIATION ON THE TRANSMEMBRANE TRANSPORT OF CALCIUM IONS IN THE TUMOR CELLS

Balaban N.

Georgian National Center of Oncology, Tbilisi, Georgia

Alterations of the Ca^{2+} ions transmembrane transport has been evaluated in the certain strains of cells in the Erlich carcinoma and sarcoma-37, following administration of anti-tumor drugs – Fluorineuracile and Cyclophosphaene, in combination with irradiation with ionizing radiation at the doses of 2,0, 0,5, and 0,1 Gy. It was found that combination of irradiation, at the doses of 2,0 and 0,5 Gy, with the above drugs results in suppression of ionic transport, while combination of the same drugs with irradiation of 0,1 Gy, results in stimulation of the same indices, notwithstanding a suppression impact of each of these chemopreparations.

Key words: Transmembrane ionic transport; Antitumor drugs; Ionizing irradiation, Rats.

Рецензент: д.м.н. проф. А.Г.Корели

THE RESULTS OF 34BE12(CK 903) INVESTIGATIONS IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Paпava V., Khardzeishvili O., Kochiashvili D.

Статья представлена действ. членом АН Грузии, проф. Т.И.Деканосидзе

*Department of Urology and Department of Pathology,
Tbilisi State Medical University*

High molecular cytokeratin 34BE12 is protein with high molecular weights 68 kDa, 56,5 kDa and 50 kDa. 1, 5, 10 and 14 cytokeratins belong them. Mentioned cytokeratins come across squamous and ductal epithelia. Cytokeratin in Prostate is synthesized by basal cells. It does not reveal itself in stromal and acinar (secretory) epithelial cells. High molecular cytokeratin is not synthesized in prostate malignant cells and negative immunohistochemical reaction on 34BE12 cytokeratin is considered as marker of malignization. This phenomenon assumes particular importance in prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and high differentiated Gleason (1+1)2 adenocarcinoma. Their differentiation from benign prostatic hyperplasia (BPH) is impossible by routine, histological techniques [1-3].

It is unknown and inappropriately investigated the nuances of 34BE12 cytokeratin expression in basal cells at BPH. The results of such study take the particular importance for proper detection of malignization process initiation in BPH. The aim of our investigation was the establishment of expression peculiarities of high molecular cytokeratin 34BE12 (CK903) in glandular form of BPH.

Material and methods. The investigation was conducted on operation materials obtained by transurethral resection (TUR) and open adenectomy. It was investigated 24 operation materials (16 TUR and 8 adenectomy). Investigated tissue was located in 12% neutral formalin solution, after fixation it was located in paraffin, cuts were stained by hematoxylin-eosin, picofuxin (by Van Ginson method). Material was fixed in Glia-fixx (firm "SHANDON") for immunohistochemical investigation. We used anti- α -smooth muscle actin for revelation of smooth muscle cells, anti-high molecular cytokeratin 34BE12 (CK903) monoclonal antibodies for revelation of basal cells,

LSAB system and DAB-substrate for visualization (all reagents from firm DAKO). Cut staining were performed by Mayer (Lillie's Modification) hematoxylin (firm "Dako Cytomation") [4].

Results and their discussion. The analysis of investigated material showed that TUR material basically is stromal nodes, in part of which fibrovascular tissue is superior, and in other part – smooth muscle (anti- α -smooth muscle actin-positive) tissue. The study of preparations stained by hematoxylin-eosin and picofuxin and selected from adenectomy operation material showed that glandular nodes differs as by form and development of glands and gland covering secretory and basal epithelium as by morpho-functional peculiarities of stromal smooth muscle and fibrous components. By histological peculiarities we singled out several forms of glandular nodes:

1. benign (identical of normal texture) glands;
2. glands with distributed atrophy of epithelium;
3. glands with partial atrophy (aggregation of atrophic and non-atrophic changes);
4. glands with basal cell excess, or basal cell glandular hyperplasia;
5. glands with secretory (acinar) cell excess, or secretory cell glandular hyperplasia;
6. high degree PIN and adenocarcinoma.

Benign (identical of normal texture) glands have been found out relatively seldom. Glandular lumen is covered by 2-layer basal and secretory (acinar, luminal) epithelium. Secretory epithelium has cylindrical or cubic form and secretory activity. Basal epithelium has cubic or slightly flattening form and consists of centrally located nuclei. The 34BE12 cytokeratin activity in them is high and reveals continuously in all basal epitheliocytes. Lumen is covered by thin layer of collagen fibers, which get over in overdeveloped circularly located smooth muscle tissue (Fig.1).

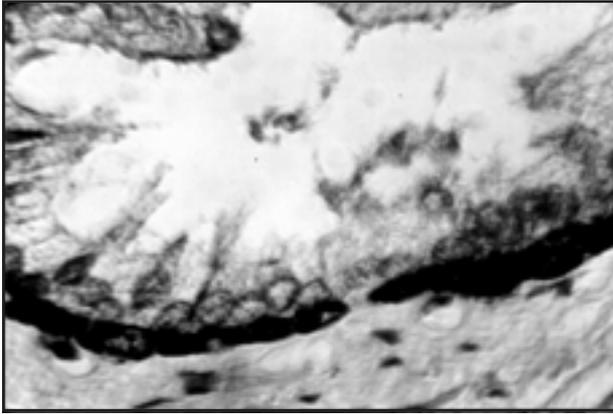


Fig.1. Benign (identical of normal texture) gland. It is shown glandular lumen covered by cells with two layers. It is revealed of 34BE12 cytokeratin continuous high activity. Immunohistochemical reaction by anti-34BE12-monoclonal antibodies. Magnification x 800.

Glands with distributed atrophy of epithelium. Glandular lumen is cystically dilated. Epithelium bilaminarity does not occur and single layer of epitheliocytes is revealed. It is also revealed the intermittence of basal cell layer, cells are flattening and expressing weak activity of 34BE12 cytokeratin. Between of them are cells with weak expressed secretory activity or cytokeratin-negative cells. Perhaps these cells are the population of stem cells. The septa between atrophic glands are reductive. They almost does not contain muscle cells and are only collagen fibers (Fig. 2).

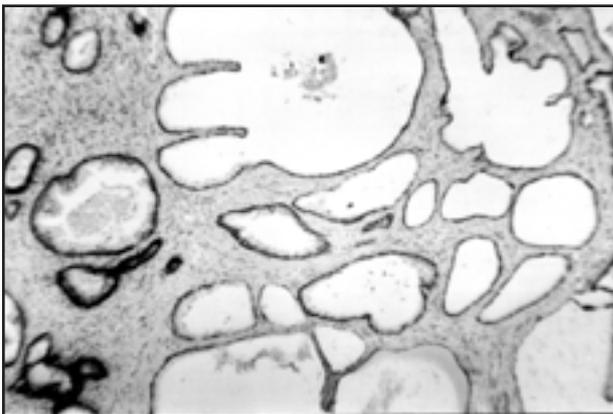


Fig. 2. Glands with distributed atrophy of epithelium. It is shown cystically dilated glands covered by monolayer flatt epithelium. High molecular cytokeratin 34BE12 is revealed in single glands by left dashed form. Immunohistochemical reaction by anti-34BE12-monoclonal antibodies. Magnification x 200.

Glands with partial atrophy (aggregation of atrophic and nonatrophic changes). Because of atrophic changes the two-layer epithelium is well-developed in the part of glands. Under secretory epithelium it is shown the layer of basal epitheliocytes with expressed activity of 34BE12 cytokeratin (Fig. 3).

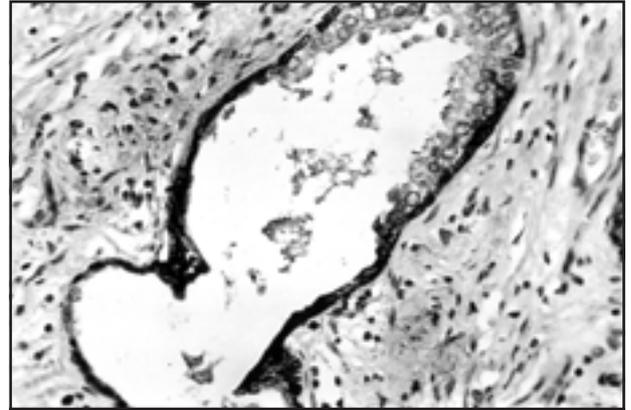


Fig.3. Glands with partial atrophy (aggregation of atrophic and nonatrophic changes). It is shown the part of gland covered by monolayer epithelium and other part covered by two-layer and proliferating epithelium. Magnification x 200.

Glands with basal cell excess, or basal cell glandular hyperplasia. The lumen diameter of these glands are low. Sometimes, the cleavage of epithelial cells is damaged and there are only 34BE12 cytokeratin-positive cells. Together with basal cells it is prior revealed cubic form acinar cells with low secretory activity (Fig. 4).

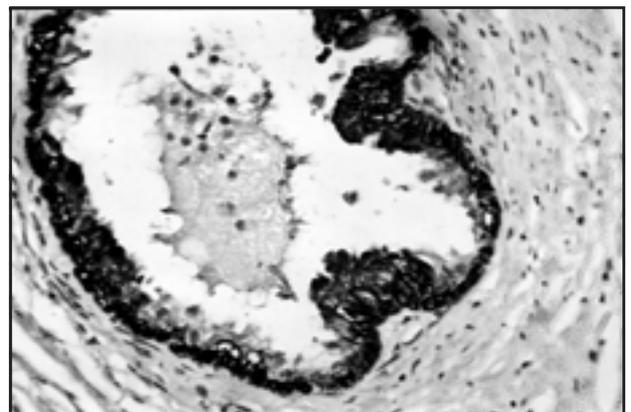


Fig.4. Glands with basal cell excess, or basal cell glandular hyperplasia. It is shown the gland covered by 34BE12 cytokeratin-positive cell containing epithelium. Magnification x 200.

Glands with secretory (acinar) cell excess, or secretory cell glandular hyperplasia. Usually, the lumen

of these glands is crimped. Because of existence papilar proliferation of secretory epithelium in lumen the proliferates of secretory epitheliocytes form the piles of 34BE12 cytokeratin-negative cells and are located chaotically. Under secretory epithelium basal epitheliocytes form the monolayer and they are presented by continuous or interrupted layer of 34BE12 cytokeratin-positive cubic or flat epitheliocytes. Sometimes, papilar epitheliocytes have phuxinophile conjunctive tissue stroma and presented as typical microfiberpapilomas (Fig. 5).

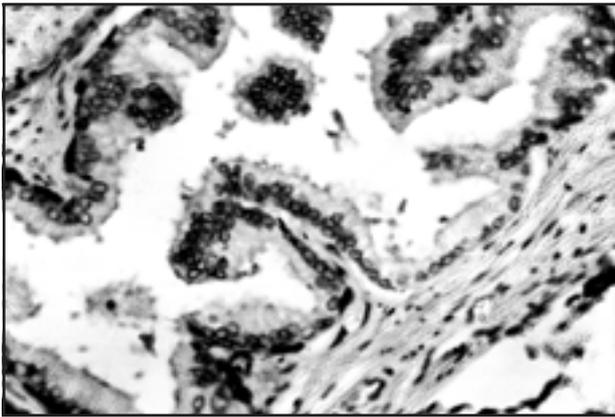


Fig. 5. Glands with secretory (acinar) cell excess, or secretory cell glandular hyperplasia. It is shown tube formations covered by proliferates of secretory epithelium, cytokeratin 34BE12 of which is negative. Magnification x 100.

It is revealed 34BE12 cytokeratin-positive cell layer interrupt or fully disappearance in high degree PIN and adenocarcinoma with cell polymorphism and cataplasia.

Thus, high molecular cytokeratin 34BE12 investigation of BPH glandular form have shown that glandular structures reveal different 34BE12 cytokeratin-positivity. It gives opportunity of exact characterization of glandular structures from viewpoint of functional morphology, cell composition of proliferation process. It gives also opportunity of determination of proliferative process basic tendencies from viewpoint of dysplasia, cataplasia and malignization.

REFERENCES

1. Collins A.T., Habib F.K., Maitland N.J., Neal D.E. Identification and isolation of human prostate epithelial stem cells

based on alpha(2)beta(1)-integrin expression. // J Cell Sci. – 2001. - N114. – P.3865-3872.

2. Robinson E.J., Neal D.E., Collins A.T. Basal Cells are progenitors of luminal cells in primary cultures of differentiating human prostatic epithelium. // Prostate. – 1998. - N37(3). – P.149-160.

3. Zhou M., Shah R., Shen R., Rubin M.A. Basal cell cocktail (34betaE12 + p63) improves the detection of prostate basal cells. // Am J Surg Pathol. – 2003. - N27(3). – P.367-371.

4. DAKO Cytomation. Catalogue. - 204/2005. - P.139.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 34BE12 (СК 903) В ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

Папава В.Л., Хардзеншвили О.М., Кочиашвили Д.К.

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, кафедра урологии, кафедра патологической анатомии

Иммуногистохимическим методом в 24 операционных материалах доброкачественной гиперплазии простаты были исследованы особенности экспрессии высокомолекулярного цитокератина базальных клеток. Учитывая особенности экспрессии высокомолекулярного цитокератина были выделены несколько вариантов гиперплазии железы: доброкачественные, (идентичные строению нормального); железы с распространенной атрофией эпителия; железы с парциальной атрофией (совокупность атрофических и неатрофических изменений); железы с избытком базальных клеток или гиперплазия базально-клеточных желез; железы с избытком секреторных клеток, или гиперплазия секреторно-клеточных желез.

Полученные результаты дадут возможность установить характер клеточного состава пролиферативного процесса и его основные тенденции с точки зрения дисплазии, катаплазии и малигнизации.

Key words: Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), 34BE12(CK903).

* * *