

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

---

ISSN 1512-0112

№ 11 (128) Ноябрь 2005

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ**

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 11 (128), 2005**

**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.).

“**Georgian Medical News**” is included in the international system of medical information “MEDLINE” which represents the central electronic database of the world medical scientific literature. The journal is stored in the funds of US national library. 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**” включен в международную систему медицинской информации “MEDLINE”, которая является центральной электронной базой данных мировой медицинской научной литературы. Журнал хранится в фондах библиотеки конгресса США; 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 реферированы 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**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; 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

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Игумен Адам - Вахтанг Ахаладзе, Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели,  
Лео Бокерия, Николай Гонгадзе, Палико Кинтрая, Теймураз Лежава,  
Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили,  
Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

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

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

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

**Контактный адрес:** Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,  
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32)225418,394782,

Fax:+995(32)225418, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@aol.com](mailto:nikopir@aol.com); [gmn@caucasus.net](mailto:gmn@caucasus.net)

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).  
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

Hegumen Adam - Vakhtang Akhaladze, Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraya, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

**CONTACT ADDRESS IN TBILISI** Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor

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

### **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

Fax: 995 (32) 22-54-18

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)  
[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра. Используемый компьютерный шрифт - **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 и русском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

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

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

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

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

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

With computer-printed texts please enclose a 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) abstract in English and Russian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სიგანის 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 განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

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

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრაფიების 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 შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხსილებში 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 და რუსულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: შესავალი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

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

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

**აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.**



Содержание:

**НАУКА** ..... стр. 7

*Научные публикации:*

**Каладзе Х.З.**  
МАЛОИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... стр. 7

**Цилосани А.З., Тамазашвили Т.Ш.**  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНТЕЙНЕРНОГО МЕТОДА ПРИ АУТОМЕГАТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ВОЛОС ..... стр. 10

**Гогия Т.Е.**  
РИСК РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ ..... стр. 15

**Dvalishvili I., Charkviani L., Turashvili G., Burkadze G.**  
THE EXPRESSION OF CADHERIN E AND CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS IN UTERINE ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA ..... стр. 17

**Коридзе Л.Т., Джангидзе М.А.**  
КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЮФАСТОНА И РЕАФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ..... стр. 21

**Чипашвили М.К., Кристесашвили Дж.И., Чопикашвили Н.А., Копалиани Н.Ш.**  
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСТЕНЕЗИИ ГОНАД У ПОДРОСТКОВ ..... стр. 24

**Григолия Л.Ш., Гвамичава Т.А.**  
ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА ..... стр. 28

**Саралидзе М.Г., Джаши Л.М., Цкитишвили Т.Г., Гогешашвили Н.Н., Сургуладзе Б.В.**  
РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИЗУЧЕНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТОВ УНИМАГОМ ..... стр. 31

**Гегешидзе Н.Д., Табукашвили Р.И., Цикаришвили С.Ш., Пагава З.Т., Мамаладзе Г.Т.**  
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ ИЗМЕРЕНИЕМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ИНТЕРВАЛА QT В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ГРУДНЫХ ОТВЕДЕНИЯХ СТАНДАРТНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ..... стр. 35

*Новое в медицине:*

**Khodeli N., Chkhaidze Z., Eqvtimishvili T., Partsakhashvili J., Sologashvili T.**  
NEW TYPE OF PULSATILE FLOW SYSTEM FOR ARTIFICIAL HEART-LUNG BYPASS ..... стр. 38

*Научные публикации:*

**Каджая Г.В.**  
КОЛЕБАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ ..... стр. 41

**Chigogidze T., Simonia G.**  
FLOW-MEDIATED DILATION IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION ..... стр. 44

**Базгадзе Т.В., Зурабашвили Д. З., Аллахвердиева Р.Т.**  
РОЛЬ ПОГРАНИЧНЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ФОРМИРОВАНИИ ДЕВИАЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ ..... стр. 48

**Кенчадзе В.Г., Чкония Е.Д.**  
НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА КАНДИНСКОГО-КЛЕРАМБО ПРИ ПОЗДНЕЙ ШИЗОФРЕНИИ ..... стр. 51

**Telia A., Tutashvili M., Donguzashvili S., Pirtskhalava N.**  
EFFECT OF MAGNESIUM AND FUROSEMIDE ON BRONCHIAL ASTHMA ..... стр. 55

**Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Шилакадзе М.А., Джохтаберидзе Т.Г.**  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
У БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ ..... стр. 59

**Пуларияни Т.Д., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С., Миндадзе А.Б.**  
ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ..... стр. 62

**Какушадзе З.Н. Бокерия И.Р. Натрошвили И.Г. Кандарели Л.Г. Давитулиани Х.Р.**  
СРАВНЕНИЕ ПРОГНОЗА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СИМПТОМНОЙ ЭПИЛЕПСИИ  
ПРИ НАЛИЧИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА (СТАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ) У ДЕТЕЙ ..... стр. 66

**Мебония Н.М., Стура Л.З., Чачава Т.Д., Каландадзе И.Л., Мерабшвили З.Г.**  
ОТНОШЕНИЕ ПОДРОСТКОВ К ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ ..... стр. 69

*Научный обзор:*

**Антелава Н.А., Пачкория К.З., Кезели Т.Д., Никурдзе Н.С., Шамкулашвили Г.Г.**  
ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ..... стр. 72

*Новое в теории:*

**Topuria T., Gogebashvili N., Korsantia B.**  
SOME OPINIONS ABOUT MATTER AND MATERIAL SUBSTANCES. FROM INANIMATE SYSTEM –  
TO LIVING. FROM THE POINT OF VIEW OF A. EINSTEIN GENERAL THEORY OF RELATIVITY ..... стр. 80

*Научные публикации:*

**Насрашвили М.Г., Датунашвили И.В., Шуштакашвили Э.И., Папава М.Б.**  
ПЛАФЕРОН ЛБ КАК РЕГУЛЯТОР АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВЫХ  
КОМПЛЕКСОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ ..... стр. 84

**Tevzadze N., Rukhadze R., Dzidziguri D.**  
THE AGE RELATED CHANGES IN CELL CYCLE OF MICE CARDIOMYOCYTES ..... стр. 87

**Vacharadze K., Burkadze G., Turashvili G., Kiria N.**  
ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS IN  
BENIGN AND MALIGNANT MESOTHELIAL LESIONS ..... стр. 91

**Мирзиашвили М.Г., Буркадзе Г.М., Авалиани З.Р.**  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ИНГИБИЦИЕЙ  
ОКСИДА АЗОТА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНЫМИ ЛУЧАМИ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ ..... стр. 94

**Китеишвили Д.В.**  
ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПУТЕЙ МАССОПЕРЕНОСА  
В КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКЕ В ПРОЦЕССЕ МОРФОГЕНЕЗА ..... стр. 98

**Ласарейшвили Х.Б., Чахунашвили Г.С.**  
СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ  
ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ МЕСЯЧНОЙ ТРЕНИРОВКИ С УЧЕТОМ ВИДА СПОРТА ..... стр. 101

**Гелашвили К.Д., Вепхвадзе Н.Р., Киладзе Н.А.**  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РАЙОНОВ  
РЕГИОНА САМЕГРЕЛО И ИХ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ..... стр. 104

**Джавахадзе Р.Д.**  
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ  
БОЛЕЗНИ У ГОРНОРАБОЧИХ МАРГАНЦЕВЫХ РУДНИКОВ ..... стр. 106

**Ахметели К.Т., Эрадзе Ц.Ш., Тушурашвили П.Р., Маргвелани Г.П.**  
ВИТАМИНЫ С, В12 И ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА ПРИ ЛАТЕНТНОМ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА ..... стр. 109

## МАЛОИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Каладзе Х.З.

*Грузинская государственная медицинская академия, торакоабдоминальная клиника;  
Клинический госпиталь ВВС №5, Красногорск*

Увеличение частоты кистозных образований поджелудочной железы по сей день привлекает внимание исследователей. Панкреатические псевдокисты являются наиболее частым и тяжелым осложнением воспалительных заболеваний и травм поджелудочной железы. В отношении хирургической тактики при данной патологии нет единой точки зрения. Применяются различные вмешательства: от чрескожных пункций, дренирования и склерозирования кист до резекции поджелудочной железы и панкреатодуоденальной резекции [2-4, 10, 11, 15]. Радикальные операции травматичны, дают высокий процент осложнений, отмечается значительный процент инвалидизации больных, а при паллиативных вмешательствах нередки рецидивы заболевания. Послеоперационная летальность по данным разных авторов составляет от 11 до 19-25% в зависимости от вида и объема оперативного пособия [1, 5-9, 13, 14]. В последние годы все большее распространение получает метод чрескожного лечения псевдокист под контролем ультразвука [12, 14]. Однако в литературе до настоящего времени отсутствует единое мнение о месте и роли пункций и дренирования под ультразвуковым наведением в хирургии псевдокист поджелудочной железы. Таким образом, улучшение диагностики и результатов лечения данной патологии представляется актуальной задачей как с научной, так и практической и социальной точки зрения.

Целью исследования явилась оптимизация лечения больных с псевдокистами поджелудочной железы путем совершенствования хирургической тактики.

**Материал и методы.** С 1994 г. по 2004 г. в клиническом госпитале ВВС №5 (г. Красногорск) чрескожное лечение сформированных псевдокист поджелудочной железы выполнено 68 пациентам в возрасте от 23 до 74 лет. Причиной развития псевдокист у 59-и больных был острый панкреатит, у 9-и – травма брюшной полости. У 3-х больных кисты были множественными. Диаметр кист варьировал в пределах от 4 до 15 см. У 42-х больных кисты были в подострой фазе (3-6 месяцев от момента возникновения), у 26 - в хронической стадии (более 6 месяцев).

При применении чрескожных вмешательств, придерживались следующих принципов:

1. При небольших интрапанкреатических псевдокистах ( $d \leq 5$  см) ограничивались чрескожной пункцией с замещением содержимого ингибиторами протеаз. Полученный материал подлежал обязательному цитологическому, биохимическому и бактериологическому исследованию. Высокие цифры амилазы позволяли косвенно судить о наличии связи с главным протоком поджелудочной железы.
2. При наличии кист больших размеров ( $d > 5$  см), выполняли чрескожное дренирование с последующей цистографией для определения возможного сообщения полости кисты с панкреатическим протоком. При отсутствии связи с главным панкреатическим протоком производили дренирование полости (при крупных кистах дренирование двумя дренажами с проточной санацией).
3. Связь кисты с главным панкреатическим протоком являлась основным фактором, определяющим тактику применения чрескожных вмешательств у больных с сформированными псевдокистами поджелудочной железы. Сообщение кисты с главным панкреатическим протоком являлось показанием к дренированию через желудок.

Для проведения манипуляций пользовались инструментами Ившина. Техника выполнения диагностической и лечебной пункций схожа. Кистозное образование пунктировали как внеорганным доступом, так и чрезжелудочно или чрезпеченочно. Диаметр пункционной иглы не превышал 18-20G.

При выполнении чрескожного дренирования выбор траектории введения иглы и дренажа определяли с помощью УЗИ по наикратчайшему расстоянию от кожи до полости, содержащей жидкость. При отсутствии связи кистозного образования с главным панкреатическим протоком старались провести дренаж из внеорганного доступа – через желудочно-ободочную и желудочно-селезеночную связки, малый сальник (в зависимости от расположения кистозного образования), так как, прохождение дренажа через паренхиматозный или полый

орган может вызвать значительные трудности при выполнении в последующем коррекции положения дренажа, а также замены дренажа на катетер большего диаметра. Кроме того, введение дренажа через печень может привести к травме внутрипеченочных желчных протоков.

Для лечения кистозных образований, имеющих связь с главным панкреатическим протоком, применяли чрескожное наружно-внутреннее трансгастральное дренирование, заключающееся во введении дренажа в кисту через желудок под ультразвуковым и эндоскопическим контролем с последующим формированием широкой цистогастротомы (1,5 см). Полость дренировали чрескожно чрезжелудочно с помощью "устройства Ившина для дренирования полостных образований", на устройстве заранее коаксиально расположенным катетером 12F.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета прикладных программ MS Excel. Для описания распределения признака применена квантиль (медиана и интерквантильный диапазон 25-й и 75-й процентиля). Данные считались достоверными, если уровень значимости соответствовал условию  $p=0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Для оценки эффективности малоинвазивных методов лечения анализ проводился в 2-х группах в зависимости от метода (пункция или дренирование). Пункционный метод применили у 39-и больных (57,4%;  $n=68$ ), из них 4-м больным в последующем потребовалось выполнение чрескожного дренирования. Осложнения, связанные с пункциями кист, не отмечены.

У 29-и (42,6%;  $n=68$ ) больных выполнили чрескожное дренирование кистозных образований, из них у 24-х – минувя полые и паренхиматозные органы. У 2-х из этих больных при фистулографии, выполненной спустя несколько суток после чрескожного дренирования, от-

мечалось поступление контрастного вещества в дистальные отделы главного панкреатического протока и двенадцатиперстную кишку. При этом панкреатический проток не был сужен или деформирован. У этих больных наблюдали быстрое и стойкое исчезновение просвета кисты. У 2-х больных, имеющих связь кисты с главным панкреатическим протоком, добились повторного наполнения кист, после чего их вторично дренировали через желудок и сформировали цистогастроанастомоз.

Осложнения отметили у 3-х больных с большими кистами в виде нагноения полости – проводили ее санацию растворами антисептиков.

Хирургические операции после чрескожного внеорганного дренирования кисты были выполнены 4-м больным. Причинами неудач явились крупные секвестры в полости кисты. Больные были оперированы в плановом порядке.

Дренирование кист через желудок и создание широкого цистогастроанастомоза выполнили 5-и больным. Ввести катетер в кисту через обе стенки желудка удалось у всех больных. Осложнения в этой группе больных не отмечены.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных составила 1 (1,2) день после пункции и 5 (4,6) - после дренирования. Отдаленные результаты прослежены в сроки от 6 мес. до 2,5 лет; в среднем 1,9 (1,7; 2,4) лет.

Для оценки эффективности проведенного лечения проводили динамическое ультразвуковое наблюдение. Результаты оценивали на основании клинического обследования и показателей качества жизни (КЖ) в баллах. Критерии оценки отдаленных результатов лечения приведены в таблице.

Таблица. Критерии оценки отдаленных результатов лечения

Оценка результата	Критерии оценки	
	Клинические данные	Итоговый уровень КЖ
Отличный	Полное стойкое исчезновение кистозного образования, жалоб не предъявляет, практически здоров	10-12
Хороший	Стойкая редукция размеров кистозного образования, жалоб не предъявляет, нет проблем со здоровьем	8-9
Удовлетворительный	Стойкая редукция размеров кистозного образования, имеет проблемы со здоровьем, выражающиеся в периодических болях и дискомфорте	4-7
Неудовлетворительный	Рецидив кисты. Имеет проблемы со здоровьем, нуждается в лечении в стационарных условиях	1-3

В первой группе больных, при применении чрескожных пункций, полностью устранить кистозные образования удалось в 27 (69,2%;  $n=39$ ) случаях, стойкая редукция размеров до 2 см - в 12 (30,8%).

Во второй группе больных, у 2-х больных, имеющих связь кисты с главным панкреатическим протоком, отмечилось повторное наполнение кист, по поводу чего их вторично дренировали через желудок и сформировали цистогаст-

роанастомоз; в плановом порядке оперировали 4 больных (при наличии крупных секвестров в полости). В итоге, полное стойкое исчезновение кистозного образования отмечалось в 18 (62,1%; n=29) случаях, стойкая редукция размеров – в 11 (37,9%). Позднего рецидива кистозных образований не выявлено.

В первой группе больных отличный результат получен в 27 (69,2%) и хороший - в 12 (30,8%) случаях. Во второй группе (n=29) отличный результат получен в 15 (51,7%), хороший - в 12 (41,4%), удовлетворительный (оперированные больные) – в 2 (6,9%) случаях.

При изучении КЖ суммарное количество баллов в каждой из групп приближалось к максимальному показателю. Итоговый уровень КЖ при 12-бальной системе оценки в среднем составил 11 (10,12) в первой и 10 (8,12) - во второй группах.

Преимуществом малоинвазивных методов лечения является минимальный травматизм вмешательства. Соответственно, малоинвазивные манипуляции легко переносятся больными, сопровождаются малыми сроками пребывания в стационаре и коротким реабилитационным периодом. При кистозных образованиях, диаметром до 5 см, достаточно применение чрескожных пункций. При наличии кист больших размеров (d>5см), рекомендовано чрескожное дренирование с обязательной последующей цистографией для определения возможного сообщения полости кисты с панкреатическим протоком. Наличие связи с главным панкреатическим протоком являлось показанием к трансгастральному дренированию, заключающегося во введении дренажа в кисту через желудок под ультразвуковым и эндоскопическим контролем с последующим формированием широкого цистогастроанастомоза.

При применении малоинвазивных методик в лечении кистозных образований поджелудочной железы в большинстве случаев можно добиться отличных и хороших результатов. Исследование показателей КЖ выявило, что больные быстро возвращаются к привычной социальной и интеллектуальной деятельности, соответственно уровень итогового показателя КЖ является высоким.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И., Цхай В.Ф., Хабас Г.И. Лечение кист и свищей поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2000. - т. 5. - N1. - С. 70-76.
2. Ammori B.J. Pancreatic surgery in the laparoscopic era // *JOP*. – 2003. – N 4(6). – P. 187-92.
3. Ammori B.J., Bhattacharya D., Senapati P.S. Laparoscopic endogastric pseudocyst gastrostomy: a report of three cases // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2002. – N 12(6). – P. 437-40.
4. Breckon V., Thomson S.R., Hadley G.P. Internal drainage of pancreatic pseudocysts in children using an endoscopically-placed stent // *Pediatr. Surg. Int.* – 2001. – N 17(8). – P. 621-3.

5. Cuschieri A. Minimally invasive surgery: hepatobiliary-pancreatic and foregut // *Endoscopy*. – 2000. – N 32(4). – P. 331-44. Review.
6. Espana-Gomez M.N., Pantoja J.P., Herrera M.F. Laparoscopic surgery of pancreas // *Rev Gastroenterol Mex.* – 2004. – N 69. - Suppl 1. – P. 84-90. Spanish.
7. Grzebieniak Z., Woyton M., Kielan W. Surgical and endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts // *Przegl Lek.* – 2000. - N57. - Suppl 5. – P. 50-2.
8. Howard T.J., Moore S.A., Saxena R., Matthews D.E., Schmidt C.M., Wiebke E.A. Pancreatic duct strictures are a common cause of recurrent pancreatitis after successful management of pancreatic necrosis // *Surgery*. – 2004. – N 136(4). – P. 909-16.
9. Madura J.A., Yum M.N., Lehman G.A., Sherman S., Schmidt C.M. Mucin secreting cystic lesions of the pancreas: treatment by enucleation // *Am. Surg.* – 2004. - N 70(2). – P. 106-12.
10. Mehta R., Suvarna D., Sadasivan S., John A., Raj V., Nair P., Balakrishnan V. Natural course of asymptomatic pancreatic pseudocyst: a prospective study // *Indian J. Gastroenterol.* – 2004. – N 23(4). – P. 140-2.
11. McKay D., Marron C., Mathew S., Diamond T. Management of cystic tumours of the pancreas // *ANZ J Surg.* – 2004. – N 74(8). – P. 627-30.
12. Soliani P., Dell'Abate P., Del Rio P., Franzini C., Piccolo D., Sianesi M. Therapy of post-necrotic pancreatic pseudocysts: invasive treatments and their results // *Chir Ital.* – 2002. - N 54(4). - P. 477-86. Italian.
13. Soliani P., Franzini C., Ziegler S., Del Rio P., Dell'Abate P., Piccolo D., Japichino G.G., Cavestro G.M., Di Mario F., Sianesi M. Pancreatic pseudocysts following acute pancreatitis: risk factors influencing therapeutic outcomes // *JOP*. – 2004. - v. 10. - N 5(5). – P. 338-47.
14. Sriram P.V., Kaffes A.J., Rao G.V., Reddy D.N. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts complicated by portal hypertension or by intervening vessels // *Endoscopy*. – 2005. - N 37(3). – P. 231-5.
15. Usatoff V., Brancatisano R., Williamson R.C. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2000. - N 87(11). - P. 1494-9.

## SUMMARY

### MINIMALLY INVASIVE SURGERY IN TREATMENT OF PANCREAS PSEUDOCYSTS

**Kaladze Kh.**

*Thoracoabdominal Clinic, Tbilisi State Medical Academy; AMF Clinical Hospital N5, Krasnogorsk*

Results of treatment of 68 patients with cystic formations of a pancreas are presented. Minimally invasive methods – US-guided transcutaneous puncture (d<5sm; I group) and drainage (d>5sm; II group) and use of Ivshin's tools has allowed to achieve positive results. For small intrapancreatic pseudocysts (d<5cm), it was applied transcutaneous puncture with replacement of contents by protease inhibitors. The obtained material was subjected to cytological, biochemical and bacteriological examination. High level of diastase indirectly indicated to the presence of connection with the main pancreatic duct. For cysts of large sizes (d>5cm), transcutaneous drainage with subsequent cystography for definition of the possible connection of a cyst cavity with a pancreatic duct was carried out. When the communication with the main pancreatic duct was absent, drainage of the cavity was carried out. Presence of connection of formations

with the main pancreatic duct was the indication of US and endoscope-guided introduction drainage in the cystic formation through a stomach – transgastric drainage. The mean follow-up period ranged from 6 months till 2,5 years. Excellent results were obtained in 69,2% cases and good – in 30,8% in the I group of patients. In the II group there were received excellent results in 51,7% cases, good results – in 41,4% and satisfactory – in 6,9.

The level of quality of life approached to maximal index in both groups. Patients promptly came back to habitual social and intellectual activity.

**Key words:** pseudocysts of pancreas, minimally invasive methods, US-guided aspiration procedures, transgastric drainage, quality of life.

## РЕЗЮМЕ

### МАЛОИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Каладзе Х.З.

*Грузинская государственная медицинская академия, торакоабдоминальная клиника;  
Клинический госпиталь ВВС №5, Красногорск*

В статье представлены результаты лечения 68 больных с кистозными образованиями поджелудочной железы. Применение малоинвазивных методик – чрескожных пункций ( $d \leq 5$ ; I группа) и дренирования ( $d > 5$ ; II группа) псевдокист под контролем УЗИ и использование инструментов Ившина позволило добиться положительных результатов. Наличие связи с главным панкреатическим протоком являлось показанием к трансагастральному дренированию, заключающегося во введении дренажа в кисту через желудок под ультразвуковым и эндоскопическим контролем с последующим формированием широкого цистогастроанастомоза.

Отдаленные результаты прослежены в сроки от 6 месяцев до 2,5 лет. В первой группе больных ( $n=39$ ) отличный результат получен в 69,2% и хороший - в 30,8% случаях. Во второй группе ( $n=29$ ) – отличный результат получен в 51,7% случае, хороший - в 41,4%, удовлетворительный – в 6,9%. При изучении качества жизни суммарное количество баллов в каждой из групп приближалось к максимальному показателю.

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

*Научная публикация*

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНТЕЙНЕРНОГО МЕТОДА ПРИ АУТОМЕГАТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ВОЛОС

Цилосани А.З., Тамазашвили Т.Ш.

*Клиника трансплантации волос “Тализи”*

Пересадка собственных волос на сегодняшний день является единственным эффективным методом коррекции облысения мужского типа [2,8,9]. При проведении операций по пересадке волос наиболее важно достижение максимальной выживаемости фолликулярных объединений, так как результаты трансплантаций зависят не от арифметического количества пересаженных фолликулов, а от числа выживших из них. По мнению многих авторов, главное условие хорошей выживаемости – это обеспечение непрерывной влажности фолликулярных объединений в многоэтапном

и продолжительном процессе трансплантации, в течение которого графты находятся вне организма [3,5,7,9]. Как во время препарирования, так и в ожидании имплантации графты постоянно хранятся в холодных растворах. Единственным технологическим звеном трансплантационного процесса, в течение которого графты находятся вне сохраняющих растворов, является непосредственно процесс имплантации, когда графты расположены на перчатках хирургов и подвергаются согревающему влиянию человеческих рук, с одной стороны, и осветительных приборов, с другой.

Хотя продолжительность этого периода невелика (несколько минут), учитывая малую массу (<6,0мг) и большую поверхность графтов, за этот короткий срок они теряют около половины всей содержащейся в них жидкости [11]. Исследования Л. Моцкобили и соавт. [1] показали, что всего за пятиминутный период при температуре 33°C, т.е. в условиях, в которых графты находятся на перчатке хирургов, ожидая им-плантации, в имплантатах развивались резкие дегидратационные процессы: наибольшее количество воды теряет дерма (28% от ее объема), затем внутреннее корневое влагалище (19%), далее эпидермис (16%) и, наконец, наружное корневое влагалище (14%). Высушенные графты особенно чувствительны к механической травме, которая в той или иной степени возникает во время им-плантации [5,6]. С целью минимизации дегидратационных процессов в графтах во время имплантации некоторые авторы рекомендуют максимально уменьшить их порции, помещаемые на руке (по крайней мере, до 5-6 графтов), хотя это может увеличить трудоемкость и продолжительность операции [1,7,9].

Для того чтобы исключить согревание и дегидратацию графтов во время имплантации, а также уменьшить вероятность механического повреждения и сократить продолжительность операции, нами предложено простое приспособление, названное контейнерным методом.

Целью данного исследования явилось описание контейнерного метода и оценка его эффективности при масштабных пересадках волос.

**Материал и методы.** Контейнерный метод использовался в 306 операциях по пересадке волос. Из них в 305 случаях трансплантация волос проводилась с целью коррекции высоких степеней облысения мужского типа (V-VII классы по Норвуду). Масштаб операции варьировал в пределах 1200-4516 графтов. Донорский материал добывался однолезвенным скальпелем с затылочной области в виде кожных лоскутов эллиптической формы. Раны закрывались однорядным непрерывным швом из синтетического рассасывающего материала 4-0 Мопосуyl. Из донорских лоскутов с помощью стереомикроскопов препарировались графты - фолликулярные объединения. Как только очередной графт был препарирован, его клали не просто в сосуд с физиологическим раствором, а на т.н. контейнер, представляющий собой двухслойную марлевую салфетку размером 3-3,5 см на 4-5 см, хорошо смоченную холодным (4°C) физиологическим раствором и расположенную на дне чашечки Петри. Когда контейнер заполнялся графтами (рис. 1) – в среднем на каждом контейнере помещается 60-80 графтов – чашечку Петри с контейнером ставили в холодильник, где и хранили при температуре 4°C до начала имплантации. В

одной чашечке можно свободно разместить 2-3 контейнера. При необходимости в чашечку Петри добавляли холодный физиологический раствор или раствор Рингера, чтобы, учитывая испарение, контейнеры оставались хорошо смоченными. Когда все микро-отверстия были созданы и начинался процесс имплантации, графты переносились на перчатку не поштучно, а аккуратно брали контейнер целиком, со всеми находящимися в нем графтами и помещали на перчатке левой руки хирурга, как показано на рис. 2. Затем, чтобы им-плантировать графт, хирург захватывал пинцетом жировое основание и забирал графт с контейнера, где он остается влажным и сравнительно охлажденным вплоть до момента имплантации. Под воздействием сил поверхностного натяжения, влажная салфетка (контейнер) довольно плотно прилипает к перчатке.



Рис. 1. Контейнер с графтами



Рис. 2. Контейнер с графтами помещен на перчатке левой руки. Ассистент пинцетом в правой руке забирает графт с контейнера для имплантации

Особое внимание обращалось на технические проблемы при работе с контейнерами, в частности, как персонал, привыкший традиционно располагать графты непосредственно на перчатке левой руки, адаптировался с описанным нововведением, не было ли случаев, когда персонал ронял контейнеры. Определялась скорость имплантации графтов (количество имплантированных графтов в минуту).

Для оценки продолжительности процесса имплантации с использованием контейнерного метода и его эффективности, в сравнении с традиционным методом, был отобран доброволец мужского пола, в возрасте 26 лет с андрогенной алопецией II класса по Норвуду. Пациент имел высокую в области затылочного бугорка донорскую густоту  $\approx 3$  волоса/мм<sup>2</sup>, приблизительно 1,1 фолликулярных объединений/мм<sup>2</sup>, определяемую трихоскопом. Однолезвенным скальпелем был вырезан лоскут эллиптической формы длиной 7 см и максимальной шириной 1,6 см. Рана была закрыта однорядным непрерывным швом из синтетического рассасывающего материала 4-0 Мопосул. Из донорского лоскута с помощью стереомикроскопов было препарировано 790 фолликулярных объединений, содержащих один, два, три и четыре волосных фолликула со средним показателем волосы/графты – 2,41.

Во время препарирования каждый ассистент поочередно клал только что полученный графт в чашечку Петри с физиологическим раствором и на контейнер, смоченный этим раствором. В итоге мы получили 395 графтов, помещенных на контейнерах, и столько же графтов, находящихся просто в сосуде с физиологическим раствором. Все графты хранились в холодильнике при 4°C.

При помощи микроперфораторов 15<sup>0</sup> Sharpoint в реципиентной зоне было создано 790 микроотверстий – 395 в левой половине и 395 в правой половине реципиентной области. Были выбраны два одинаково опытных хирурга и засечено время заполнения ими созданных микроотверстий. Расположенные в левой половине 395 микроотверстий хирург заполнял при помощи ювелирных пинцетов (Robbins Instruments), используя контейнерный метод: поочередно накладывая на перчатку левой руки контейнер с фолликулярными объединениями и забирая графты для имплантации с этих контейнеров (рис. 2). Хирург, заполняющий правую сторону, сначала брал по несколько графтов из чашечки Петри, помещал их на перчатку левой руки, а потом приступал к заполнению микроотверстий, забирая графты с поверхности перчатки (рис. 3). Было отмечено, сколько времени понадобится каждому ассистенту для заполнения всех микроотверстий.



Рис. 3. Графты, ожидающие имплантации находятся на перчатке

Результативность трансплантации оценивали через 8 месяцев, сравнивая рост волос в обеих половинах реципиентной зоны.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали наши наблюдения, скорость имплантации графтов в каждом конкретном случае (305 случаев) была различна, зависела как от мастерства хирургов, так и от состояния реципиентной зоны (интенсивность кровотока, плотность размещения микроотверстий и т.д.) и варьировала в пределах от 8,6 до 11 графтов/мин, что значительно превосходило среднестатистическую скорость имплантации у опытных хирургов в США и Канаде – 6,6 графтов/мин [7,9].

В описанном нами случае с добровольцем с алопецией II класса ассистенту, использовавшему контейнерный метод для имплантации 395 графтов в левой части реципиентной зоны понадобилось 42 минуты, в то время как заполнение 395 микроотверстий в правой стороне другой ассистент завершил за 1 час и 11 минут. Таким образом, ассистенту, использующему контейнерный метод, для завершения всего процесса имплантации понадобилось на 41% меньше времени при средней скорости имплантации в 9,5 графтов/мин., в то время как скорость имплантации у другого (контрольного) ассистента не превышала 5,6 графтов/мин. Сокращение времени трансплантации, само по себе не может не сказаться благоприятно на живучести графтов и, хотя холодные физиологические растворы значительно повышают выживаемость тканей вне организма, чем быстрее будут они имплантированы, тем выше шанс их максимального роста. Осмотр пациента спустя 8 месяцев после операции выявил лучший рост волос в левой части реципиентной зоны, где использовался контейнерный метод (рис. 4-6).





Рис. 4. Реципиентная область после имплантации по 395 графтов обими методами



Рис. 5. Левая часть реципиентной области спустя 8 месяцев (использовался контейнерный метод)

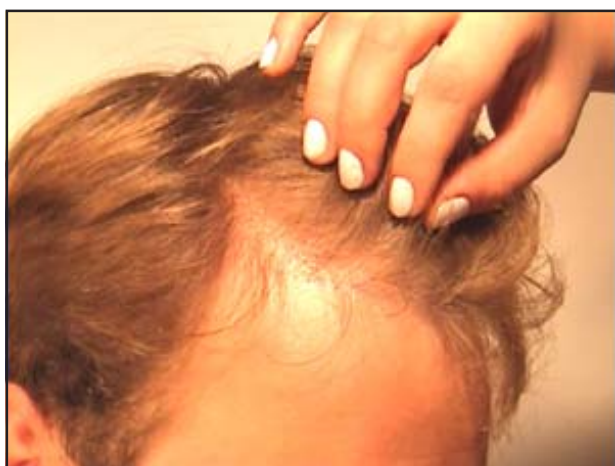


Рис. 6. Правая часть реципиентной области спустя 8 месяцев

Как показали результаты наблюдений, контейнерный метод значительно сокращает время самой трудоемкой части трансплантационного процесса – импланта-

ции графтов, так как ассистент не тратит время на перенос графтов из сосуда с физиологическим раствором на перчатку левой руки, не прерывая постоянно работу из-за этого – ему подносят чашечку Петри с контейнером и, после укладки его на перчатке, ассистент не отвлекается от непосредственной имплантации, пока не израсходуются все 60-80 графтов, помещенных на контейнере.

Следует заострить внимание еще на одном обстоятельстве. Как отмечалось выше, графты являются очень нежными структурами и с целью обеспечения их выживаемости, следует избегать лишнего, даже очень осторожного прикосновения к ним инструментами для уменьшения риска ятрогенной травмы [4,5,10]. Контейнерный метод позволяет минимизировать частоту прикосновений пинцетом. После того как графт только что получен препарированием донорского лоскута, ассистент касается его пинцетом минимум 3 раза: для помещения его в сосуд с физиологическим раствором, переноса его на перчатку и имплантации. В случае использования контейнерного метода выпадает звено поштучного переноса графтов из сосуда с физиологическим раствором на перчатку и ассистенты касаются их только дважды: во время заполнения контейнеров и непосредственно в процессе имплантации.

На протяжении всех 306-и операций у персонала не возникали технические проблемы с контейнерами и не было ни одного случая, когда хирург (ассистент) ронял контейнер, несмотря на то, что левая рука активно участвовала в процессе имплантации.

Предложенный нами контейнерный метод позволяет уменьшить ятрогенную травму и согревание графтов во время имплантации, полностью исключая их дегидратацию, которая, как показали наши исследования, даже при очень коротком промежутке времени, принимает угрожающие масштабы. Контейнерный метод значительно сокращает продолжительность операции. Контейнеры являются простейшим приспособлением и для работы с ними не требуется особого обучения персонала, что позволяет рекомендовать этот метод для широкого использования в трансплантации волос.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Моцкобили Л.А., Цтлосани А.З., Махарашвили А.А., Тамашвили Т.Ш. Морфологические изменения графтов в процессе имплантации // Georgian Medical News. – 2004. – N2. – С. 57-60.
2. Bernstein R.M., Rassman W.R. The logic of follicular unit transplantation // Dermatologic Clinic. – 1999. – N 17(2). – P. 1-35.
3. Blugerman L., Schavclzon D. Submerged graft dissection // Hair Transplantation Forum International. – 1999. – N 9(3). – P. 78.
4. Cooley J.E. Follicle trauma in hair transplantation. - Presented at International Society of Hair Restoration Surgery. 5<sup>th</sup> Annual Meeting. - Barcelona, Spain. - Oct. 15-19, 1997.
5. Gandleman M. Light and Electron Microscopic Analyses of

- Controlled Crashing Injury of micrografts. - Presented at 6<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the International Society of Hair Restoration Surgery. - Barcelona, 1997.
6. Limmer B.L. Micrografts survival. // In: Stough D.B. ed. Hair Replacement: Surgical and Medical. - St. Louis: Mosby Press. - 1996. - P. 147-9.
7. Rassman W.R., Bernstein R.M. Rapid fire Hair implanter carousel // Dermatologic Surgery. - 1998. - N24. - P. 623-627.
8. Rassman W.R. The Future for hair transplantation // Hair Transplant Forum International. - 2003. - vol. 13. - N5. - P. 51-55.
9. Seager D.J. The Three Important ways to achieve density. - Presented at 11<sup>th</sup> annual Scientific Meeting. - Of the International Society of Hair Restoration Surgery New-York: 2003.
10. Seager D.J. Micrograft size and subsequent survival // Dermatologic surgery. - 1997. - N23. - P-771-84.
11. Tsilosani A.Z., Motskobili L.A., Tamazashvili T.Sh. Grafts dehydration and warming during implantation // Georgian Medical News. - 2003. - N 11(104). - P. 7-11.

## SUMMARY

### CONTAINER METHOD IN HAIR TRANSPLANT MEGASESSIONS

**Tsilosani A., Tamazashvili T.**

*Hair Transplantation Clinic "Talizi", Tbilisi, Georgia*

Presently, it is imperative to obtain a maximum survival rate of follicular units during large-scale transplantation, as the result of hair transplantation depends not only on the quantity of implanted grafts but on the number of survival rate of follicular units in-vitro in continuous moisture during the extended process of hair transplantation. To provide this, prepared grafts are kept in a cold saline solution. The only technological stage of hair transplantation during which grafts exist without a preserving solution is the immediate process of implantation. At this time, grafts placed on the surgeon's gloves are subjected to the harmful drying influences.

For exclusion of grafts dehydration during implantation, minimization crashing injury and shortening of the operation time we have recommended simple adaptation of a so-called Container Method. The goal of this work was the introduction of Container Method and estimation of it's effectiveness in large hair transplantation sessions. Container Method allows reducing grafts dehydration, iatrogenic injury and warming during implantation. According to clinical observations using above mentioned method gives reduction of operation time by 41%. That fact that containers are very simple adaptations and don't require staff's special training gives a good opportunity to use them widely in the future in hair transplant megasessions.

**Key words:** hair transplantation, container, graft, follicular unit, survival, dehydration.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНТЕЙНЕРНОГО МЕТОДА ПРИ АУТОМЕГАТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ВОЛОС

**Цилосани А.З., Тамазашвили Т.Ш.**

*Клиника трансплантации волос "Тализи"*

Пересадка собственных волос на сегодняшний день является единственным эффективным методом коррекции облысения мужского типа. При проведении операций по пересадке волос наиболее важно достижение максимальной выживаемости фолликулярных объединений, так как результаты трансплантаций зависят не от арифметического количества пересаженных фолликулов, а от числа выживших из них. По мнению многих авторов, главное условие хорошей выживаемости – это обеспечение непрерывной влажности фолликулярных объединений в многоэтапном и продолжительном процессе трансплантации, в течение которого графты находятся вне организма. Единственным технологическим звеном трансплантационного процесса, в течение которого графты находятся вне сохраняющих растворов, является непосредственно процесс имплантации, когда графты расположены на перчатках хирургов и подвергаются согревающему влиянию человеческих рук, с одной стороны, и осветительных приборов, с другой. Для того, чтобы исключить согревание и дегидратацию графтов во время имплантации, а также уменьшить вероятность механического повреждения и сократить продолжительность операции, нами предложено простое приспособление, названное контейнерным методом. Целью данного исследования явилось описание контейнерного метода и оценка его эффективности при масштабных пересадках волос.

Контейнерный метод позволяет уменьшить ятрогенную травму и согревание графтов во время имплантации и полностью исключить их дегидратацию, которая даже при очень коротком промежутке времени принимает угрожающие масштабы. Клиническими исследованиями было показано, что использование контейнеров сокращает продолжительность операции на 41%. Контейнер является простейшим приспособлением, поэтому для работы с ним не требуется особого обучения персонала. Результаты исследования позволяют рекомендовать контейнерный метод для широкого использования контейнерного метода в трансплантации волос.

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

## РИСК РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Гогия Т.Е.

*НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад. К.В. Чачава*

Одной из основных причин осложненного течения беременности и родов, а также перинатальной заболеваемости и смертности является патология фетоплацентарного комплекса, которая сопровождается гипоксией и задержкой внутриутробного развития плода. Частота задержки внутриутробного роста плода колеблется в пределах от 2 до 17%, а при осложненной беременности и сопутствующей экстрагенитальной патологии возрастает до 56-62% [2,4-6,8].

Плацентарная недостаточность развивается при различных осложнениях беременности и плода, поэтому механизм ее возникновения может быть различным. Ведущую роль в развитии плацентарной недостаточности, особенно тяжелых ее форм, занимают гестозы [3,9,10], частота которых не имеет тенденции к снижению.

Горячев В.В. [1] отмечает, что основной причиной синдрома задержки роста плода (СЗРП) являются тяжелые формы гестоза доля которых в общей структуре причин составляет 37,9%. По данным других авторов [7] частота СЗРП при гестозе составляет 20%.

Целью исследования явилось определение риска развития синдрома задержки роста плода при преэклампсии беременных.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование типа "случай-контроль". Нами выделены 2 группы: основная группа - 56 беременных с преэклампсией, родивших новорожденных с СЗРП и 51 беременная с преэклампсией, родившие детей с нормальным весом. Нами изучались течение беременности и родов, перинатальный исход и состояние новорожденного. С целью определения факторов риска на основании исследования типа "случай-контроль" определялись следующие показатели: отношение шансов (OR), с применением таблицы сопряженности возможных исходов исследования по изучению связи болезни и факторов риска по формуле  $OR = AD/BC$ , где А - число рожениц с преэклампсией, родивших новорожденных с СЗРП; С - число рожениц без преэклампсии, родивших новорожденных с СЗРП; В - число рожениц с преэклампсией, родивших новорожденных с нормальными весоростовыми показателями; D - число рожениц без преэклампсии, родивших новорожденных с нормальными весоростовыми показателями и атрибутивный или объяснимый риск (AR) по формуле  $AR = (A/A+B) - (C/C+D)$ , где (A/A+B) - абсолютный риск в основной группе, (C/C+D) - абсолютный риск в контрольной группе.

Изучение состояния фетоплацентарного комплекса включало ультразвуковое исследование плода и кардиотокографию. Ультразвуковое исследование проводилось при помощи аппарата Мэдисон С-6000 с цветным доплеровским картированием. При эхографическом исследовании определяли основные фетометрические параметры, локализацию, толщину и структуру плаценты, количество и характер околоплодных вод. С целью оценки маточно-плацентарного кровообращения производили доплерографическое исследование кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины плода с расчетом систолического и диастолического кровотока, индекса резистентности (RI) и пульсового индекса (PI). Кардиотокографию осуществляли путем наружной кардиотокографии с функциональной нагрузкой.

Все новорожденные обследованы клинико-неврологически - проведена электроэнцефалография на 1-2-ой день после рождения и в день выписки.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрического метода Уилкоксона-Манна-Уитни на персональном компьютере IBM PC Pentium 3.

**Результаты и их обсуждение.** Из 208 рожениц, родивших новорожденных с СЗРП за период 2003-2004 гг., у 56 - 27% (основная группа) во время беременности отмечалась преэклампсия. Из 234 беременных, родивших детей с нормальными весоростовыми показателями, преэклампсия отмечалась в 51 случае - 21,7% (контрольная группа).

В основной группе первородящих было 53,6%, повторнородящих - 46,4%; жительниц города - 61%; села - 39%, в группе контроля - 53% и 47% соответственно. По социальному статусу: домохозяйка - 80%, (в группе контроля - 64%); служащих - 9% (в группе контроля - 24%), студенток - 11%, (в группе контроля - 13%). По возрасту женщины были распределены следующим образом: до 20 лет - 13% (в контроле - 10%), от 21 до 25 лет - 24% (в контроле - 29%), от 26 до 30 лет - 25% (29% - в контроле), от 31 до 35 лет - 24% (19% - в контроле), старше 36-и лет - 15% (13% - в контроле). Отягощенный акушерский анамнез отмечался у 24-х беременных основной группы, из них самопроизвольные аборты - у 3-х (13%); искусственные аборты - у 2-х (8%), перенесенное кесарево сечение - у 8-и (33%); другие осложнения отмеча-

лись у 11-и (46%). В контрольной группе самопроизвольный аборт отмечался у одной (6%), искусственный аборт - у одной (6%), перенесенное кесарево сечение - у 2-х (12%); другие осложнения - у 13-и (76%).

Роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод у 12-и рожениц, с последующим родовозбуждением - у 3-х, стимуляцией родовой деятельности - у 3-х; в одном случае отмечалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 3-х случаях было ягодичное предлежание плода.

В 19-и случаях из 56 рожениц основной группы произведена операция кесарева сечения (34%); ручное обследование полости матки произведено в 9-и (16%) случаях, перинотомия и эпизотомия в 12-и (21,4%) случаях.

При ультразвуковом обследовании выявлено отставание фетометрических параметров во всех случаях основной группы, структурные изменения в плаценте в виде раннего старения и кальциноза - в 38 (67,8%) случаях, маловодия - в 24 (42,8%) случаях. Нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод были выявлены в 82,3% случаев и проявились в повышении показателей сосудистой резистентности в различных звеньях кровообращения, снижении диастолического компонента кровотока, отклонении от нормы индекса резистентности и пульсового индекса в 1,5-2 раза.

При кардиотокографическом исследовании в основной группе неудовлетворительное функциональное состояние плода отмечалось в 85,7% случаев (62% - в контроле). Средний показатель частоты сердцебиения  $116 \pm 5,8$  уд/мин ( $160,5 \pm 7,7$  уд/мин - в контроле), базальный ритм составил  $118,7 \pm 2,3$  ( $159,7 \pm 3,2$  - в контроле), внутриминутное колебание  $3,2 \pm 1,1$  ( $4,2 \pm 1,2$  - в контроле). В ответ на функциональную нагрузку в обеих группах отмечались реакция замедления и нулевой тип реакции.

Средний срок родоразрешения в основной группе наблюдался при гестации 35,9 недель (в контроле - 38,5,  $p < 0,01$ ); средний вес плода 2016 гр. (в контроле - 3107 гр.,  $p < 0,05$ ) длина - 44,5 см (в контроле - 48,8 см,  $p < 0,01$ )

В раннем неонатальном периоде у 66% новорожденных с СЗРП развилась гипоксически-ишемическая энцефалопатия; в контроле она наблюдалась только у 4% новорожденных. Синдром нервно-рефлекторного возбуждения отмечался у 55% новорожденных и 4% - в контроле; синдром угнетения нервной системы наблюдался в 11% случаев, респираторный дистресс-синдром отмечался в 36% случаев, пневмония и ателектаз легких - в 14% случаев, внутриутробное инфицирование - в 4%, асфиксия - в 2% случаев, в контрольной группе указанные пять симптомов не наблюдались.

Электроэнцефалографическое исследование новорожденных выявило патологические паттерны ЭЭГ в 70% случаев в основной и в 20% случаев в группе контроля. В обеих группах отмечались ЭЭГ-паттерны, указывающие на функциональную незрелость ЦНС ребенка, в 30% и 2% случаев соответственно. В основной группе ЭЭГ данные, соответствующие возрастной норме, нами не обнаружены.

При повторном ЭЭГ исследовании к концу периода ранней адаптации в 72% случаев отмечалось незначительное улучшение ЭЭГ данных, что проявилось в уменьшении патологических паттернов. Что касается ЭЭГ признаков функциональной незрелости мозга, они фактически не менялись.

Изучение связи преэклампсии и развития при ней СЗРП с применением таблицы сопряженности выявило, что отношение шансов развития СЗРП при преэклампсии равно 1,20. Атрибутивный (объяснимый) риск СЗРП при эклампсии по нашим данным равен 0,09.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ позволил установить, что СЗРП является одним из основных проявлений преэклампсии беременных, встречается в 27% случаев, отношение шансов его развития равно 1,20; СЗРП возникает на фоне фетоплацентарной недостаточности (патологические показатели плодово-плацентарного кровотока в 82,3%, отклонение от нормы индекса резистентности и пульсового индекса в 1,5-2 раза) и сопровождается неудовлетворительным функциональным состоянием плода (85,7%), что, в конечном итоге, приводит к высокой частоте заболеваемости в раннем неонатальном периоде (в 66% случаев гипоксически-ишемическая энцефалопатия, 36% - респираторный дистресс-синдром, 14% - пневмония и ателектаз) в 85,7% и электроэнцефалографическим признакам функциональной незрелости плода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горячев В.В. Хроническая плацентарная недостаточность и гипотрофия плода. - Саратов: Изд-во Саратовского университета. - 1990. - 201 с.
2. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода - М.: РАВУЗДПП. -1998. - С. 227.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. - М.: Знание. - 2000. - С. 126.
4. Титченко И.С., Краснопольский В.А., Туманов и др. Роль трехмерного доплеровского исследования внутриплацентарного кровотока в оценке эффективной инфузионной терапии плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. - 2003. - N5. - С. 16-20.
5. Филлипов О.С., Казанцева А.А. Факторы риска развития плацентарной недостаточности в условиях промышленного города Восточной Сибири // Росс. Вестник акуш.-гинеколог. - 2004. - N2. - С. 48-51.
6. Moodley S.J. Intrauterin Growth Restriction (IUGR). // In:

- Essentials of Maternal Fetal Medicine. Ed. Ashemead G.G., Reed G.B. - NY: International Thomson Publ. - 1997. - P. 81-93.
7. Novak Antolic Z., Blejek A. Hypertensive disorders in pregnancy – computer database information about 25 000 deliveries in Slovenia // Abstracts of European association of gynecologists and obstetricians. 6th meeting, Moscow. - 1991. - P. 88-89.
8. Shibata E., Rajakumar A., Powers R. W. et al, Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1 (sFLT-1) is Increased in Preeclampsia but not in Normotensive Pregnancies with Small For Gestational Age Neonates: Relationship to Circulating Placental Growth Factor (PlGF) // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - N10
9. Shear R.M., Rinfret D., Leduk L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction // Am. J. Obstet Gynecol. - 2005. - N 192(4). - P. 1119-25.
10. Wen W.S., Goldenberg R.I., Cutter G.R. Hoffman H.J., Cliver S.P. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in indigent population // AM.J. Obstet. Gynecol. - 1990. - N162. - P. 213-218.

## SUMMARY

### RISK OF IUGR SYNDROME DEVELOPMENT DURING PREECLAMPSIA OF THE PREGNANT

Gogia T.

*Acad. Chachava Research Institute of Perinatal Medicine, Obstetrics and Gynecology, Tbilisi, Georgia*

We have conducted a case-control retrospective study to determine the risk of Intra Uterine Growth Retardation (IUGR) in pregnant women with preeclampsia. We have found that IUGR is one of the most prominent features of preeclampsia and occurs in 27% of cases (Odds Ratio 1,20). IUGR occurs during fetal-placental insufficiency (ultrasound structural changes of placenta such as aging and calcifications take place in 67,8% of cases, oligohydramnia in 42,8% of cases, changes of hemodynamics in maternal – fetal placental unit – in 82,3% of cases; deviation from the norm of resistance index and pulse index was 1,5 – 2 times higher). IUGR was accompanied with the poor functional state of the fetus (85,7% according to the cardiotocographic monitoring);

morphological investigation of placenta showed dystrophic and destructive changes, which finally leads to the high rate of morbidity during neonatal period (hypoxic-ischemic encephalopathy – 66%, respiratory distress syndrome – 36%, pneumonia and atelectasis – 14%) and fetal functional immaturity confirmed by EEG.

**Key words:** intrauterine growth retardation, preeclampsia, neonatal morbidity.

## РЕЗЮМЕ

### РИСК РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Гогия Т.Е.

*НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад. К.В. Чачава*

Проведено исследование типа – "случай-контроль" с целью определения риска синдрома задержки развития плода (СЗРП) при преэклампсии беременных. Установлено, что СЗРП является одним из основных проявлений преэклампсии и встречается в 27% случаев, из отношения шансов (OR) его развития равно 1,20. СЗРП возникает на фоне фетоплацентарной недостаточности (при ультразвуковом исследовании, структурные изменения в плаценте в виде старения и кальциноза – 67,8%, маловодие – 42,8%, нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод в 82,3%, отклонение от нормы индекса резистентности и пульсового индекса в 1,5-2 раза). По данным кардиотокографии СЗРП сопровождается неудовлетворительным функциональным состоянием плода в 85,7%, что, в конечном итоге, приводит к высокой частоте заболеваемости в раннем неонатальном периоде (66% - гипоксически-ишемическая энцефалопатия, 36% - респираторный дистресс-синдром, 14% - пневмония и ателектаз) и электроэнцефалографическим признакам функциональной незрелости плода.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. П.Я. Кинтрая*

*Научная публикация*

## THE EXPRESSION OF CADHERIN E AND CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS IN UTERINE ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA

Dvalishvili I<sup>1</sup>, Charkviani L<sup>1</sup>, Turashvili G<sup>2</sup>, Burkadze G.<sup>2</sup>

*National Cancer Center of Georgia<sup>1</sup>, Department of Pathological Anatomy,  
Tbilisi State Medical University<sup>2</sup>, Tbilisi, Georgia*

Cadherins are a superfamily of transmembrane receptors, which mediate calcium-dependent homophilic cell-cell ad-

hesions. There are at least 80 members of cadherin superfamily in mammals [7] It was recently shown that cad-

herins, especially E-cadherin, may play a role in carcinogenesis. The expression and/or function of E-cadherin was lost in relation to tumor progression [2,11]. Therefore, E-cadherin can be considered as an invasion suppressor gene [12]. Tumor progression is associated with functional inactivation of E-cadherin by different mechanisms such as somatic mutation, reduction of gene expression due to the repression of promoter methylation and/or transcription [1,10]. It has been suggested that the expression of E-cadherin is significantly lower in uterine endometrioid adenocarcinoma than in normal endometrium. Furthermore, the loss of E-cadherin expression is associated with local recurrence rate and lymph node positivity [4,5]. The expression of E-cadherin is positively correlated with myometrial invasion and negatively correlated with histological grade of tumor [6,9]. E-cadherin negative endometrial cancers tend to be poorly differentiated, with spread to uterine cervix, positive peritoneal cytology and adnexal involvement [3].

The loss of E-cadherin expression may have a prognostic significance in prediction of distant metastases but not local recurrence [8].

The aim of our study was to evaluate the association between the expression of E-cadherin and clinical prognostic data in uterine endometrioid adenocarcinoma of different histological grade.

**Materials and methods.** We have studied 104 postmenopausal women registered in National Cancer Center of Georgia from 2003 to 2005 with a histological diagnosis of uterine endometrioid adenocarcinoma. We evaluated the presence of obesity and vaginal bleeding. Surgical specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin solution and embedded in paraffin (Bio-Optica Milano). 4 um sections were stained by hematoxylin-eosin, von Gieson, and histological type of cancer, metastatic lesion of lymph nodes and depth of myometrial invasion were evaluated. Histological grade of cancer was assessed by FIGO grading system: FIGO 1: composed primarily of well formed glands; <5% non-squamous solid component; FIGO 2: 6-50% non-squamous solid component; FIGO 3: more than 50% non-squamous solid component; lacks well formed glands, which differentiates it from serous endometrial carcinoma. All samples were analyzed by immunohistochemistry for E-cadherin (Dakocytomation). We assessed the number of E-cadherin-positive and negative tumor cells and degree of positivity (low, moderate, high) in 10 fields of view based on counts of 500 cells (with low, moderate and "high expression of E-cadherin), X400: 1 X the percentage of cells with low expression + 2 X the percentage of cells with moderate expression + 3 X the percentage of cells with high expression. Evaluation criteria: 0-50 - negative, 51-

100 - low positivity, 101-200 - moderate positivity, 201-300 - high positivity. Statistical significance of differences was evaluated by t-test and correlation analysis.

**Results and their discussion.** Histological study by hematoxylin-eosin has showed grade 1 endometrioid adenocarcinoma in 35 cases (33,7%, group I), grade 2 adenocarcinoma in 44 cases (42,3%, group II), and grade 3 adenocarcinoma in 25 cases (24%, group III) (fig. 1).

In the group I, on the basis of the grade of positivity for E-cadherin, three subgroups were identified: subgroup 1 - negative (7 patients, 20%), subgroup 2 - low positivity (9 patients, 25,7%), subgroup 3 - moderate positivity (19 patients, 54,3%). E-cadherin positivity assessed in subgroup 1:  $1 \times 7 + 2 \times 8 + 3 \times 9 = 50$  (negative), subgroup 2:  $1 \times 18 + 2 \times 17 + 3 \times 13 = 91$  (low positivity); subgroup 3:  $1 \times 24 + 2 \times 38 + 3 \times 27 = 181$  (moderate positivity).

All patients of the group 1 were lymph node negative. The depth of myometrial invasion was less than 1/3 of myometrium. 18 patients were obese (51,4%), 8 patients had vaginal bleeding (22,9%), and 9 patients (25,7%) both obesity and vaginal bleeding (fig. 2).

In the group II, on the basis of the grade of positivity for E-cadherin, two subgroups were identified: subgroup 1 - negative (35 patients, 79,5%), subgroup 2 - low positivity (9 patients, 20,5%). E-cadherin positivity assessed in subgroup 1:  $1 \times 10 + 2 \times 11 + 3 \times 9 = 48$  (negative), subgroup 2:  $1 \times 16 + 2 \times 22 + 3 \times 13 = 99$  (low positivity).

8 patients (25,7%) of subgroup 1 of the group II were lymph node positive, and remaining 27 patients (74,3%) were lymph node negative. 3 patients (33,3%) of subgroup 2 were lymph node positive, and remaining 6 patients (66,7%) were lymph node negative.

In all patients of subgroup 1 of the group II the depth of myometrial invasion was less than 1/3 of myometrium, and obesity and vaginal bleeding were coexisted. In subgroup 2 the depth of myometrial invasion was less than 1/3 of myometrium. 9 patients (66,7%) of subgroup 2 were obese, and 3 patients (33,3%) suffered from vaginal bleeding (fig. 3,4).

In all patients of the group 3 tumor cells were negative for E-cadherin. 16 patients (64%) of the group 3 were lymph node positive, and remaining 9 patients (36%) were lymph node negative. The depth of myometrial invasion was 2/3 in 7 patients (28%), and more than 2/3 in 18 patients (72%). In 17 cases (68%) obesity and vaginal bleeding were coexisted, remaining 8 patients (32%) suffered from vaginal bleeding (fig. 5).

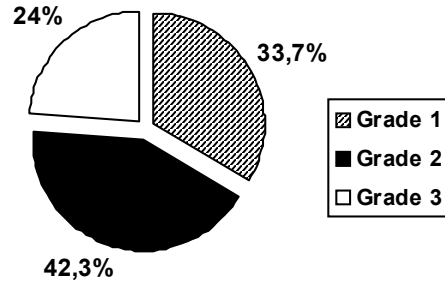


Fig. 1. The groups of patients according to the histological grade of endometrioid adenocarcinoma

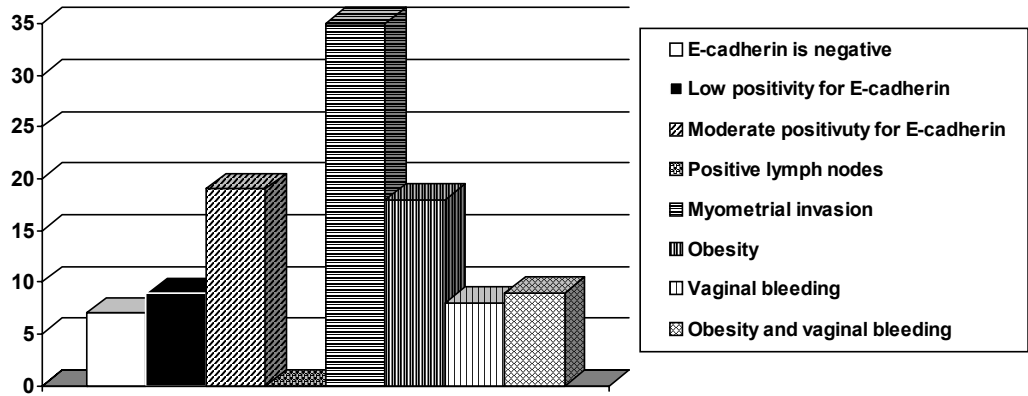


Fig. 2. The results of study of the group 1

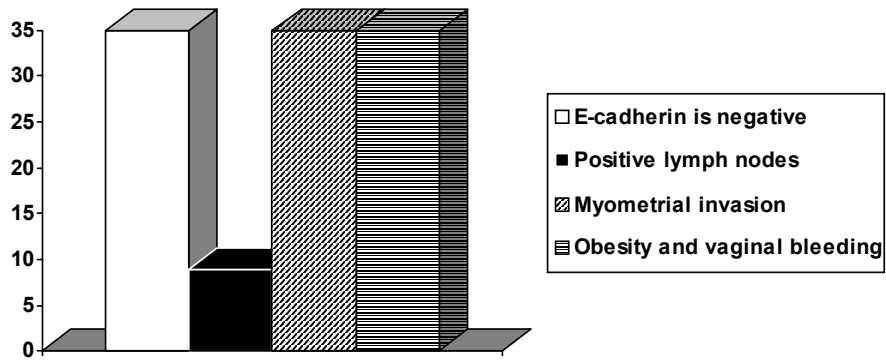


Fig. 3. The results of study of subgroup 1 of the group 2

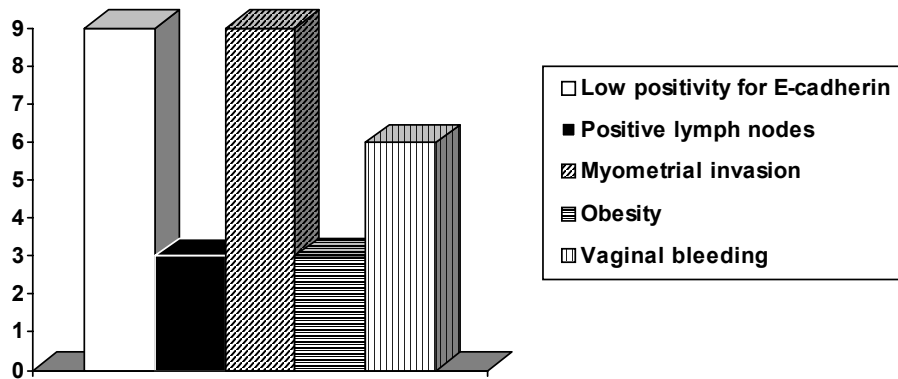


Fig. 4. The results of study of subgroup 2 of the group II

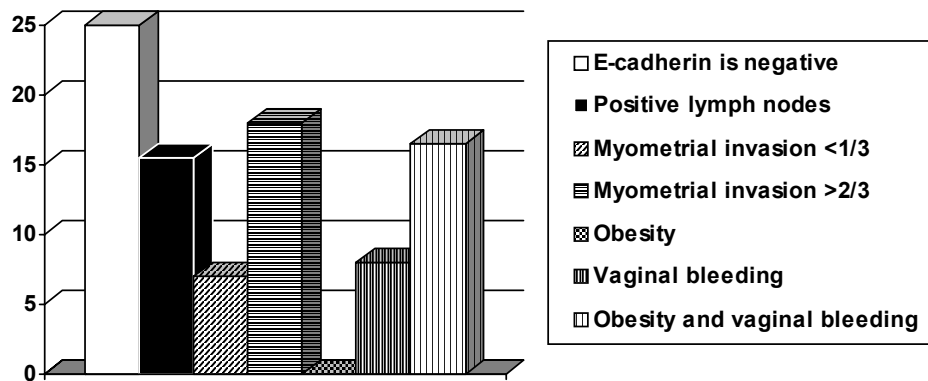


Fig. 5. The results of study of the group III

Our results suggest that the loss of E-cadherin expression is associated with the higher histological grade of uterine endometrioid adenocarcinoma, depth of myometrial invasion, lymph node positivity, coexistence of obesity and vaginal bleeding. It seems that local invasion and metastatic spread of tumor should be preceded by the loss of E-cadherin expression in tumor cells, which progressively occurs in carcinogenesis. Therefore, E-cadherin negativity can be used as a poor prognostic factor and more aggressive chemotherapy regimen should be used.

## REFERENCES

1. Berx G., Becker KF, Hofier H, Van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene // *Hum. Mutat.* – 1998. - N12. – P. 226-237.
2. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1994. - N1198. – P. 11-26.
3. Holcomb K., Delatorre R., Pedemonte B., McLeod C., Anderson L., Chambers J. E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – N 100(6). – P. 1290-5.
4. Kim S.H., Kim H.D., Song Y.S. et al. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinomas/Comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI // *J. Comput. Assist. Tomogf.* - 1995. – N 9(5). – P. 766-72.
5. Leblanc M., Poncelet C., Soriano D., Walker-Combrouze F., Madelenat P., Scoazec J.Y., Daraï E. Alteration of CD44 and cadherin expression: possible association with-aijgmented aggressiveness and invasiveness of endometrial carcinoma // *Virchows Arch.* – 2001. – N 438(1). – P.78-85.
6. Mell L.K., Meyer J.J., Tretiakova M., Khramtsov A., Gong C., Yamada S.D., Montag A.G., Mundt A.J. Prognostic significance of E-cadherin protein expression in pathological stage I-III endometrial cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2004. – vol. 15. – N 10(16). – P. 5546-53.
7. Nollet F., Kools P., Van Roy F. Phylogenetic analysis of the cadherin superfamily allows identification of six major sub-families besides several solitary members // *J. Mol Biol.* – 2000. - N299. – P. 551-572.
8. Pijnenborg J.M., Kisters N., van Engeland M., Dunselman G.A., de Haan J., de Goeij A.F., Groothuis PG. APC, beta-catenin, and E-cadherin and the development of recurrent endometrioid carcinoma // *Int J Gynecol Cancer.* – 2004. – N 4(5). – P. 947-56.
9. Shih H.C., Shiozawa T., Miyamoto T., Kashima H., Feng Y.Z., Kurai M., Konishi I. Immunohistochemical expression of E-cadherin and beta-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear beta-catenin expression // *Anticancer Res.* – 2004. – N 4(6). – P. 843-50.
10. Strathdee C.L. Epigenetic versus genetic alterations in the inactivation of E-cadherin // *Semin. Cancer Biol.* – 2002. – N 12. – P. 373-379.
11. Takeichi M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1993. - N5. – P. 806-811.
12. van Der Linden P.J. Cell adhesion, cell adhesion molecules and their functional role in the human endometrium // *Early Pregnancy.* – 1996. – N 2(1). - P. 5-14.

## SUMMARY

### THE EXPRESSION OF CADHERIN E AND CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS IN UTERINE ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA

Dvalishvili I<sup>1</sup>, Charkviani L<sup>1</sup>, Turashvili G<sup>2</sup>, Burkadze G.<sup>2</sup>

National Cancer Center of Georgia<sup>1</sup>, Department of Pathological Anatomy, Tbilisi State Medical University<sup>2</sup>, Tbilisi, Georgia

The aim of our study was to evaluate the association between the expression of E-cadherin and clinical prognostic factors in uterine endometrioid adenocarcinoma of different histological grade. We have studied 104 postmenopausal women with diagnosis of endometrioid adenocarcinoma. We evaluated the presence of obesity and vaginal bleeding. Surgical specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin solution and embedded in paraffin. 4 mm sections were stained by hematoxylin-eosin, von Gieson, and histological type of cancer, metastatic involvement of lymph nodes and depth of myometrial invasion were evaluated. Histological grade of cancer was assessed by FIGO grading system. All samples were analyzed by immunohistochemistry for E-cadherin (Dakocytomation). We assessed the number of E-cadherin-positive and negative tumor cells and degree of positivity (low, moderate, high). Histological study by hematoxylin-eosin has showed grade 1 endometrioid carcinoma in 35 cases (33,7%, group I), grade 2 adenocarcino-



ma in 44 cases (42,3%, group II), and grade 3 adenocarcinoma in 25 cases (24%, group III). Our results suggest that the loss of E-cadherin expression is associated with a higher histological grade of uterine endometrioid adenocarcinoma, depth of myometrial invasion, lymph node positivity, coexistence of obesity and vaginal bleeding. It seems that local invasion and metastatic spread of tumor should be preceded by the loss of E-cadherin expression in tumor cells, which progressively occurs in carcinogenesis. Therefore, E-cadherin negativity can be used as a poor prognostic factor and more aggressive chemotherapy regimen should be used.

**Key words:** uterine endometrioid adenocarcinoma, histological grade, E-cadherin, immunohistochemistry, prognosis.

#### РЕЗЮМЕ

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ЭКСПРЕССИЯ Е-КАТЕРИНА ПРИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ТЕЛА МАТКИ

Двалишвили И.Д.<sup>1</sup>, Чарквиани Л.И.<sup>1</sup>, Турашвили Г.А.<sup>2</sup>, Буркадзе Г. М.<sup>2</sup>.

*Национальный онкологический центр им. проф. Гвамичава<sup>1</sup>; Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии<sup>2</sup>*

Целью данного исследования явилась оценка ассоциации между экспрессией Е-катерина и клиническими прогно-

стическими факторами при разных степенях злокачественности эндометриодной аденокарциномы тела матки. Клинически оценивали сосуществование ожирения и кровотечения. Парафиновые отрезки окрашивали гематоксилин - эозином, по методу Ван Гизона пикрофуксином, затем оценивались гистологический тип опухоли, наличие метастаз в лимфатических узлах, инвазия в миометрии. Степень злокачественности оценивали по системе FIGO. Все образцы изучались иммуногистохимическим методом. Определяли среднее количество Е-катерин-позитивных и негативных опухолевых клеток и степень позитивности (слабая, средняя, сильная). Исследования выявили: I степень злокачественности в 35 случаях (33,7% - I группа), II степень - в 44 случаях (42,3% - II группа), III степень - в 25 случаях (24% - III группа).

Результаты наших исследований показали, что потеря или негативность экспрессии Е-катерина ассоциируются с высокой гистологической степенью эндометриодной аденокарциномы тела матки, инвазией в миометрии с метастазами в лимфатических узлах, клинически в сочетании с ожирением и кровотечением.

Установлено, что потеря или негативность экспрессии Е-катерина может быть использована как слабый прогностический фактор, на фоне которого следует назначать более агрессивную схему химиотерапии.

*Рецензент: д.м.н., проф. Ц.Н. Харашвили*

*Научная публикация*

## КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЮФАСТОНА И РЕАФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Коридзе Л.Т., Джангидзе М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1*

В связи с внедрением в гинекологическую практику лапароскопического метода диагностики отмечено возрастание частоты эндометриоза [1]. Современный подход к лечению эндометриоза заключается в сочетании хирургического метода, направленного на максимальное удаление эндометриодных очагов и гормонорегулирующей терапии с использованием средств, оказывающих прямое или опосредованное действие на метаболизм стероидов. Недостатками гормонотерапии эндометриоза при бесплодии являются аменорея или олигоменорея и ановуляция, что нежелательно в случаях, когда необходима индукция беременности [2,15]. С этих позиций обосновано применение дюфастона, который

обладает рядом преимуществ: не снижает эффективность гонадотропинов и не тормозит овуляцию, не оказывает неблагоприятного влияния на секреторно-трансформированный эндометрий, не препятствует оплодотворению и имплантации, не обладает андрогенными и минералокортикоидными эффектами и может использоваться для лечения самопроизвольного выкидыша [4]. Однако, несмотря на перечисленные преимущества, частота наступления беременности у женщин с бесплодием, больных эндометриозом, после проведения курса лечения не превышает 30-33%, что требует поиска решений, направленных на повышение эффективности лечения [3,5,7,9].

Одной из причин невысокой эффективности гормонотерапии эндометриоза является недостаточное влияние на патологические очаги из-за различий в экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов в очагах эндометриоза и в самом эндометрии, что обуславливает автономность циклических изменений в гетеротопиях. Имплантанты различаются по структуре, функции и наличию рецепторов стероидных гормонов яичника. Менее 50% гетеротопий реагируют на гормонотерапию также, как эндометрий [6,12,13]. В связи с этим достижение аменореи нельзя считать достоверным критерием положительного влияния на эндометриозные гетеротопии. Для повышения эффективности лечения гестогенами необходимо добиться увеличения числа рецепторов к прогестерону в имплантатах [10,11,14]. В связи с этим возникает необходимость использовать наряду с гормонотерапией препараты, оказывающие действие на регуляцию экспрессии рецепторов половых стероидов.

С этой точки зрения представляет интерес препарат реаферон - ЕС (человеческий рекомбинированный интерферон  $\beta_{2b}$ -белок), синтезированный бактериальным штаммом кишечной палочки, который не только стимулирует экспрессию рецепторов стероидных гормонов яичников, но и обладает антипролиферативной активностью, подавляет ангиогенез и является регулятором дифференцировки и фенотипической реверсии пролиферативных процессов.

Целью настоящего исследования явилась разработка эффективного метода лечения бесплодия, обусловленного эндометриозом, путем сочетанного использования дюфастона и реаферона.

**Материал и методы.** Наблюдалось 114 женщин, страдающих эндометриозом и бесплодием. Диагноз устанавливали во время лапароскопии. У всех женщин были исключены трубный и мужской факторы бесплодия, а также подтвержден нормальный овуляторный цикл. На первом этапе лечения всем женщинам

была произведена термокаутеризация очагов эндометриоза.

На втором этапе исследования все женщины были разделены на две клинические группы. В основной группе 34 больных, наряду с комплексной терапией, получали реаферон - ЕС на 5-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й и 14-й дни менструального цикла по 1000000 ЕД в виде внутримышечных инъекций, затем дюфастон по 20 мг внутрь, в циклическом режиме с 15-го по 25-й день менструального цикла.

Контролем служила группа из 80 женщин, которая была разделена на две подгруппы по 40 женщин в каждой. Женщины I подгруппы получали гормонотерапию дюфастоном по 20 мг с 15-го по 25-й день, женщины II подгруппы - по 20 мг с 15-го по 25-й день менструального цикла. Возраст пациенток в среднем составил  $28,1 \pm 0,5$  года. У всех обследованных имелся регулярный менструальный цикл. Длительность бесплодия варьировала в пределах от 2 до 12 лет (в среднем  $4,5 \pm 0,3$  года). Первичным бесплодием страдали 58,1% женщин основной и 53,3% женщин контрольной групп, вторичным - 41,9 и 46,7% соответственно.

Эффективность лечения оценивали по частоте наступления беременности. Мониторинг проводимой терапии осуществляли путем контроля за динамикой уровня онкоантигенов СА-125, РЭА и СА-19-9 в сыворотке крови [1,8]. Анализ уровня онкоантигенов осуществляли в лаборатории гормональных методов исследования НИИ репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания. Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с помощью критериев t Стюдента и  $\chi^2$ .

**Результаты и их обсуждение.** Мониторинг эффективности лечения на основании учета уровня онкоантигенов проводили до и после терапии. Достоверное снижение содержания онкоантигенов в основной группе свидетельствует о регрессии патологического процесса и достижении более выраженных положительных результатов по сравнению с контролем (таблица).

Таблица. Сравнительная характеристика уровней онкоантигенов в группах больных до и после лечения

Группа	СА-125, ЕА/мл		СА 19-9, ЕД/мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
контрольная (n=80)	25,44±0,41	16,8±0,33*	26,03±0,39	14,62±0,44**
основная (n=34)	25,27±0,89	9,41±1,08*	25,8±0,67	8,16±0,76**

примечание: достоверность различий до и после лечения в основной и контрольной группах: \* -  $p \leq 0,05$ ; \*\* -  $p \leq 0,01$

Сравнительный анализ уровней онкомаркеров в зависимости от формы заболевания показал, что у женщин с эндометриозными кистами яичников содержание онкомаркеров было достоверно выше, чем у больных с "малыми формами" эндометриоза. Сравнение

динамики изменения онкомаркерограмм на фоне проводимой терапии показало достоверное уменьшение экспрессии онкоантигенов как при "малых формах" эндометриоза, так и при эндометриозных кистах яичников, при этом тенденция к снижению показателей

CA-125, CA-19-9, РЭА была достоверно более выраженной ( $p < 0,05$ ) у женщин с "малыми формами" эндометриоза. Таким образом, уровень онкоантигенов в крови находился во взаимосвязи с локализацией эндометриозных поражений.

Следует отметить повышение эффективности лечения у женщин, получавших комбинацию реаферона и дюфастона, в результате чего частота наступления беременности составила 52, % (основная группа) по сравнению с 27,3% в контроле ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 3,84$ ). Частота наступления беременности в контрольных подгруппах достоверно не различалась. Нами изучена зависимость частоты наступления беременности в результате проводимой терапии от локализации эндометриозных поражений ("малые формы", эндометриозные кисты). Наиболее восприимчивыми к терапии были женщины с "малыми формами" эндометриоза; беременность наступила у 34,4% пациенток основной группы и у 22,7% больных в контроле. У женщин с эндометриозными кистами наступление беременности отмечено в 18,7% случаев в основной и в 9,4% случаев в контрольной группе, что указывает на меньшую результативность лечения у данного контингента больных.

Таким образом, предлагаемый способ лечения бесплодия у больных эндометриозом с использованием сочетанного применения дюфастона и реаферона позволяет повысить эффективность терапии и увеличить частоту наступления беременности. Следует предположить, что усиление действия дюфастона достигается за счет влияния реаферона на экспрессию рецепторов половых стероидных гормонов и ингибицию ангиогенеза, а также за счет его антипролиферативного действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян П.В., Кулаков В.И. Распространенные формы генитального эндометриоза – М.: 1996.
2. Айламазян Э.К., Сельков С.А., Ярмолинская М.И. // Новости фармакологии. - 1997. - N3. - С. 93-97.
3. Балакшина Н.Г., Соклакова И.В., Кох Л.И. Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В.И., Адамьяна Л.В. – М.: 1999. - С. 361-362.
4. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М.: 1993. – 44 с.
5. Коновалов В.И. // Акуш. и гин. - 2002. - N5. - С. 48-49.
6. Кузьмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю. и др. // Акуш. и гин. - 2001. - N2. - С. 8-10.
7. Кулакова В.М., Адамьян П.В., Киселев С.М. Диагностика хирургическая лапароскопия в гинекологии. Методические рекомендации. – М.: 1997. – 51с.
8. Стрижаков А.И., Давидов А.М. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты. – М.: Медицина. – 1996. – 300 с.
9. Стрижова Н.В., Сергеев П.В., Лысенко О.Н. и др. // Акуш и гин. - 1998. - N3. - С. 32.
10. Шипиро Е.П., Юрасов И.В. Эндоскопия в гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова В.И., Адамьяна Л.В. - М.: 1999. - С. 363-364.
11. Beretta P. Franchi M, Zanobi F. et al. Fulness of CA 125 in endometriosis // J. Gynecol. Obstet. - 1994. – vol. 46. - P. 5.
12. Bergqvist A. Steroid receptors in endometriosis. // In: Modern approaches to endometriosis. Eds.: Thomas E., Rock S. – Kluwer Academic Publishers. – 1991. – P. 33-35.
13. Shaw R.W. Endometriosis. Current understanding and management. – Qr. Brit. – 1995. – P. 302.
14. Strakey P.M., Clover L.M., Ress M.P. Variation during the menstrual cycle of immune all populations in human endometrium // Eur. J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol. – 1991. – N39. – P. 203-207.
15. Thomas E.J. Endometriosis and infertility. // In: Modern approaches to endometriosis. Eds.: Thomas E., Rock S. – London: Kluwer Academic Publishers. – 1991. – P. 113-128.

## SUMMARY

### COMBINED USAGE OF DUFASTON AND REAFERON FOR INFERTILITY TREATMENT IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

Koridze L., Jangidze M.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tbilisi State Medical University*

A new method of treatment of endometriosis includes combination of surgical and hormonal therapy. Surgical method included excision of tissue with endometriosis, while the hormonal therapy involved the combination of dufaston and reaferon-EC (recombinant interferon  $\beta$  2b).

The aim of this study was to develop effective method of treatment of infertility caused by endometriosis using combination of dufaston and reaferon. There were 114 patients under observation who suffered from endometriosis and infertility.

At the first stage of treatment thermokouterisation of area with endometrosis has been used. At the second stage of treatment all patients were divided into different clinical groups. To 34 patients from the study group reaferon-EC has been administered on the 5<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> days of menstrual cycle.

The control group was represented by 80 patients, which was divided into two subgroups, 40 patients in each group. The patients from the first subgroup got hormonal therapy 20 mg dufaston from the 5<sup>th</sup> to 25<sup>th</sup> days of menstrual cycle, while the patients from the second subgroup got 20 mg dufaston from the 15<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> to 25<sup>th</sup> days.

The treatment was successful among the patients who got the combination of reaferon and dufaston, the frequency of pregnancy in the study group reached 52% vs. 27,3% in the control group ( $p > 0,05$ ). Those patients who had so called "small form" of endometriosis became pregnant in 34% cases in the study group and in 22,7% cases in the control group.

Patients who had endometriosal cystoma became pregnant in 18,7% in the study group, but only in 9,4% in the test group, which shows that the treatment is less effective among these categories of patients.

As a result of our study it is proved that the method of combination of reaferon and dufaston gives a chance to increase therapeutic effect and the number of pregnancy among the patients with endometriosis.

**Key words:** endometriosis, infertility, steroid metabolism.

## РЕЗЮМЕ

### КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЮФАСТОНА И РЕАФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Коридзе Л.Т., Джангидзе М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1*

Современный подход к лечению эндометриоза заключается в сочетании хирургического метода, направленного на максимальное удаление эндометриозидных очагов и гормонотерапии с использованием средств, оказывающих прямое или опосредованное действие на метаболизм стероидов. С этих позиций обосновано применение препарата дюфастона в сочетании с препаратом реаферон - ЕС (человеческий рекомбинированный интерферон –  $\beta_{2b}$ ).

Целью настоящего исследования явилась разработка эффективного метода лечения бесплодия, обусловленного эндометриозом, путем сочетанного использования дюфастона и реаферона.

Под наблюдением находились 114 женщин, страдающих эндометриозом и бесплодием. На первом этапе лечения всем женщинам была произведена термокаутеризация очагов эндометриоза.

На втором этапе исследования все женщины были разделены на две клинические группы. В основной группе 34 больных наряду с комплексной терапией получали реаферон – ЕС на 5, 8, 10, 12 и 14-и дни менструального цикла по 1 000 000 ЕД в виде внутримышечных инъекций, затем дюфастон

по 20мл внутрь в циклическом режиме с 15-го по 25-ый день менструального цикла. Контролем служила группа из 80 женщин, которые были разделены на две подгруппы по 40 женщин в каждой. Женщины I подгруппы получали гормонотерапию дюфастоном по 20 мл, с 5-го по 25-ый день, женщины II подгруппы – по 20 мг с 15-20 по 25-ый день менструального цикла.

Эффективность лечения оценивали по частоте наступления беременности.

Следует отметить повышение эффективности лечения у женщин, получавших комбинацию реаферона и дюфастона, в результате чего частота наступления беременности у них (основная группа) составила 52% по сравнению с 27,3% в контроле ( $p < 0,05$ ). Частота наступления беременности в контрольных подгруппах достоверно не различалась.

Нами изучена зависимость частоты наступления беременности в результате проводимой терапии от локализации эндометриозидных поражений ("малые формы", эндометриозидные кисты).

Наиболее восприимчивы к терапии были женщины с "малыми формами" эндометриоза; беременность наступила у 34,4% пациенток основной группы и у 22,7% больных в контроле.

У женщин с эндометриозидными кистами наступление беременности отмечено в 18,7% случаев в основной и в 9,4% случаев в контрольной группе, что указывает на меньшую результативность лечения у данного контингента больных.

В результате проведенного исследования было определено, что предлагаемый способ лечения бесплодия у больных эндометриозом с использованием сочетанного применения дюфастона и реаферона позволяет повысить эффективность терапии и увеличить частоту наступления беременности.

*Рецензент: д.м.н., проф. А.М. Сабхтарашвили*

*Научная публикация*

## ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД У ПОДРОСТКОВ

Чипашвили М.К., Кристесашвили Дж.И., Чопикашвили Н.А., Копалиани Н.Ш.

*Научно-исследовательский институт репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания*

Дисгенезия гонад представляет собой этиологически и клинически гетерогенную группу патологий, проявляющихся

первичным гипогонадизмом и задержкой полового развития с пессимальным репродуктивным прогнозом [1,6].

На сегодняшний день принята следующая классификация дисгенезии гонад: классическая форма- синдром Тернера (кариотип в основном 45,X или изохромосома по длинному плечу X хромосомы), смешанная форма (кариотип 45,X/46,XY), “чистая” форма (кариотип 46,XY или 45,X) и дисгенезия яичников (кариотип как правило мозаичный 46,XX/45,X, 45,X/47,XXX и другие или являются структурные аномалии X хромосомы) [2,9].

Ранняя диагностика различных форм дисгенезии гонад важна с нескольких точек зрения, в частности коррекция отставания в росте зависит от сроков начала терапии и она наиболее эффективна, если лечение начинается с раннего детства [2,6,9,10]. Своевременная же коррекция отставания в половом развитии имеет не только важное медицинское, но психологическое значение. В настоящее время установлено, что гипозэстрогения, наблюдавшаяся с подросткового периода, предопределяет раннее развитие остеопороза, гиперлипидемии, атеросклероза, инсулин-резистентности и других осложнений. В связи с чем, своевременное начало заместительной терапии половыми гормонами является весьма важным не только в целях профилактики вышеуказанных тяжелых осложнений, но и с точки зрения улучшения качества жизни пациентов [4,6,7,9,10].

Исходя из вышесказанного, целью исследования явилось установление клинико-генетических особенностей дисгенезии гонад в подростковом периоде и разработка диагностических критериев.

**Материал и методы.** Нами исследованы 103 пациента с различными формами дисгенезии гонад в возрасте 11-20 лет с отсутствием менархе. Из них классическая форма наблюдалась у 31 пациента, смешанная форма - у 1-го, “чистая” форма – у 5-и, а диагноз дисгенезии яичников установлен в 66 случаях.

Всем пациентам проводились клиническое, гинекологическое, общие клинико-лабораторные, генетические (цитогенетическое, клинико-генеалогическое), гормональные и ультразвукографические исследования. Диагностическая лапараскопия с последующей биопсией гонад или гонадэктомией была проведена в 9-и случаях.

**Результаты и их обсуждение.** Исследованные пациенты обратились в клинику по поводу задержки полового развития и/или отставания в росте. У всех пациентов фенотип и психосексуальный настрой был женским.

Рост пациентов с классической формой дисгенезии гонад (синдром Тернера) колебался в пределах 132-140 см, независимо от возраста. У всех пациентов плечевой пояс был шире тазового. Постоянным клиническим проявлением являлась широкая, короткая шея с низкой линией роста волос. Нерезко выраженные крыловидные

складки на шее наблюдались лишь у 6 пациентов. Довольно частыми были соматические аномалии в виде бочкообразной грудной клетки (9), груди сапожника (8), отечности конечностей (17), эпикантуса (3), деформированных и низкорасположенных ушных раковин (3) и высокого неба (4). Висцеропатии наблюдались в 12 случаях (пороки сердечно-сосудистой и мочевой систем). Половой инфантилизм отмечался у всех пациентов. Молочные железы не были развиты; половое оволосение отсутствовало у подавляющего большинства пациентов и только в 3-х случаях было выражено очень скудно ( $p_1$ ). Гинекологическим исследованием была выявлена гипоплазия наружных половых органов, длинное узкое влагалище, негипертрофированный клитор, тяжевидная матка. Ультрасонографическим исследованием матка и гонады имели тяжевидную форму, в гонадах фолликулярный аппарат не визуализировался. Характерными были данные гормонального исследования (гипергонадотропинемия и гипозэстрогения). Кариотип у большинства пациентов соответствовал 45,X и лишь у 14 был обнаружен мозаицизм 45,X/46,XX, с преобладанием клона клеток с 45,X кариотипом.

Более многочисленной оказалась группа пациентов с дисгенезией яичников (66), рост пациентов в данной группе оказался выше (в пределах 142-154 см), чем в группе пациентов с синдромом Тернера, соматические аномалии были редкими и нерезко выраженными, висцеропатии не наблюдались. Отставание в половом развитии (половой инфантилизм) также было выражено менее резко ( $Ma_{1-2}$ ,  $p_{1-2-3}$ ), гинекологическим исследованием и ультрасонографией матка была гипоплазированной, но не тяжевидной, эндометрий не визуализировался. Гонады также были гипоплазированы, однако во всех случаях определялся фолликулярный аппарат, хотя скудный (до 4-5 антральных фолликулов). У всех пациентов в данной группе также отмечалась I аменорея. Кариотип во всех случаях был мозаичным 46,XX/45,X, с преобладанием нормального 46,XX клона. Таким образом, дисгенезию яичников как с генетической, так и клинической точки зрения можно рассматривать как переходную форму от классического варианта дисгенезии гонад до нормальных женщин. Одна из пациенток с кариотипом 46,XX/45,X после коррекции отставания в половом развитии, забеременела (путем ЭКО с донацией яйцеклетки) и родила здорового ребенка.

Смешанная форма дисгенезии гонад оказалась более редкой в нашем материале, она наблюдалась лишь у одного пациента с типичными проявлениями синдрома Тернера (рост 130 см). Отсутствие вирилизации клитора у данного пациента, повидимому, объясняется возрастом (11 лет), так как по данным литературы вирилизация клитора и признаки андрогенизации у таких пациентов выявляются с пубертата [3,5]. Решающими в установлении диагноза данной формы дисгенезии го-

над явились результаты цитогенетического исследования (кариотип 45,X/46,XY), что предопределило необходимость проведения гонадэктомии. По данным литературы [3,5,8] наличие в кариотипе У хромосомы детерминирует наличие тестикулярных элементов в соединительнотканых гонадах, что подтвердилось и нашими данными. Результатом проведенной в дальнейшем терапии с целью коррекции роста и полового развития явилось достижение роста 153 см и удовлетворительного полового развития. Пациентка в настоящее время включена в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), с донацией яйцеклетки.

Гистоморфологическим исследованием при классических формах дисгенезии гонад обнаруживается соединительная ткань без функциональных элементов, при смешанной же форме в соединительной ткани выявляются тестикулярные элементы. В случаях дисгенезии яичников обнаруживается скудный фолликулярный аппарат, состоящий из антральных фолликулов. Несмотря на высокую диагностическую информативность данных гистологического исследования, указанный метод не применяется в целях рутинной диагностики и используется лишь в особых случаях для уточнения диагноза и выявления тестикулярных элементов [1,3,5,8].

“Чистая” форма дисгенезии гонад была диагностирована у 5 пациентов с женским фенотипом и психосексуальным настроем. Все пациенты были нормального роста, спортивного телосложения, без соматических аномалий и висцеропатий, с отсутствием признаков полового развития. Данные гинекологического, гормонального и ультразвукового исследований были схожими с данными группы пациентов с синдромом Тернера. Кариотип 4-х пациентов соответствовал 46,XY (нормальный мужской кариотип) (рис.), а в одном случае - 45,X. Лишь у последнего пациента наблюдалась вирилизация клитора. Всем пациентам лапароскопически была проведена гонадэктомия. Из них в 2 случаях при кариотипе 46,XY и в одном случае при кариотипе 45,X гистологическим исследованием были обнаружены тестикулярные элементы.

Этиологическим фактором “чистой” дисгенезии гонад является отсутствие нормального SRY гена (детерминанта половой дифференцировки по мужскому типу) в У хромосоме в результате делеции или мутаций. При последнем более вероятно присутствие тестикулярных элементов в индифферентной гонаде [1,3,4,8]. Патогенетическим механизмом половой дифференциации по женскому типу у лиц с кариотипом 46,XY является персистенция мюллеровых и рассасывание вольфовых протоков в результате отсутствия нормального аллеля SRY гена. В случаях обнаружения 45,X кариотипа у подобных пациентов предполагается наличие транслоцированного на другую хромосому SRY гена или мозаициз-

ма с невыявленным 46,XY клеточным клоном. По последним литературным данным путем использования FISH метода и методов ДНК-диагностики получены результаты, указывающие на правильность подобного суждения [1,9,10]. В нашем материале вирилизация клитора и обнаружение тестикулярных элементов в гонадах у пациента с “чистой” формой дисгенезии гонад при кариотипе 45,X может явиться еще одним подтверждением вышеуказанного предположения.



Рис. Пациентка 15-и лет с “чистой” формой дисгенезии гонад, с нормальным мужским кариотипом 46,XY. Рост 163 см, со спортивным телосложением и половым инфантилизмом. Состояние после лапароскопической гонадэктомии

Существенно отличаются по этиологии от “чистой” формы другие формы дисгенезии гонад, в частности, при классической форме нерасхождение хромосом и формирование моносомии X является результатом ошибки мейоза в гаметогенезе родителей, тогда как при мозаичных кариотипах нерасхождение или отставание хромосом происходит в основном при митотических делениях в раннем постзиготном периоде. Несмотря на то, что в определенной степени выявляется корреляция между фенотипом и соотношением клонов с аномальным и нормальным кариотипами в мозаичном кариотипе, опираясь на современные данные (исследования с применением FISH метода), можно считать, что результаты исследования митотических хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови не совсем точно отражают истинное соотношение и распределение различных клеточных клонов в организме, а также недостаточно информативны в целях точной диагностики мозаицизма.

На основании анализа собственных и литературных данных основными диагностическими критериями классической и смешанной форм дисгенезии гонад следует

считать: выраженную задержку полового развития и отставание в росте, наличие характерных соматических аномалий, данные гинекологического и ультрасонографического исследований (тяжевидные матка и гонады при наличии влагалища), гипергонадотропинемия и обнаружение характерных аномалий половых хромосом. При “чистой” дисгенезии гонад решающее диагностическое значение, наряду с вышеперечисленными показателями полового развития, имеют гипергонадотропинемия и данные кариотипа (46,XY или 45,X). В диагностике дисгенезии яичников патогномичными являются результаты цитогенетического исследования (мозаицизм по X хромосоме или ее структурные аномалии).

Учитывая высокий риск малигнизации гонад, содержащих тестикулярные элементы, что обычно наблюдается при наличии в кариотипе клона клеток, содержащих Y хромосому, определение кариотипа с целью выявления Y хромосомы и последующая гонадэктомия, должны проводиться по возможности в раннем возрасте и предшествовать началу гормональной терапии [1,3,8].

Очень важными являются появившиеся за последние годы возможности улучшения репродуктивного прогноза пациентов с дисгенезией гонад с использованием современных репродуктивных технологий, в частности ЭКО с донацией яйцеклетки, что еще раз указывает на целесообразность раннего начала заместительной гормонотерапии с целью полноценной подготовки пациентов для процедуры ЭКО.

Ранняя диагностика дисгенезии гонад важна с различных точек зрения. Известно, что чем раньше начинается коррекция отставания в росте, тем более эффективна терапия. Относительно задержки полового развития, учитывая значительную роль гипоестрогении в формировании с раннего возраста таких осложнений как остеопороз, гиперлипидемия, атеросклероз, инсулин-резистентность и др., очевидна необходимость своевременного начала заместительной терапии половыми гормонами уже с пубертата. При этом следует учесть, что накопление костной массы, в основном, происходит в пубертате под воздействием эстрогенов и развившийся при гипоестрогении дефицит этой массы не корригируется гормонотерапией в более позднем периоде. Помимо этого, адекватная коррекция отставания в росте и половом развитии имеет значение также с психологической точки зрения и улучшения качества жизни данной группы пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Детская и подростковая гинекология. Под редакцией А.С. Гарден. - М.: Изд. “Медицина”. - 2001. - С. 428.
2. Elsheikh M., Dunger D. B., Conway G. S. and Wass J. A. H., Turner’s Syndrome in Adulthood // Endocrine Reviews. – 2002.

– N 23 (1). – P. 120-140.

3. Canto P., Süderlund D., Reyes E., and Míndez J. P. Mutations in the desert hedgehog (DHH) gene in patients with 46,XY complete pure gonadal dysgenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. - N89. – P. 4480 - 4483.
4. Greydanus D., Patel D., Pratt H., Essential Adolescent Medicine, McGraw Hill medical publishing division. – 2005. - P. 805.
5. Lungeanu A., Arghir A., Dumitru N., Miller K., Mosaic karyotype 45,X/46,X, idic (Y) (qteryp11::p11yp11) found in an ambiguous genitalia and short stature carrier // European Journal of Human Genetics. – 2005. - vol. 13. - N1. – P. 159.
6. Massa G., Verlinde F., De Schepper J., Thomas M., Bourguignon J.P., Trends in age at diagnosis of Turner syndrome // Archives of Disease in Childhood. – 2005. - N90. – P. 267-268.
7. Rubin K. Turner Syndrome and Osteoporosis: Mechanisms and Prognosis // Pediatrics. – 1998. - vol. 102 - N2. - P. 481-485.
8. Sarafoglou K., Ostrer H. Familial Sex Reversal: A Review // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. - N85. – P. 483 - 493.
9. Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G.S. Recommendations for the diagnosis and management of turner syndrome // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. - vol. 86. - N7. – P. 3061-3069.
10. Sybert V.P., McCauley E. Turner’s Syndrome // The New England Journal of Medicine. - 2004. – vol. 351. - N12. – P. 1227-1238.

## SUMMARY

### DIAGNOSTIC PRINCIPLES OF GONADAL DYSGENESIS IN ADOLESCENTS

**Chipashvili M., Kristesashvili J., Chopikashvili N., Kopaliani N.**

*Zhordania Research Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia*

103 patients aged 11-20 with short stature and/or with delayed puberty were studied. Among all patients classical form of gonadal dysgenesis was diagnosed in 31 patients (karyotype 45,X-17 patients, 45,X/46,XX- 14), “mixed” gonadal dysgenesis in one patient (karyotype 45,X/46,XY)-, “pure” gonadal dysgenesis- in 5 cases (karyotype 46,XY-in 4 , 45,X – in one). The majority of cases (66) were diagnosed as ovarian dysgenesis with the mosaic karyotype- 46,XX/45,X. In the clinical diagnostics of ovarian dysgenesis some difficulties were aroused because of slight reduction of height and delayed sexual development, mild appearance absence or somatic anomalies. The main diagnostic criteria for the various forms of gonadal dysgenesis are detection of characteristic karyotype and hypogonadotropic hypogonadism. Characteristic phenotype is more informative in the cases of classical and “mixed” forms of gonadal dysgenesis.

Early diagnosis of gonadal dysgenesis is very important for effective correction of height and sexual development. Timely begin hormonal therapy may avoid complications induced by hypoeostrogenia, such are: osteoporosis, cardiovascular diseases and etc. Karyotype investigation and in the caeses of revealing Y chromosome material, and therefore gonadectomy must precede the beginning of hormonal therapy.

**Key words:** gonadal dysgenesis, Turner syndrome, hypoeostrogenia, SRY gene.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД У ПОДРОСТКОВ

Чипашвили М.К., Кристесашвили Дж.И., Чопикашвили Н.А., Копалиани Н.Ш.

*Научно-исследовательский институт репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания*

Было исследовано 103 пациента с отставанием в росте и/или задержкой полового развития в возрасте 11-20 лет с женским фенотипом. Из них классическая форма – синдром Тернера была диагностирована у 31 пациента (кариотип 45,X-17, 45,X/46,XX-14), смешанная форма – у 1 (кариотип 45,X/46,XY), чистая форма – у 5 (кариотип 46,XY-4, 45,X-1). Наиболее частой оказалась дисгенезия яичников с кариотипом 46,XX/

45,X (66). Нерезкое отставание в росте и половом развитии, отсутствие выраженных соматических аномалий у пациентов последней группы затрудняет их клиническую диагностику. Основными диагностическими критериями различных форм дисгенезии гонад являются характерные показатели кариотипа наряду с выявлением гипергонадотропного гипогонадизма. Специфичный фенотип наиболее информативен в случаях классической и смешанной форм патологии.

Ранняя диагностика дисгенезии гонад важна как с точки зрения эффективной коррекции роста и полового развития, так и своевременного начала заместительной гормонотерапии в целях профилактики таких осложнений гипогонадизма как остеопороз, сердечно-сосудистые нарушения и др. Определение кариотипа и гонадэктомия, при выявлении У-хромосомы, должны предшествовать началу гормонотерапии.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.М. Сабахтарашвили*

*Научная публикация*

## ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА

Григолия Л.Ш., Гвамичава Т.А.

*Институт экспериментальной морфологии им. А. Натишвили АН Грузии*

Основными задачами современной стоматологии являются повышение эффективности и качества лечебно-профилактической помощи, изыскание новых методов лечения наиболее распространенных стоматологических заболеваний, среди которых одно из первых мест занимают заболевания пародонта. Значимость проблемы определяется высокой распространенностью воспалительных заболеваний пародонта, трудностями ранней диагностики, а также связью с общим состоянием организма [1,8,9,10].

Исследованиями показано, что общесоматические заболевания снижают защитно-приспособительные механизмы тканей пародонта, что увеличивает риск возникновения заболеваний. Однако, механизмы влияния общих факторов на патогенез воспалительных заболеваний и дистрофические процессы в пародонте остаются нераскрытыми [4,7,10]. Особый интерес с этой точки зрения представляет такая сложная и многосторонняя патология, как дисплазия соединительной ткани (ДСТ), которая является одной из причин развития полиорганной патологии (артериальной гипертензии, заболеваний сердечно-

сосудистой системы, изменений челюстно-лицевой области) [3,6,9].

Известно, что в основе патогенеза ДСТ лежит генетически обусловленное нарушение обмена коллагена, гликозаминогликанов. Исходя из этого, очевидно, что существует определенная общность патоморфологических процессов в пародонте и соединительной ткани; последнее позволяет предположить наличие единых пусковых механизмов развития заболевания и их взаимную обусловленность. Механизмы влияния ДСТ на течение хронического катарального гингивита в настоящее время совершенно не изучены.

Целью нашего исследования явилось определение влияния дисплазии соединительной ткани на клиническое течение хронического катарального гингивита.

**Материал и методы.** Исследован 71 больной мужского и женского пола в возрасте от 14 до 22 лет. На основании клинического обследования, 39 пациентам, не имеющим общесоматической патологии, был поставлен диагноз хронического катарального гингивита. Эти боль-



ные составили I группу. II группу составили больные ДСТ с интактным пародонтом (11). III группу составили больные ДСТ с хроническим катаральным гингивитом (21). Клинические исследования проводили общепринятыми стоматологическими методами [5]. Цифровые данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента [2].

**Результаты и их обсуждение.** Пациенты, входившие в I группу, предъявляли жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов и жевании грубой пищи, что оценивалось как умеренная кровоточивость. Все пациенты отрицали наличие сопутствующих общесоматических заболеваний. Ранее курс лечения по поводу заболеваний пародонта не проводился. Среди обследованных только 48,2% регулярно осуществляли 2-х кратный гигиенический уход за полостью рта.

При осмотре полости рта выявлено, что у большинства пациентов процесс носит локализованный характер, захватывая сегмент 5-6 зубов. При этом в зоне поражения десна имела выраженную гиперемию с цианотичным оттенком. Зубные сосочки были отечны, пастозны, в ряде случаев изменена их форма (слегка гипер-трофированны). При зондировании десневой борозды отмечалась кровоточивость.

Глубина предверия полости рта на верхней челюсти от края десны до горизонтального уровня прикрепления переходной складки составила  $11,14 \pm 0,89$  мм, а на нижней челюсти –  $9,77 \pm 0,22$  мм. Уздечка верхней губы прикреплялась на расстоянии  $3,0 \pm 0,01$  мм от вершины десневого сосочка, уздечка нижней губы – на расстоянии  $4,0 \pm 0,02$  мм. Патология прикуса наблюдалась у 14% пациентов, скученность зубов выявлена у 41% больных. Эти изменения строения зубочелюстной системы являются факторами, предрасполагающими к развитию воспалительных заболеваний пародонта и наблюдались у 55% больных I группы. Среднее значение папиллярно маргинальноалвеолярного индекса (РМА) больных I группы составило  $33,2 \pm 5,13\%$ . У всех пациентов этой группы глубина десневой борозды не превышала 2 мм, целостность зубо-десневого прикрепления не была нарушена. Средняя величина индекса гингивита составила  $0,94 \pm 0,05$ , индекса кровоточивости десен –  $1,96 \pm 0,18$ . При осмотре у всех пациентов в зоне воспаления на зубах определялось значительное количество мягкого зубного налета и наддесневого зубного камня. Величина гигиенического индекса на 75% превышала нормальный показатель.

У больных II группы жалобы на изменения в тканях пародонта отсутствовали. Гигиенические мероприятия пациентами этой группы выполнялись регулярно дважды в день. Глубина предверия полости рта равнялась 5-10 мм, что является средней глубиной. Уздечки

губ прикреплялись на расстоянии 1-5 мм от вершины межзубного сосочка, что соответствует средним уздечкам; непрерывность зубного ряда не нарушена. Стирание твердых тканей соответствовало возрастным изменениям в полости рта. Слизистая оболочка была без патологических изменений, межзубные десневые сосочки – треугольной формы, плотно прилегали к шейке зуба, не кровоточили при зондировании пуговчатым зондом, индекс кровоточивости десен был равен нулю. Проба Шиллера-Писарева – отрицательная. Уровень гигиены по Грину-Вермиллиону составил  $0,85 \pm 0,08$ , что соответствует среднему уровню гигиены полости рта. Патология прикуса наблюдалась у 1% больных этой группы.

Больные III группы предъявляли жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов и жевании твердой пищи, неприятный запах изо рта. Лечение по поводу заболевания пародонта не проводилось. Среди обследованных больных только 42% регулярно осуществляли 2-х кратный гигиенический уход за полостью рта, остальные – 58% проводили чистку зубов нерегулярно. При осмотре полости рта выявлено, что у большинства пациентов III группы процесс носил локализованный характер, захватывая сегмент 5-6 зубов. При этом десна в зоне поражения имела выраженную гиперемию с цианотичным оттенком. Зубные сосочки были отечны, пастозны, в ряде случаев была изменена их форма (слегка гипертрофированны). Кровоточивость отмечалась при зондировании десневой борозды. Выраженность воспалительных явлений в тканях пародонта и индекс РМА не отличались от аналогичных показателей у больных I группы. Глубина предверия верхней челюсти от края десны до горизонтального прикрепления переходной складки составила  $12,68 \pm 0,99$  мм, а на нижней челюсти –  $8,44 \pm 0,39$  мм, что на 1 мм меньше, чем у больных I группы и свидетельствует о более мелком предверии. Уздечка верхней губы прикреплялась в среднем на расстоянии 3 мм от вершины десневого сосочка, а уздечка нижней губы на расстоянии 2 мм. Патология прикуса наблюдалась у 38,9% больных, скученность зубов – у 61,1%, а заболевания височно-нижнечелюстного сустава – у 27,78%. Среднее значение индекса РМА составило  $35,1 \pm 5,32\%$ . У больных данной группы глубина десневой борозды не превышала 2 мм, целостность зубо-десневого прикрепления не была нарушена. Средняя величина индекса гингивита составила  $1,39 \pm 0,11$ , что на 48% было выше по сравнению с аналогичными показателями у больных I группы. Индекс кровоточивости десен превышал аналогичный показатель в III группе на 33%.

У больных дисплазией соединительной ткани отмечается изменение строения зубочелюстной системы, что является риск-фактором развития воспалительных заболеваний пародонта. Клиническое течение

хронического катарального гингивита у больных дисплазией соединительной ткани не отличается от аналогичных показателей больных без общесоматической патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Л.В., Румакин В.П., Иорданишвили А.К. Динамика морфологических изменений при лечении заболеваний пародонта различными методами // Институт стоматологии. - 2005. - № 3(28). - С. 26-30.
2. Догле Н.В., Бирюкова Р.Н. Практикум по санитарной статистике. - М.: 1971. - 253 с.
3. Золотова Л.Ю., Коршунов А.П. Оценка эффективности лечения кариеса у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Институт стоматологии. - 2005. - № 3(28). - С. 40-44.
4. Иванов В.С. Заболевания пародонта. - М.: Медицинское информационное агентство. - 1998. - 296 с.
5. Яковлева В.И., Трофимова Е.К. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний. - Минск: 1994. - 494 с.
6. Grace E.G. Tooth erosion caused by chewing aspirin // J. Am. Dent. Assoc. - 2004. - vol. 135. - № 7. - P. 911-914.
7. Hooper S. Investigation of erosion and abrasion on enamel and dentine // J. Clin. Periodontol. - 2003. - vol. 30. - № 9. - P. 802-808.
8. Litonjua L.A. Wedged cervical lesions produced by toothbrushing // Am. J. Dent. - 2004. - vol. 17. - № 4. - P. 237-240.
9. Mahoney E.K. Dental pathology // New Zealand Dental J. - 2003. - vol. 99. - № 2. - P. 33-41.
10. Young W.G. Sites of dental are salivary dependent // J. Oral. Rehabil. - 2002. - vol. 29. - № 1. - P. 35-43.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA ON THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS

Grigolia L., Gvamichava T.

*A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Georgian Academy of Sciences*

“MASS”- phenotype or dysplasia of the connective tissue has been studied for many years, but it still remains the actual problem in clinical and theoretical medicine. Expansive integration of clinical genetics and molecular biology into the medicine has revealed the most complicated and multistage structure of the pathogenesis of this disease.

The aim of our study was focused on the investigation of “MASS” phenotype and its influence on the stomatological dis-

ease such as the early stage of periodontitis – chronic catarrhal gingivitis. Two groups of subjects with chronic catarrhal gingivitis were examined. Subjects in the first group had the chronic catarrhal gingivitis but did not belong to “MASS” phenotype, while the subjects in the second group had the chronic catarrhal gingivitis and belonged to “MASS” phenotype at the same time.

Comparing clinical characteristics of these two groups, the clinical course of catarrhal gingivitis among subjects with “MASS” phenotype was characterised by more acute dynamics, weaker response to conventional treatment and more frequent recidives.

**Key words:** “MASS” phenotype, chronic catarrhal gingivitis, dysplasia of connective tissue.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА

Григолия Л.Ш., Гвамичава Т.А.

*Институт экспериментальной морфологии им. А. Натшвили АН Грузии*

Известно, что механизмы влияния дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на течение хронического катарального гингивита по сей день не изучены.

Целью нашего исследования явилось определение влияния дисплазии соединительной ткани на клиническое течение хронического катарального гингивита.

Исследован 71 больной мужского и женского пола в возрасте от 14 до 22 лет. На основании клинического обследования, 39 пациентам, не имеющим общесоматической патологии, был поставлен диагноз хронического катарального гингивита. Эти больные составили I группу. II группу составили больные ДСТ с интактным пародонтом (11). III группу составили больные ДСТ с хроническим катаральным гингивитом (21).

У больных дисплазией соединительной ткани выявлены изменения строения зубочелюстной системы, что является фактором развития воспалительных заболеваний пародонта. Клиническое течение хронического катарального гингивита у больных дисплазией соединительной ткани не отличается от аналогичного показателя больных без общесоматической патологии.

*Рецензенты: д.м.н., проф. Н.Г. Гордадзе,  
д.м.н. Т.В. Окропиридзе*

## РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИЗУЧЕНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТОВ УНИМАГОМ

Саралидзе М.Г., Джаши Л.М., Цкитишвили Т.Г., Гогешашвили Н.Н., Сургуладзе Б.В.

Стоматологическая клиника университета им. Д. Агмашенебели; Научно-исследовательская лаборатория "Магнитные жидкости в медицине и биологии" (ООО "АТТ")

Угнетение активности полинуклеарных клеток на фоне инвазии патогенной флоры представляет собой одну из важнейших причин развития воспалительных заболеваний тканей пародонта и низкой эффективности лечебных мероприятий [1,2], что обуславливает актуальность изыскания препаратов комбинированного действия, которые, кроме бактерицидного воздействия, вызывают активирование клеток, участвующих в воспалении. Таким препаратом является унимаг (№Р751-02, сертификат №000142) - магнитоочувствительный, рентгеноконтрастный, бактерицидный, характеризуется способностью адсорбции и блокирования различных токсических компонентов, усиления фагоцитарной активности микро и макрофагов [9]. Препарат унимаг (УН) представляет собой стойкую суспензию высокодисперсивных частиц магнетита, магнитную жидкость.

Целью данного исследования явилось изучение микробиологических показателей и фагоцитарной активности периферической крови на фоне лечения унимагом больных средними формами пародонтита.

**Материал и методы.** Наблюдались 80 больных средними формами пародонтита (ПД). Как в группе наблюдения, так и в контрольной группе были отобраны по 40 больных от 20 до 50 лет, с вышеуказанной нозологией, без каких-либо сопутствующих заболеваний. Принимая во внимание наличие инволюционных процессов в тканях пародонта и в иммунной системе, в исследование не включены данные больных, возраст которых превышал 50 лет.

В I группе (основная) в комплексе лечения после подobaющего кюретажа, местно применяли УН, а во II группе (контроль) - 2% димексид.

Общее лечение ПД было направлено не только на ликвидацию агрессивного фактора в тканях пародонта, но и на улучшение общего состояния организма и повышение его защитных сил.

Лечебные манипуляции проводили каждый 2-ой день, 1 раз в сутки. Материал для исследования забирали до лечения, на 7-8-ой и 14-15-ый дни с нача-

ла лечения. В каждом конкретном случае забор материала происходил до проведения лечебных манипуляций.

Для установления нормального уровня микробного числа в полости рта и фагоцитарной активности (ФА) периферической крови исследовано 50 практически здоровых лиц с интактным пародонтом.

В процессе исследования "микробное число" полости рта (показатель обсемененности полости рта микробами) изучали с помощью микробиологического исследования раствора, полученного санацией полости рта методом, предложенным Ясиновским М. [7].

Изучение соотношения грамположительных и грамотрицательных микробов в полости рта происходило установлением их количества в мазках, подготовленных из раствора, полученного в результате санации полости рта.

Идентификацию микроорганизмов производили посевом материала на разных почвах (мясо-пептонном, кровяном агаре и др.), учитывая форму и характер колоний и другие показатели.

Изучение ФА ПК производилось методом Хедельсона. Изучали количество активных клеток (АК), имеющих способность фагоцитоза и фагоцитарное число (ФЧ).

Статистическую обработку полученных результатов производили по методике SPSS, с помощью компьютерной программы (SPSS 12.0 For Windows).

**Результаты и их обсуждение.** Микробиологическими исследованиями полости рта больных ПД установлено, что микрофлора, в основном, была представлена в виде: *Porphyromonas Gingivalis*, *Treponema Denticola*, *Proteus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Как в контрольной, так и основной группах наблюдения показатель микробного числа был увеличен.

На фоне лечения УН количество микробов в жидкости, полученной санацией полости рта больных, на 7-8-ой, и на 14-15-ый дни с начала лечения ПД, значительно

уменьшалось ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями больных, лечившихся традиционной схемой, что на наш

взгляд, обусловлено как прямым, так и косвенным воздействием УН на патогенные микроорганизмы [8].

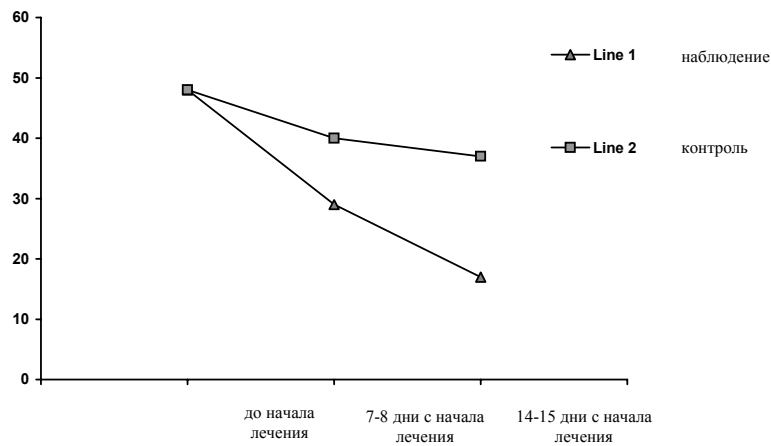


Рис. 1. Динамика микробного числа полости рта на фоне лечения ПД унимагом

Микробиологическими исследованиями установлено, что во время ПД в полости рта по сравнению с нормаль-

ным уровнем достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличено процентное количество грамотрицательных бактерий (рис. 2).

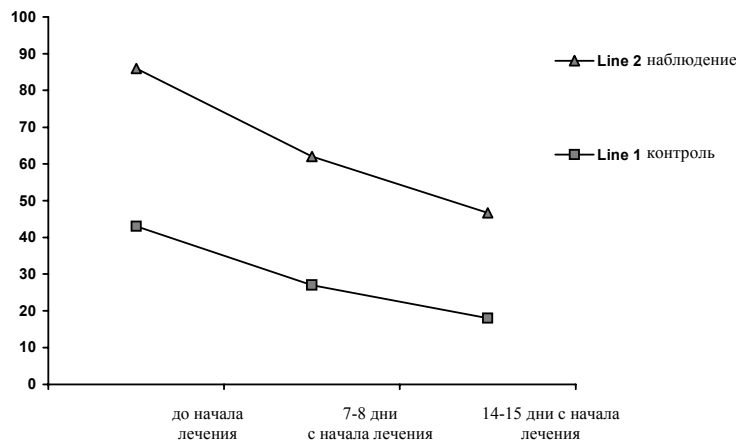


Рис. 2. Динамика процентных показателей грамотрицательных микробов полости рта на фоне лечения ПД унимагом

В процессе лечения больных ПД процентный показатель грамотрицательных микробов постепенно уменьшался и происходила их замена грамположительными микробами, характерными для полости рта. Процентный показатель грамотрицательных микробов уменьшался уже на 7-8-ой дни с начала лечения УН. Отмеченный показатель был низок по сравнению как с аналогичным показателем до начала лечения, так и с показателем пациентов, леченных традиционной схемой (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). На 14-15-ый дни с начала лечения процентное количество грамотрицательных микробов на фоне лечения УН еще более уменьшилось как по сравнению с показателями, полученными на 7-8-ой дни с начала лечения, так и по сравнению с соответствующими показателями

контрольной группы (в обоих случаях  $p < 0,05$ ).

Можно предположить, что т.н. ингибиторной активностью патогенных микроорганизмов, особенно грамотрицательной микрофлоры, за счет выработки блокирующих лейкотоксинов происходит снижение фагоцитарной активности ПК, ослабление гемотаксиса последних. По причине вышеуказанного воспалительная реакция протекает неадекватно, что часто обуславливает углубление и генерализацию патологического процесса.

Исследования показали, что у больных ПД значительно понижена ( $p < 0,05$ ) ФА ПК по сравнению со здоровыми лицами (рис. 3,4).

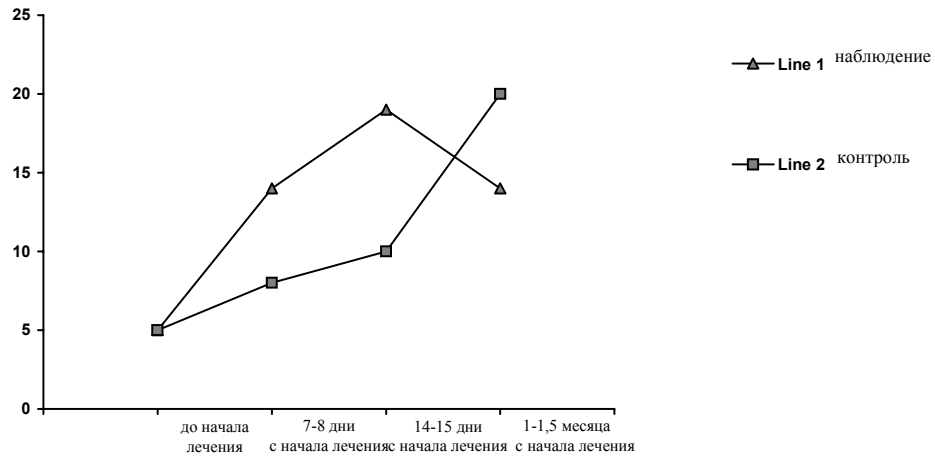


Рис. 3. Динамика показателей фагоцитарного числа нейтрофилов периферической крови на фоне лечения ПД унимагом

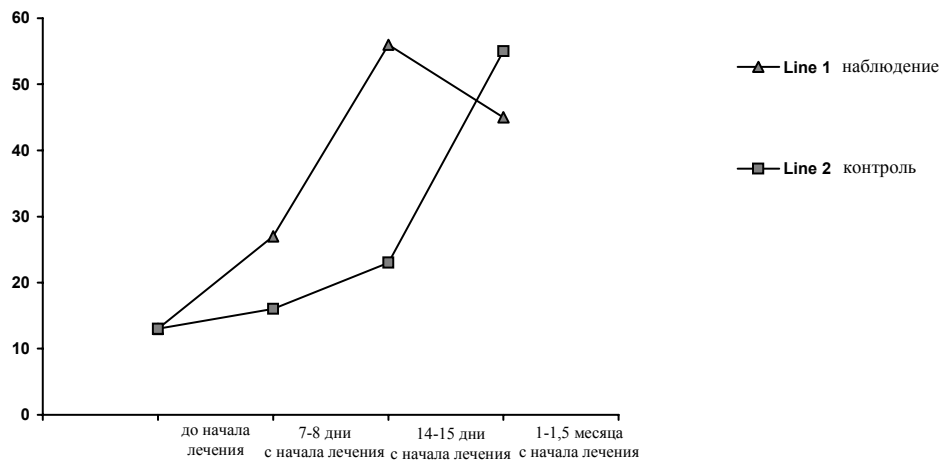


Рис. 4. Динамика показателей активных клеток в нейтрофилах периферической крови на фоне лечения ПД унимагом

На фоне лечения УН на 7-8 дни после начала лечения ФА ПК возрастает и значительно усиливается после 14-15 дней ( $p < 0,05$ ). В частности, к этому периоду по сравнению с контрольными показателями возрастает как фагоцитарное число, так и число нейтрофилов, имеющих способность фагоцитирования.

После 14-15 дней с начала традиционного комплексного лечения больных ПД, ФА ПК не испытывала каких-либо существенных изменений. Усиление ФА лейкоцитов у больных наблюдалось спустя 1 месяц после начала лечения ( $p < 0,05$ ). Здесь же необходимо отметить, что усиление ФА ПК у больных, леченных УН, спустя 1 месяц после начала лечения выражена относительно в меньшей степени по сравнению с контрольными показателями ( $p < 0,05$ ).

Усиление ФА клеток под воздействием УН имеет большое значение для лечения ПД, поскольку известно, что

угнетение ФА ПК на начальном этапе представляет собой одну из важнейших причин развития указанного заболевания и низкой эффективности лечения [2,3].

По нашему мнению, усиление ФА ПК на фоне лечения УН, кроме угнетения патогенных микроорганизмов, очевидно, обусловлено адсорбцией и блокированием токсинов бактериального и метаболического происхождения высоко дисперсивными частицами магнетита, а также их прямым воздействием на нейтрофилы [5]. Немаловажным является относительное снижение ФА ПК у больных основной группы спустя 1-1,5 месяца после начала лечения, поскольку пролонгирование активности полинуклеарных клеток часто является причиной хронизации воспалительного процесса и резорбции альвеолярных отростков.

Таким образом, уменьшение микробного числа в полости рта и факт активной замены грамотрицательных

бактерий грамположительными микробами на фоне лечения УН больных ПД имеют прогностическое значение [3,4,6] и вместе с усилением ФА ПК обуславливают улучшение терапевтического эффекта и уменьшение сроков лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Данилевский Н.Ф., Магид Е.А., Мухзин Н.А., Миликевич В.Ю., Маслак Е.Е. Заболевания пародонта. - М.: Медицина. - 1999. - 328 с.
2. Мазур Р. Местная антимикробная терапия активных пародонтальных карманов // Новое в стоматологии. - 2000. - N4. - С. 78-80.
3. Модина Т.Н. Современное представление о быстро прогрессирующих пародонтитах // Клиническая стоматология. - 1998. - N3. - С. 70-73.
4. Пурукер П. Микробиология пародонта. - Квинтэссенция. - 1993. - N 1. - С. 14-21.
5. Сургуладзе Б.В. Суспензия магнетита в комплексных мероприятиях профилактики и лечения гнойно-септических осложнений перитонита // Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Тб.: 1992. - 24 с.
6. Шмагель К.В., Беляева О.В., Черешнев В.А. Современные взгляды на иммунологию пародонта // Стоматология. - 2003. - N1. - С. 61-63.
7. Ясновский М.А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек // X.: Госмедиздат УССР. - 1931. - 164 с.
8. Tskitishvili T.G., Surguladze B.V., Chelidze L.N., Baghishvili A.I., Shanidze M.M. Medicobiological characteristics of preparation unimag // Georgian Medical News. - 2004. - N 2(107). - P. 7.
9. Tskitishvili T.G., Surguladze B.V., Burkadze G.A., Baghishvili A.I. Morphological Investigations of Inflamed Tissue After Treatment With unimag // Allergology and Immunology, - Moscow. - 2004. - vol. 5. - N2 (official Journal of the CIS Society of allergology and Immunology), P. 495-497.

#### SUMMARY

#### MICROBIOLOGICAL INVESTIGATIONS AND STUDIES OF PHAGOCYtic ACTIVITIES OF PERIPHERAL NEUTROPHILS DURING THE TREATMENT OF PARODONTITIS BY UNIMAG

**Saralidze M., Jahshi L., Tskitishvili T., Gogebashvili N., Surguladze B.**

*Dental Clinic of D. Agmashenebeli University; Research Laboratory "Magnetic fluids in medicine and biology" ("ATT" Ltd.), Tbilisi, Georgia*

During the treatment by Unimag (UN), quantity of microbes in the mouth cavity of patients with periodontitis (PD), significantly decreases in comparison with the patients treated by traditional scheme. That is due to direct and indirect influence of UN on the pathogenic microorganisms. During the treatment of patients with PD by UN, quantity of Gram-negative microbes gradually decreases and their substitution by Gram-positive microbes, typical for mouth cavity, takes place.

On the background of the treatment by UN, phagocytic activity (PA) of polynuclear cells (PC) increases. In comparison with the patients treated by traditional scheme, increases both phagocytic number and number of active neutrophils. On 14-15 days after beginning of treatment of patients with PD by traditional scheme, PA of PC does not change significantly.

Reduction of the microbial number in the mouth cavity and the active substitution of Gram-negative microbes by Gram-positive microorganisms during the treatment of patients with PD by UN, have prognostic importance and together with the reinforcement of PA of PC indicate to the improvement of the therapeutic effect and shortening of the duration of the treatment.

**Key words:** Unimag, periodontitis, phagocytic activity, microorganisms.

#### РЕЗЮМЕ

#### РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИЗУЧЕНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТОВ УНИМАГОМ

**Саралидзе М.Г., Джаши Л.М., Цкитишвили Т.Г., Гогешашвили Н.Н., Сургуладзе Б.В.**

*Стоматологическая клиника университета им. Д. Агмашенебели; Научно-исследовательская лаборатория "Магнитные жидкости в медицине и биологии" (ООО "АТТ")*

На фоне лечения унимагом (УН) количество микробов в полости рта больных пародонтитом (ПД), значительно уменьшалось по сравнению с показателями больных, лечившихся по традиционной схеме, что обусловлено как прямым, так и косвенным воздействием УН на патогенные микроорганизмы. В процессе лечения УН больных ПД, процентный показатель грамотрицательных микробов постепенно уменьшается и происходит их замена грамположительными микробами, характерными для полости рта.

На фоне лечения УН фагоцитарная активность (ФА) полинуклеарных клеток (ПК) возрастает. По сравнению с контрольными показателями возрастает как фагоцитарное число, так и число активных нейтрофилов. Через 14-15 дней с начала традиционного комплексного лечения больных ПД, ФА ПК больных не испытывает каких-либо существенных изменений.

Уменьшение микробного числа в полости рта и факт активной замены грамотрицательных бактерий грамположительными микробами на фоне лечения УН больных ПД имеют прогностическое значение и наряду с усилением ФА ПК, обуславливают улучшение терапевтического эффекта и уменьшение сроков лечения.

*Рецензент: д.м.н. Г.К. Камкамидзе*

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ ИЗМЕРЕНИЕМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ИНТЕРВАЛА QT В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ГРУДНЫХ ОТВЕДЕНИЯХ СТАНДАРТНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Гегешидзе Н.Д.<sup>1</sup>, Табукашвили Р.И.<sup>1</sup>, Цикаришвили С.Ш.<sup>2</sup>, Пагава З.Т.<sup>2</sup>, Мамаладзе Г.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №4;

<sup>2</sup>Институт кардиологии им М. Цинамдзгвришвили

Внедрение тромболитической терапии (ТТ) в клиническую практику значительно улучшило прогноз острого коронарного синдрома (ОКС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ). В рандомизированном исследовании смертность после острого инфаркта миокарда составила 5,2%, в контрольной группе - 15,2% [3]. Через 5 лет после проведения ТТ острого ИМ смертность наблюдалась в 16%, а в группе плацебо - 30%; спустя 12 лет после ТТ смертность составила 34%, а в группе плацебо - 49% [8]. Одна из основных причин ранней смертности при острой коронарной патологии - фибрилляция желудочков (ФЖ), пик которой часто наблюдается спустя 1-2 часа после возникновения острой ишемии миокарда [2]. Значительным фактором, способствующим возникновению ФЖ, является нарушение дисперсии реполяризации желудочков. Имеются данные, что увеличение вариабельности интервала QT на электрокардиограмме в 12 стандартных отведениях отображает дисперсию реполяризации [11] и этот подход в настоящее время широко используется в клинике. Показано, что успешный тромболитический ассоциируется с уменьшением дисперсии QT на ЭКГ (QTd) [9]. Показано также, что чем быстрее наступает реперфузия после ТТ, тем лучше прогноз ОИМ [10]. Быстрая резолуция элевации сегмента ST на ЭКГ после ТТ при остром инфаркте миокарда позволяет отобрать больных для ранней инвазивной процедуры [1].

Целью настоящего исследования явилось выявление возможности прогнозирования раннего эффективно-го тромболитического (60-90 мин) у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST на элект-

рокардиограмме, на основании некоторых клинических показателей и QTd.

**Материал и методы.** Обследованы 47 больных с острым коронарным синдромом, поступившие в блок интенсивной терапии отделения инфаркта миокарда Института кардиологии им М. Цинамдзгвришвили в течение 6 часов возникновения острой ишемии, проявившейся элевацией сегмента ST на ЭКГ. ТТ проводилась стрептокиназой 1.500.000+50 мл NaCl 60 мл/час и гепарином 25.000 ед+50 мл NaCl 10 мл/час. Ишемия нижней и задней локализаций имела у 24-х, а передней локализации - у 23-х пациентов.

Уменьшение элевации сегмента ST на  $\geq 70\%$  считалось показателем полной резолуции ST сегмента. Выделены 2 группы больных: I (n=26, 53±5 лет) с резолуцией сегмента ST  $\geq 70\%$  в течение 60-90 мин. после начала ТТ и II (n=21, 70±4,9 лет) с отсутствием изменения ST сегмента, или его уменьшением  $\leq 20\%$ . В настоящем исследовании учитывались возраст, пол больных, наличие гипертрофии левого желудочка, (масса левого желудочка > 12г/ по формуле Devereux), фракция выброса, продолжительность интервала QT (мс) в 12 отведениях ЭКГ, QTd (разность между максимальной и минимальной величинами QT в мс, дисперсия QT в последовательных грудных отведениях (QTd)). Коррекция QT проводилась по формуле  $QT_{кор} = QT/R - R^{-1/2}$ . Материал обработан t критерием Стьюдента и гипотезой относительных частот.

**Результаты и их обсуждение.** Данные больных по группам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатель больных по группам

группы	Возраст (лет)	Пол		Гипертр. ЛЖ		Толщ. ст ЛЖ В диастоле СМ	Фракция Выброса %
	Частоты <60; >60	Частоты м ж	Частоты + -	Частоты + -			
I	0,61; 0,39	0,76; 0,24	0,34; 0,66	9,5±0,4	49,7±4,4		
II	0,28; 0,72	0,42; 0,57	0,70; 0,24	13±0,7	51,5±5,8		
p	<0,05; <0,05	<0,05; <0,05	20,05; 20,05	20,05			

II группа отличается от I более высокой частотой лиц женского пола, старше 60 лет - наличием гипертрофии

левого желудочка. Сенситивность, специфичность и положительная предиктивная ценность этих показате-

лей следующие :старше 60 лет - 61%, 71%, 72%, соответственно, женский пол - 51%, 70%, 54%, наличие гипертрофии ЛЖ 76%, 65%, 64% соответственно.

В таблице 2 показана дисперсия интервала QT до и после ТТ в двух группах.

Таблица 2. Дисперсия интервала QT до и после проведения тромболитика у больных ОКС

QT мск							
группа							
I				II			
до		после		до		после	
QT макс 485 ±11,3	465-504	410±9,5	393-426	500±13,7	476-523	490±11,9	469-510
QT мин 392 ±12,8	365-409	388±10,6	369-406	393±9,2	377-408	414±11,7	394-430
QTd 102±11,6*	84,8-121	57±8,3	43-71	105±9,9	88-122	108±10,1	90-122

\* -  $p < 0,05$

Из таблицы явствует, что в I группе под влиянием ТТ достоверно уменьшилась продолжительность QT макс. и понизилась QTd, в отличие от больных II группы, у которых достоверных сдвигов со стороны этих показателей не отмечено. Полученные нами данные совпадают с исследованиями др. авторов [5, 11], которые отмечают понижение QTd после успешной ТТ. С другой стороны, как видно из приведенной таблицы, исходные величины QT и QTd до ТТ в обеих группах почти одинаковые. Следовательно, можно заключить, что уменьшение QT макс и QTd являются показателями успешной ТТ, однако малоинформативны, как предикторы успешного раннего тромболитика. Выше было показано, что с этой точки зрения, по-видимому, имеют значение пол, возраст и выраженность гиперт-

рофии левого желудочка. Имеются данные, что у женщин прогноз ОИМ значительно хуже, чем у мужчин, как и эффективность ТТ [6, 12]; руптура миокарда у женщин старшей возрастной группы происходит чаще, чем у мужчин [7]. С возрастом происходит гипертрофия миоцитов и усиленное отложение фиброзной ткани в мышце сердца. Можно полагать, что во II группе происходит реперфузия резко поврежденного миокарда, в результате, появляются свободные радикалы, происходит перегрузка клеток кальцием, эндотелиальная и микроциркуляторная дисфункция и имеет место оксидативный стресс [4].

Данные дисперсии интервала QT в последовательных отведениях приведены в таблице 3.

Таблица 3. Дисперсия интервала QT в последовательных грудных отведениях у больных ОКС

Группы	QT макс				
	Отведения				
	V <sub>1</sub> -V <sub>2</sub>	V <sub>2</sub> -V <sub>3</sub>	V <sub>3</sub> -V <sub>4</sub>	V <sub>4</sub> -V <sub>5</sub>	V <sub>5</sub> -V <sub>6</sub>
I	9,1±3,5(5-16)	25,9±2,3 (12-19,8)	51±4,1 (44-58)	38±3,9 (31,4-44,6)	25,6±3,0 (10,5-20,7)
II	15,3±3,3,(9,7-20,9)	18,1±4,2 (10,9-25,3)	83*±5,5 (74-92)	76*±4(69-82)	60*±6,8 (48,4-71,6)

\*-  $p < 0,05$

Во второй группе вариабельность интервала QT в отведениях V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub> значительно выше, чем в I группе, при этом 95% доверительные интервалы второй группы выходят за пределы колебания этих интервалов в первой группе. Максимальная разность QT в первой группе была 51 мск, максимальная разность QT во второй группе-48,4 мск. Сенситивность, специфичность и позитивное предиктивное значение разности интервала QT для первой группы <50 мск составляет 80%, 85%, 87% соответственно. Из вышеизложенного можно заключить, что уменьшение продолжительности интервала QT и величины QTd ассоциируются с успешным тромболитиком, но предиктивное значение успешности тромболитика имеет градиент вариабельности интервала QT <30 мск на ЭКГ до проведения ТТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carlson J., Kamp U. et al. Resolution of ST segment elevation in acute myocardial infarction - early prognostic significance after thrombolitic therapy // Eur. Heart J. – 1997. - vol. 18. - abstr. 352.
2. De Groot J.R., Koster R.W. et al. Temporal distribution of ventricular fibrillation occurrence during acute myocardial ischemia // Eur. Heart J. – 2002. - vol. 23. - P. 47-49.
3. Diaz R., Paolasso E. A., Piegas L.S. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA group // Circulation. – 1998. - vol. 98. - P. 2227-2234.
4. Ferrari R., Aljicri O., Curello S. et al. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of human heart // Circulation. – 1990. - vol. 81. - P. 201-211.
5. Fidela J., Villaneueva M. T., Karagounis L. A. et al. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolitic therapy in acute myocardial infarction // Circulation. - 1994. - vol. 90. - N1.



- P. 94-100.

6. Fiebach N.H., Viscoli C.M., Horwitz R. C. Differences between women and men in survival after myocardial infarction // YAMA. - 1990. - vol. 263. - P. 1092-1096.

7. Figueras J., Cetadellas J., Soler-Soler J. Comparisson of ventricular septal and left ventricular free wall rupture in acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. - 1998. - vol. 81. - P. 495-497.

8. Hyde T.A., Patel F.N., Strazwiccey J.T. et al. Streptokinase improves survival up to 12 years after myocardial infarction // Eur. Heart J. - 1998. - vol. 19. - P. 145-147.

9. Moreno F.C., Llaneva T.A. et al. Reduction of QT interval dispersion By succesfull thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2. Study Inverstigators // Circulation. - 1994. - vol. 90. - P. 94-100.

10. Neuhause R.L., Molhoecu P.P. et al Early reperfusion of ST segment elevation is a strong predictor of cardial 30-day mortality from acute miocardial infarction. Results of the HIT4ECG-Supstudy // Eur. Heart. J. - 1997. - vol. 18. - P. 279.

11. Spargias R.S., Sindsey J.L. et al. QT dispersion as a prediqtor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidense of heart failure // Eur. Heart J. - 1990. - vol. 20. - P. 1158-1165.

12. Viola V., Krumholz H. et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for increased risk for women? // Circulation. - 1995. - vol. 91. - P. 1861-1871.

## SUMMARY

### PREDICTOR OF EARLY THROMBOLYSIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME BY ESTIMATION OF THE QT INTERVAL VARIABILITY ON 12 LEAD STANDARD ELECTROCARDIOGRAM

**Gegeshidze N<sup>1</sup>., Tabukashvili R<sup>1</sup>., Tsikarishvili S<sup>2</sup>., Pagava Z<sup>2</sup>., Mamaladze G.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Tbilisi Sate Medical University, Department of Internal Diseases №4; <sup>2</sup>M. Tzinamdzgrishvili Cardiologic Institute, Tbilisi

It has been stated that decreased dispersion of QT interval (QTd) on 12 lead ECG is associated with successful thrombolysis (TH) in acute myocardial infarction but it is not clear whether QTd can predict early successful TH.

The goal of the investigation was to evaluate significance of QTd and QT interval variability between adjacent precordial leads (QTdl) for prediction of successful early TH in acute coronary syndrome (ACS).

Two groups of patients after 6 hours from the beginning of acute coronary attack with elevation of ST segment on ECG were under investigation: I group - 26 patients with resolution of ST $\geq$ 70% after 60-90 min from the starting of TH and II group - 21 patients with no resolution of ST.

QTd was defined as the difference between maximal and minimal QT interval and QTd as the difference between adjacent precordial ECG leads.

QTd is a marker of successful TH but does not predict its efficiency, QTd $\leq$ 50 predicted TH with 80% sensitivity, 85% specificity and 87% positive predictive value.

**Key words:** thrombolysis, acute coronary syndrome, predictive marker, 12 lead ECG.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ ИЗМЕРЕНИЕМ ВАРИАбельНОСТИ ИНТЕРВАЛА QT В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ГРУДНЫХ ОТВЕДЕНИЯХ СТАНДАРТНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

**Гегешидзе Н.Д.<sup>1</sup>, Табукашвили Р.И.<sup>1</sup>, Цикаришвили С.Ш.<sup>2</sup>, Пагава З.Т.<sup>2</sup>, Мамаладзе Г.Т.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №4; <sup>2</sup>Институт кардиологии им М. Цинамдзеришвили

Известно, что уменьшение дисперсии интервала QT (QTd) в 12 стандартных отведениях ассоциируется с успешным тромболитизмом при остром инфаркте миокарда, но прогностического значения этого показателя для предсказания эффективного тромболитизиса не установлено.

Целью исследования явилось определение возможности прогнозирования ранней (60-90 мин.) эффективности ТТ на основании изучения вариабельности интервала QT в 12 ЭКГ отведениях и некоторых клинических показателей.

Определялась QTd как разность между максимальной и минимальной продолжительностью интервала QT в 12 ЭКГ отведениях, вариабельность интервала QT в последовательных грудных ЭКГ отведениях (QTdl). Учитывались возраст, пол больных, наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса. Среди 47 больных острым коронарным синдромом спустя 6 часов после возникновения острой ишемии с элевацией сегмента ST на ЭКГ. Выделены 2 группы: I - с полной резольвцией элевации сегмента ST на ЭКГ через 60-90 мин. после ТТ стрептокиназой (понижение ST $\geq$ 70%) 26 больных и II группа - с понижением 51 $\leq$ 20% - 21 больной.

Установлено, что для I группы больных прогностическое значение имеет QTdl $\leq$ 50 мск, для II группы - возраст больных старше 60 лет, женский пол, наличие гипертрофии ЛЖ.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.И. Канетивадзе*

## NEW TYPE OF PULSATE FLOW SYSTEM FOR ARTIFICIAL HEART-LUNG BYPASS

Khodeli N., Chkhaidze Z., Eqvtimishvili T., Partsakhashvili J., Sologashvili T.

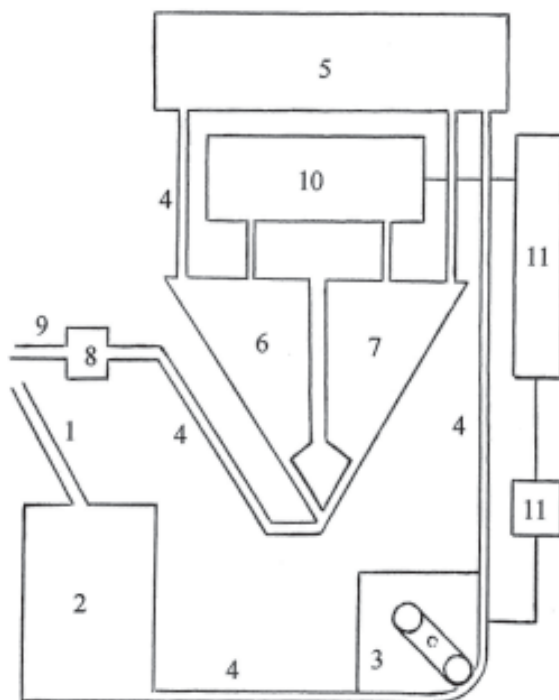
*Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery,  
Faculty of Medicine, Javakhishvili Tbilisi State University*

Traditional method of artificial heart-lung bypass (AHLB) during cardiac surgery employs roller pumps in the artificial circulation systems. Because such pumps create non-physiological blood flow in the arterial system, the homeostasis of the body is subjected to a number of negative effects [1,2,11]. In order to avoid these effects, frequent control, as well as corrections by medications is needed during the perfusion and post-perfusion periods [3-5,10]. In the perfusion system developed in our laboratory [Patent - Sakpatenti P2467], ventricular assisting device (VAD) is used as a main pumping module, which is a rather technologically sophisticated and expensive gadget [6,7,13]. For this reason, even though the device generates the maximum physiological blood flow in the arterial system, it has not found usage in AHLB systems to this day.

We set as our goal the development of a relatively inexpensive, simple and reliable pulsate flow pump in the heart-lung bypass device to ensure maximum physiological blood flow in the arterial system.

**Materials and methods.** In our own construction of artificial heart-lung bypass system (figure), for performing

the function of a pumping device, instead of VAD we used two standard cardiotomy (arterial) reservoirs of hermetic type, fixed at the same level under the oxygenator. They each had the capacity of 1500 ml. Y-shaped connectors and blood tubes connect inlet ports of reservoirs to each other and to the outlet port of the oxygenator. The outlet ports of reservoirs are connected to each other and to the arterial filter with similar connectors and tubes. During the operation of the device, mobilized venous blood was gravitationally flowing from the right chamber of biomodel's heart into the venous reservoir. From this reservoir, the rolling pump supplied blood in the oxygenator, located 40 cm above the operating table. From here, the arterial blood flowed and accumulated in one of the arterial reservoirs with closed outlet port, located beneath the oxygenator. After the first reservoir filled up, its inlet port closed and the arterial blood continued to flow into the second reservoir. At this time, the outlet port of the first reservoir opened and blood flowed through arterial filter to aorta. The pressure of the blood supply was maintained by pneumo-impulse control system of VAD, which created pulsate flow in aorta.



1. Vena cava superior and inferior canulas
2. Venous reservoir
3. Roller pump
4. Blood tubing
5. Oxygenator
6. First arterial reservoir
7. Second arterial reservoir
8. Arterial filter
9. Aortic canula
10. Compressor
11. Driving system

Figure. Pulsatile blood flow system for AHLB

Experimental studies (total of 12) were carried out on mongrel dogs of both sexes. Under endotracheal narcosis, we carried out sternotomy, pericardiotomy, and the mobilization of the heart and its capital vessels. The canulas were chosen according to the animal's weight and placed into vena cava superior and inferior, and into aorta. Y-type connectors connected vena cava canulas to the inlet port of the venous reservoir, and the outlet port of arterial filter to the aorta canula. We began parallel circulation around the heart and lungs. Using a Swedish-made polygraph "Mingograf-82" we monitored the electrocardiogram, systemic arterial and venous tension (on femoral vessels of the lower limb) and left arterial pressure (with a special transmural microcatheter). We measured blood flow in the outlet port of arterial filter and on the femoral artery with a flow meter

"Nihon Kohden" - Japan [6]. Experimental data were analysed using descriptive statistical methods.

**Results and their discussion.** Every test was non-sterile. The experiments were divided into three groups, by the time length of AHLB (Short duration - 30 minutes; medium duration - 120 minutes; and long duration - 300 minutes). In each experiment, we distinguished three stages: before cardioplegia - period of parallel perfusion while the heart is stopped - cardioplegia period; and after the heart function resumption - the reperfusion period. Table 1 presents the dynamics of systemic and left atrial tension by duration and the experimental stage. Table 2 represents the indicators of output for the same period in the outlet port of the artificial system and on the arteria femoralis of the biomodel.

Table 1. The dynamics of systemic and left atrial tension by experimental stages

group and AHLB duration	experimental stages	tension in art. femoralis (mm Hg)		tension in left atrium (mm Hg)
		sistolic	diastolic	
I (30 min)	I - parallel perf.	150	95	8
	II - cardioplegia	135	80	0
	III - reperfusion	140	85	10
II (120 min)	I - parallel perf.	140	90	12
	II - cardioplegia	110	55	0
	III - reperfusion	115	60	15
III (300 min)	I - parallel perf.	130	75	7
	II - cardioplegia	125	65	2
	III - reperfusion	100	40	9

Table 2. The dynamics of magnetic flowmeter indicators by experimental stages

group and AHLB duration	experimental stages	artificial system output (ml/min)	blood flow in art. femoralis (ml/min)
I (30 min)	I - parallel perf.	800	55
	II - cardioplegia	1350	60
	III - reperfusion	1000	50
II (120 min)	I - parallel perf.	750	65
	II - cardioplegia	1400	65
	III - reperfusion	900	40
III (300 min)	I - parallel perf.	650	65
	II - cardioplegia	1300	55
	III - reperfusion	950	55

The duration of parallel perfusion was 10-15 minutes. The duration of a single, crystalloid, hypothermic cardioplegia did not exceed 20 minutes. For the remaining period of each experiment we carried out postcardioplegic reperfusion. Therefore, postcardioplegic reperfusion in the first group lasted for 5 minutes, in the second group for 85 minutes, and in the third group for 275 minutes. This time, synchro-pulsation according to the cardiogram was not among our goals. The pulsating frequency of artificial pumps was 60-80 beats per minute. The systolic volume was adjusted according to the animal's weight, in 35 ml to 55 ml range. Table 3 represents the occurrences of heart function resumption in the reperfusion period, by groups. In the first group, a sponta-

neous (i.e. on its own) resumption of heart's adequate functioning was observed in four cases; in the second group - in one case (in two cases defibrillation was required, in one - the heart function did not resume); in the third group natural resumption occurred twice, and defibrillation was required twice.

At any stage of perfusion, physiological systolic-diastolic gradient was maintained in all three groups. In the body of the biomodel, this gradient maintained maximum closeness to the normal perfusion of tissues and organs. During parallel perfusion period, blood flow shunting caused the left atrial tension to diminish. This created conditions for myocardium rehabilitation, especially while shunting

volume exceeded 50%. During cardioplegia period, we did not alter pulsate frequency and volume. After cross clamping of aorta and sealing of vena cava around the inserted canulas, total AHLB was performed. As table 1 reveals, arterial tension and blood flow was not significantly tested. We started reperfusion after declamping of aorta. At this time, the blood flow of artificial system diminished, while we increased the tension at the expense of increases in each cycle's systolic pressure. The frequency of spon-

taneous (independent) resumption of heart function was an indicator of the quality of cardioplegia and reperfusion (table 3). Hence, spontaneous resumption of heart function was observed during short reperfusion in all four cases of the first group. During the long-lasting reperfusion in the second and third groups, carried out nonsynchronously, post-cardioplegic myocardium rehabilitation could not be adequately executed, which coincided, with the indicators of other authors [8,9,12].

Table 3. Indicators of heart function resumption by durations of the experiment

Group and AHLB duration	Resumption of heart function during reperfusion	Resumption of heart function as a result of defibrillation	Heart function did not resume	All
I (30 min)	4	0	0	4
II (120 min)	1	2	1	4
III (300 min)	2	2	0	4

As the results reveal, the pulsate system that we developed creates an adequate perfusion blood flow in the arterial system of the biomodel. This system enables us to control not only the pulsating frequency, but also the volume of each stroke. To attain the maximal physiological blood flow, the necessity of synchronizing the perfusion system with the heart function must be considered.

#### REFERENCES

1. Зацепина Н.Е. и др. Влияние некоторых параметров перфузии на функциональную характеристику тромбоцитов // Анестезиол. и реанимат. - 1999. - N5. - С. 32-34.
2. Кайдаш А.Н. Методика профилактики воздушной эмболии при повторных операциях на сердце с искусственным кровообращением без кардиализа // Грудн. и серд.-сосуд. хир. - М.: Медицина. - 1993. - N6. - С. 46-9.
3. Amsel B.J., Raemae K.J., Walter P.J. ect. Simultaneous right ventricular contraction and left ventricular fibrillation during cardiopulmonary bypass // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 1991. - vol. 5. - N10. - P. 557-559.
4. Asimakopoulos G., Smith P.L., Ratnatunga C.P., ect. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. - 1999. - vol. 68. - N3. - P. 1107-15.
5. Baldwin R.T., Radipasaoglu K.A., Radovancevic B., ect. The development of a clinically relevant canine model of postperfusion syndrome // ASAIO-Trans. - 1991. - vol. 37. - N3. - P. 484-485.
6. Chilaya S.M., Khodeli N.G. Biventricular bypass: alternative to univentricular bypass and total artificial heart-bridge // Artificial Organs. - 1991. - vol. 15. - N5. - P. 357-362.
7. Cohen D.J., Genecov D.G., Clem M.F. Effect of synchronous and asynchronous pulsatile flow during biventricular bypass // ASAIO-Trans. - 1991. - vol. 37. - N3. - P. 363-6.
8. Dapper F., Nepl H., Wozniak G. ect. Influence of 4 different membrane oxygenators on inflammation-like processes during extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile flow // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 1992. - vol. 6. - N1. - P. 18-24.
9. Oz M.C., Argenziano M., Catanese K.A., ect. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices: are they an alternative to transplantation? // Circulation. - 1997.

- N 95(7). - P. 1844-52.

10. Rakhorst G., Hensens A.G., Verkerke G.J., ect. In-vivo evaluation of the "HIA-VAD": a new ventricular assist device // J.Thorac.Cardiovasc.Surg. - 1994. - vol. 42. - N3. - P. 136-40.
11. Sistino J.J., Acsell J.R. Systemic inflammatory response syndrome following emergency cardiopulmonary bypass: a case report // J. Extra Corpor. Technol. - 1999. - vol. 31. - N1. - P. 37.
12. Taenaka Y., Tatsumi E., Sakaki M., ect. Peripheral circulation during nonpulsatile perfusion in chronic awake animals // ASAIO-Trans. - 1991. - vol. 37. - N3. - P. 365-6.
13. Tominaga R., Smith W., Massiello A. Chronic nonpulsatile blood flow. II. Hemodynamic responses to progressive exercise in calves with chronic nonpulsatile biventricular bypass // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1996. - vol. 111. - N4. - P. 857-62.

#### SUMMARY

#### NEW TYPE OF PULSATE FLOW SYSTEM FOR ARTIFICIAL HEART-LUNG BYPASS

**Khodeli N., Chkhaidze Z., Eqtimishvili T., Partsakhashvili J., Sologashvili T.**

*Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Faculty of Medicine, Javakhishvili Tbilisi State University*

In the artificial system of heart-lung bypass, used during the surgery on stopped heart, a com-mon problem-causing device is a roller pump. Inexpensive, simple, yet dependable device is in the process of development, with characteristics maximally approximated to the physiolo-gical parameters of the organism's natural heart. Substituting for the roller pumps, this device consists of two reservoirs. Hermetic reservoirs are interconnected in parallel. They also connect to other parts of the system with blood tubing. A pneumo consol for artificial ventricles represents the control system and ensures pulsate blood flow in the biomodels. The developed device provided not only an opportunity to assign frequency of a pulsation, but also an opportunity of control in each output volume. For fulfilment of maximum physiologic blood flow, it is necessary to provide cardiosyn-chronized mode of perfusion.

**Key words:** artificial heart-lung bypass, reservoir, perfusion system.

## РЕЗЮМЕ

### СИСТЕМА ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА НОВОГО ТИПА ДЛЯ ИСКУССТВЕННОГО СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО ОБХОДА

Ходели Н.Г., Чхандзе З.А., Эквимишвили Т.В., Парцашвили Дж.Д., Сологашвили Т.Р.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, кафедра топо-графической анатомии и оперативной хирургии*

В системах искусственного сердечно-легочного обхода, используемых во время операций на остановленном серд-

це, одним из основных травмирующих факторов является роликовый насос, функционирующий в качестве нагнетательного устройства. Разработано дешевое, простое, но надежное насосное устройство, по своим выходным характеристикам приближенное к физиологическим параметрам естественного сердца. Оно заменяет роликовый насос, комплектуется из двух герметичных резервуаров параллельно соединенных между собой и с деталями системы собственной конструкции. Система управления представлена пневмоприводом для искусственных желудочков сердца и обеспечивает пульсирующий поток в артериальной системе биомодели. Предлагаемое устройство обеспечивает не только возможность задания частоты пульсации, но и управления каждым ударным объемом. Для достижения максимально физиологичного кровотока необходим кардиосинхронизированный режим перфузии.

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

*Научная публикация*

## КОЛЕБАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Каджая Г.В.

*НИИ терапии; Кардиологическая клиника ООО "Ранди"*

Атеросклероз - полиэтиологическая болезнь. В механизме его развития основную роль играет повреждение эластичных элементов интимы в последующем ответной пролиферацией гладких миоцитов. На месте повреждения эндотелия происходит осаждение и агрегация тромбоцитов. Из них выделяются биологически активные вещества, которые усугубляют повреждение эндотелия. Под их влиянием гладкие миоциты переходят из меди в интиму и подлежат пролиферации. В итоге, происходит инфильтрация интимы гладкими миоцитами и соединительной тканью, после чего липиды накапливаются в клетках и в неклеточном пространстве. Все это обуславливает формирование атеросклеротической бляшки [8,10,11].

Индукторами воспалительного ответа являются свободные радикалы, реактогенные формы кислорода и окисленные липопротеиды низкой плотности. Вследствие их воздействия происходит дестабилизация атеросклеротической бляшки (активированные макрофаги нарушают целостность фиброзной оболочки и оголяется детрит) и развивается тромбоз.

В пользу воспалительной теории атерогенеза свидетельствует и тот факт, что в крови больных ИБС возрастает

уровень белков острой фазы, прежде всего С-реактивного белка (С-РБ) [4,5,7].

С-РБ наиболее изученный маркер воспаления, для определения которого в крови разработаны высокочувствительные методы. Известно, что повышение уровня С-РБ является предиктором неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом (ОКС), а у здоровых людей - предиктором риска развития коронарной болезни сердца (КБС). С-РБ синтезируется гепатоцитами в ответ на стимуляцию цитокинами. Он обнаружен в атеросклеротической бляшке и при раннем атеросклеротическом повреждении появляется раньше макрофагов. Кроме того, С-РБ способствует продукции тканевого фактора моноцитами. Поэтому, С-РБ является патогенетическим фактором развития ОКС [3,12].

Под ОКС подразумевается не только собственно крупноочаговый инфаркт миокарда, но и все проявления дестабилизации при коронарной болезни сердца. Таким образом, ОКС является прежде всего маркером прединфарктного состояния, указывает на реальную угрозу трансмурального инфаркта миокарда и необходимость безотлагательных лечебных действий с целью его предотвращения [6].

В лечении ОКС большую роль играют статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА редуктазы), которые действуют на воспалительный процесс атеросклеротической бляшки, что характерно целому классу статинов. Статины снижают уровень атерогенных липидов и уменьшают риск развития ОКС, особенно у пациентов с высоким уровнем С-РБ.

Кроме того, для статинов характерны плейотропные свойства, не влияющие на уровень липидов: сохранение и восстановление барьерной функции, улучшение состояния эндотелия и вазомоторной функции, противовоспалительное действие, угнетение пролиферации гладкомышечных клеток и стабилизация атеросклеротической бляшки [1,2].

В нашем исследовании мы использовали аторвастатин (липримар), который принадлежит к синтетическим статинам. Он, в отличие, от других статинов, более эффективно снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и С-РБ.

Целью нашего исследования явилось установить влияние аторвастатина на уровень С-реактивного белка в первые дни развития острого коронарного синдрома.

**Материал и методы.** В исследование были включены 32 больных (15 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст  $61 \pm 10$  лет). Критериями для включения в исследование явились: 1) наличие приступа ангинозных болей в покое в ближайшие 3 часа до госпитализации, которые продолжались не менее 15 мин., 2) смещение (элевация или депрессия) сегмента ST в двух и более отведениях ЭКГ (более 0,1 мм) и/или формирование отрицательных зубцов T минимум в 2-х отведениях.

В исследование не включались больные, имевшие на момент развития приступа следующие характеристики: признаки сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения мочегонных препаратов, АД выше 200/120 мм рт. ст. при поступлении или на момент развития болевого приступа, тахикардию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более чем 135/мин., брадикардию с ЧСС менее 45/мин., анемию с уровнем гемоглобина 100г/л, сахарный диабет, противопоказания к лечению гепарином и аспирином. Критериями исключения из исследования были также перенесенный инфаркт миокарда, наличие воспалительного заболевания или лабораторных признаков выраженного воспаления, заболевания печени с лабораторным подтверждением, больные, принимавшие гипوليлипемические препараты в течение последних 3-х месяцев. У всех больных с момента поступления в стационар лечение проводилось по рекомендациям Американской ассоциации сердца (АНА).

Больные были распределены на две группы: I группу составили больные (n=17), получавшие аторвастатин в дозе 40 мг/сут, II группа (n=15) – контрольная.

Первую дозу (40 мг в день) аторвастатина больные получали сразу после поступления в стационар. Дальнейший прием лекарства осуществлялся ежедневно в одно и то же время. Длительность приема аторвастатина составила 14 суток.

Во время лечения из исследования были исключены 3 пациента: 2 - из I группы на II сутки лечения, 1 - из II группы на III сутки лечения по собственному желанию. Они были переведены в другой стационар.

Кровь забирали до начала приема аторвастатина, на 7-й и 14-й дни утром, натощак.

С-РБ определяли в сыворотке крови больных с помощью высокочувствительного теста. Контроль за безопасностью приема препаратов осуществлялся путем наблюдения за уровнем трансаминаз и креатинфосфокиназы (КФК) крови на 7-й и 14-й дни после приема препаратов. Полученные в результате исследований данные обработаны статистическим методом в компьютерной программе Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Статистически значимых различий между больными двух групп по исходным клиническим показателям и лечению на догоспитальном этапе не выявлено. В обеих группах более 90% больных имели артериальную гипертензию.

Результаты определения уровня С-РБ представлены в таблице. Исходные средние величины С-РБ достоверно не отличались в обеих группах и составили 22,48 и 22,79 мг/л для I и II групп соответственно. При анализе динамики уровня С-РБ в обеих группах статистически значимых изменений показателя на 7-ой день лечения не выявлено, хотя у больных II группы отмечалось более значимое увеличение уровня С-РБ, чем в I группе. К 14 дню отмечалась тенденция снижения показателя в I группе и повышение показателя во II группе.

В I группе снижение С-РБ от исходного уровня к 14-у дню стало достоверным на 16, 54% (от  $22,48 \pm 1,65$  до  $18,76 \pm 1,55$ ), а во II группе уровень С-РБ повысился на 9,12% (от  $22,79 \pm 1,67$  до  $24,87 \pm 1,24$ ).

Клинически значимых побочных явлений за период исследования в I группе не отмечено. У трех больных на фоне приема аторвастатина 40 мг/сут. появилась легкая диспепсия, не сопровождавшаяся изменениями лабораторных показателей и не потребовавшая отмены препарата.

Таблица. Уровень С-реактивного белка в крови (мг/л) у больных острым коронарным синдромом

Группы больных	День лечения	С-реактивный белок (мг/л)
I группа		
N=17	Исходный уровень	22,48±1,65
N=15	7-й день	23,18±1,43
N=15	14-й день	18,76±1,55
II группа		
N=15	Исходный уровень	22,79±1,67
N=14	7-й день	23,87±1,52
N=14	14-й день	24,87±1,24

У 2-х больных I группы и 8-и больных II группы был зафиксирован инфаркт миокарда (31%), однако смертельных исходов не отмечалось.

В настоящее время накоплены многочисленные экспериментальные и клинические данные о влиянии статинов на системные маркеры воспаления, в том числе на С-РБ. Согласно результатам крупного международного проекта (MIRACL) по изучению воздействия статина на уровень С-РБ при ОКС, применение аторвастатина в дозе 80мг/сут, начатое в течение 24-96 часов с момента возникновения симптомов, сопровождалось снижением уровня С-РБ спустя 16 недель после приема препарата [9].

На нашем материале снижение С-РБ при лечении аторвастатином произошло к концу второй недели. Это указывает на то, что терапия аторвастатином уменьшает риск развития воспаления достаточно быстро.

Раннее применение аторвастатина у больных ОКС (начиная с первых 14 дней), привело к снижению уровня С-РБ.

Клинически значимых побочных явлений при применении статинов в раннем периоде обострения коронарной болезни сердца не отмечено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич М.А. Лечение статинами - базисная терапия коронарной болезни сердца // Клиническая медицина. – 2003. - N12. – С. 60-62.
2. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Шек А.Б., Левкович О.А., Ташкенбаева Н.Ф. Ранние сосудистые эффекты статинов у больных нестабильной стенокардией // Клиническая Фармакология и Терапия. – 2002. - N11. – Р. 41-43.
3. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Деев А.Д. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина // Кардиология. – 2003. - N1. – С. 7-18.
4. Фомин В.В., Парамонов А.Д. Статины и острый коронарный синдром: аргументы в пользу назначения // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. - N13. – Р. 81-84.
5. Ferreiros E.R., Boissonet C.P., Pizarro R. et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina // Circulation. – 1999. - N100. – Р. 1958-63.

6. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group // Lancet. – 1997. - N349. – Р. 462-66.
7. Iftikhar J.K., Bernard J.G. Markers of inflammation and thrombosis. Clues to plaque instability? // Am Heart J. – 2003. - N145. – Р. 941-42.
8. Meir K., Leitersdorf E., Charles H.H. Inflammation in atherosclerosis: causal or casual? The need for randomized trials. // Am. Heart J. – 2003. - N146. – Р. 199-202.
9. Kinlay S., Rafai N., Libby P. et al. Effect of atorvastatin on C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes: a substudy of the MIRACL trial (abstract) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. - N39. - P. 322-323.
10. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation. – 2002. - N105. – P. 1135-43.
11. Lindahl B., Toss H., Seigbahn A., Venge P., Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group: Fragmin during instability in coronary artery disease // N. Engl. J. Med. – 2000. - N343. – P. 1139-47.
12. Riker P., Haughie P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease // J. Investig. Med. – 1998. - N46. – P. 391-395.
13. Tomoda H., Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction // Am. Heart J. – 2000. - N140. – P. 324-328.
14. Chumburidze Sh.D. Anti-inflammatory activity of liprimar in patients with coronary heart disease. Oral presentation. Abstract N 0210. - 11<sup>th</sup> International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. - Monreal QC, Canada. - May 18-21, 2002.
15. Chumburidze Sh.D. Effects of long-term atorvastatin treatment in patients with acute coronary syndromes. Poster presentation. - 5<sup>th</sup> International Congress on Coronary Artery Disease – From Prevention to Intervention. - ICCAD. - Florence, Italy. - October 19-22, 2003.

## SUMMARY

### FLUCTUATION OF C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Kajaia G.

Research Institute of Therapy; Cardiology Clinic "Randi Ltd.", Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to find out whether early use of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome is associ-

ated with rapid changes of plasma levels of the marker of inflammation – C-reactive protein. 32 patients (15 male, 17 female; no more than 3 hours from pain onset, age  $61 \pm 10$  years) treated with AHA recommendations, were assigned to the two groups. In the I group (n=17) patients received atorvastatin (liprimar) 40 mg/day, II group (n=15) represented the control group. Plasma level of C-reactive protein (hs-CRP) was assessed by highly sensitive method at baseline, on days 7 and 14. Baseline clinical characteristics and C-reactive protein level were similar in all groups. C-reactive protein level was increased in both groups

from the baseline on day 7 ( $p < 0,01$ ). In group I C-reactive protein level was decreased by 16,54% from the baseline on day 14 (from  $22,48 \pm 1,65$  to  $18,76 \pm 1,55$  mg/l,  $p = 1,7$ ). In II group C-reactive protein level was increased by 9,12% from baseline on day 14 (from  $22,79 \pm 1,67$  to  $24,87 \pm 1,24$  mg/l,  $p < 0,0005$ ). In patients with acute coronary syndrome early use of atorvastatin was associated with rapid decrease of C-reactive protein level.

**Key words:** acute coronary syndrome; atorvastatin; C-reactive protein.

## РЕЗЮМЕ

### КОЛЕБАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Каджая Г.В.

*НИИ терапии; Кардиологическая клиника ООО "Ранди"*

Целью исследования явилось изучить влияние раннего применения аторвастатина на уровень маркера воспаления С-реактивного белка (С-РБ) в плазме крови больных острым коронарным синдромом. Нами наблюдались 32 больных (15 - мужчин, 17 - женщин) в возрасте  $61 \pm 10$  лет (не более 3-х часов от начала приступа боли) получавших лечение по рекомендациям АНА. Больные были разделены на две группы. В I группе (n=17) больные принимали аторвастатин (липримар) 40мг/сут., II группа (n=15) была контрольная. Оценивали уровень высокочувствительного С-РБ в плазме крови сразу после поступления в стационар, а также на 7-й и 14-й дни.

Исходные клинические характеристики, уровни С-РБ у больных обеих групп достоверно не различались. В обеих груп-

пах было отмечено увеличение уровня С-РБ к 7-у дню ( $p < 0,01$ ) в сравнении с исходным показателем. К 14-у дню в I группе было отмечено снижение уровня С-РБ на 16,54% (от  $22,48 \pm 1,65$  до  $18,76 \pm 1,55$  мг/л  $p = 1,7$ ), а во II группе повышение уровня С-РБ на 9,12% (от  $22,79 \pm 1,67$  до  $24,87 \pm 1,24$  мг/л  $p < 0,0005$ ) по сравнению с исходной величиной.

Таким образом, следует заключить, что у больных с острым коронарным синдромом при применении аторвастатина происходило быстрое (в течение 14 дней) снижение уровня С-РБ.

*Рецензент: д.м.н. Ш.Д. Чумбуридзе*

*Научная публикация*

### FLOW-MEDIATED DILATION IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

Chigogidze T., Simonia G.

*Department of Internal Medicine, Tbilisi State Medical University*

During the last decades diastolic dysfunction has been one of the intensively studied cardiac pathologies. Diastolic dysfunction often precedes and takes longer to recover from than systolic dysfunction [1,8,12,14]. Moreover, recently it has been hypothesized that left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is present in all patients who have heart failure regardless of left ventricular ejection fraction, and that diastolic dysfunction is an important determinant of the severity of heart failure and its prognosis [3,12].

It has been shown that coronary endothelial dysfunction is associated with rather high risk for development of both systolic and diastolic dysfunction [2,10,12]. Through numerous ways (release of vasoactive factors such as nitric oxide, endothelin, prostacyclin, production of cytokines and growth factors, etc) endothelial dysfunction may have a direct effect of ventricular relaxation capacity [2,4,7,8].

Myocardial ischemia has been considered to be the most common cause of diastolic dysfunction.



LVDD is present in the very early phases of acute MI, and it is associated with the development of in-hospital HF and cardiac death during 12 months of follow-up [5-7,9]. Several studies [5,13-15] have documented recovery of diastolic function following reperfusion by either coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary interventions.

Abnormalities in endothelium-dependent vasodilation may be detected in peripheral arteries before the development of overt myocardial dysfunction. Brachial artery ultrasound during reactive hyperemia is a noninvasive method of assessing endothelial function, measured by flow-mediated vasodilation (FMD).

The purpose of the current study was to assess endothelium-dependent FMD of the brachial artery in patients with LVDD.

**Material and methods.** Thirty six male patients (mean age  $49 \pm 6$  years) with LVDD due to CAD (22 patients) and essential hypertension (14 patients) as well as 18 male patients without LVDD (12 patients with CAD and 6 with hypertension) of matched age were enrolled in the present study. Fifteen healthy males represented the control group. The exclusion criteria were (a) not receiving nitrate therapy at the time of endothelial function evaluation; (b) previous myocardial infarction or revascularization with coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty; (c) diabetes mellitus, rheumatic diseases, severe renal diseases and (c) incapacity or refusal to give informed consent.

Left ventricular diastolic dysfunction was verified by Doppler ultrasound study. Two-dimensional guided pulsed Doppler investigation of left ventricular inflow was performed from the apical 2- or 4-chamber inflow between the mitral annulus and leaflet tips, and recordings of left ventricular inflow velocity profile were made at the point of maximal early velocity. Doppler indices were measured directly on-line during the examination: peak early diastolic velocity (E wave), peak atrial diastolic velocity (A wave), deceleration time of early velocity (time from peak E velocity to the extrapolation of decline of the velocity to the baseline value), and isovolumic-relaxation time (IVRT; time from aortic valve closure to mitral valve opening). The early to atrial peak velocity ratio (E/A ratio) was calculated.

Brachial artery study (4): All of the patients were observed according to a standard protocol. Briefly, all of the patients were instructed to fast overnight and to refrain from smoking or drinking coffee or alcohol on the morning of the endothelial study day. All of the patients were not receiving nitrate therapy at the time of

testing. Patients were not allowed to perform any physical activity during the 12 hours before testing. All of the studies were performed in a temperature-controlled room ( $20^{\circ}$  to  $25^{\circ}\text{C}$ ). The diameter of the brachial artery was measured from 2D ultrasound images. In each study, scans were taken at rest, during reactive hyperemia, at rest again, and after administration of sublingual Isosorbide Dinitrate (ISDN, Germany). The brachial artery was scanned in longitudinal section, either on the right or on the left forearm, 2 to 15 cm above the elbow. The focus zone was set to optimize images of the lumen/arterial wall interface, and machine-operating parameters were not changed during the rest of the study. The arterial diameter was measured at a fixed distance from an anatomic marker, such as a bifurcation. Measurements were taken from the anterior to the posterior "m" line at end-diastole, incident with the R-wave on the electrocardiogram. Three cardiac cycles were analyzed for each scan, and measurements were averaged. After the baseline measurements, a pneumatic tourniquet was inflated below the elbow to 300 mm Hg; forearm cuff occlusion was maintained for 4,5 minutes. Therefore, the diameter of the artery was measured at 1 minute after cuff deflation. After 10 minutes of vessel recovery, resting scan and measurements were repeated. Sublingual ISDN (0,5 mg) was successively administered to evaluate endothelium-independent vasodilation. The last set of scans was performed 3 minutes after ISDN intake. Endothelium-dependent peripheral %FMD was expressed as the percent change of brachial artery diameter 1 minute after forearm occlusion release, with baseline resting diameter used as a reference. Endothelium-independent peripheral vasodilation was expressed as the percent change of brachial artery diameter 3 minutes after sublingual ISDN administration, with baseline resting diameter used as a reference. Brachial blood flow was calculated from Doppler flow-velocity measurements.

The data were analyzed with SPSS (Version 11.0). Continuous measures are expressed as mean value  $\pm$  SD. Continuous variables were analyzed according to the Student t test and Pearson correlation. A value of  $p < 0,05$  was considered statistically significant.

**Results and their discussion.** Our studies showed (fig. 1) significant decrease of FMD in patients with LVDD compared to those without LVDD ( $4,67\% \pm 1,68$  vs  $6,12\% \pm 2,54$ ,  $p < 0,05$ ). At the same time FMD in both groups appeared to be significantly lower than in healthy subjects. Post-ISDN vasodilation was almost similar in both groups of patients and lower than in controls.

FMD did not significantly differ in CAD and hypertensive patients and was lower than in healthy subjects (fig. 2).

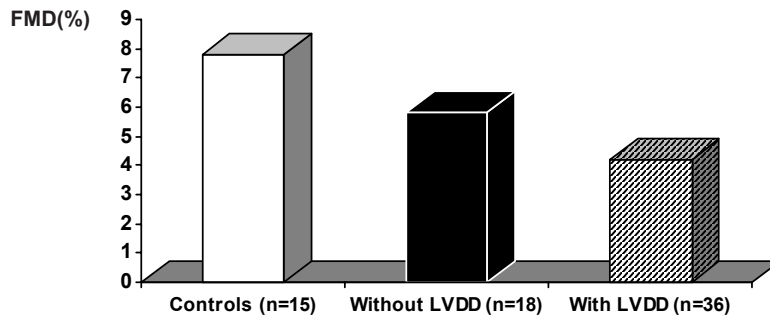


Fig.1. FMD (%) in patients with and without LVDD

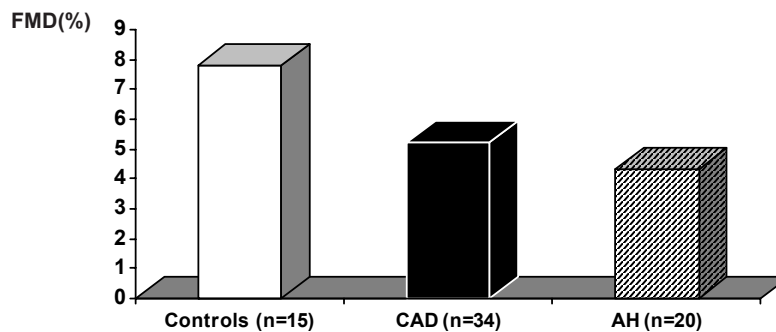


Fig.2. FMD (%) in patients with CAD and arterial hypertension (AH)

The post-ISDN vasodilatation did not differ regarding presence of LVDD or causative disease (CAD or arterial

hypertension) and its extent was lower than in healthy controls (table).

Table. Changes in post ISDN (%) in controls and patients groups

Groups	post-ISDN (%)
Controls (n=15)	13,3±4,72
Patients with LVDD (n=36)	11,3±4,72
Patients without LVDD (n=18)	12,6±3,97
Patients with CAD (n=34)	11,7±3,24
Patients with AH (n=20)	10,3±4,59

\* -  $p < 0,05$  compared to controls

Moderate positive correlation was found between %FMD and the end-diastolic filling of the left ventricle ( $r=0,384$ ,  $p<0,05$ ). A weak correlation was found between FMD and post-ISDN vasodilation ( $r=0,231$ ,  $p>0,05$ ).

Numerous studies have showed that endothelial dysfunction even in the absence of obstructive CAD is associated with and increased risk for cardiac events including development of heart failure [2,3,9]. Our findings might be considered as additional confirmation of possible negative effect of endothelial dysfunction on diastolic capacity of the left ventricle. Notable, that administration of drugs that improve endothelial function (ACE inhibitors, aspirin, L-arginine) usually are widely used for the treatment of diastolic heart failure.

In our studies we used brachial artery ultrasonography as a reliable non-invasive marker of endothelial marker of en-

dothelial function, which allows repetitive dynamic assessment of both arterial diameter and velocity [11]. Flow mediated dilation (FMD) of the brachial artery in response to occlusion is proven to be one of effective measurements of endothelial dysfunction [15].

According to our study, there was not significant difference in FMD in patients with CAD compared with arterial hypertension. On the other hand, FMD was significantly lower in patients with LVDD than those without diastolic dysfunction. It has been shown that abnormalities in endothelium-dependent vasodilation may be detected in arteries before the development of overt atherosclerosis. We suggest that at the early stages of CAD and essential hypertension endothelial dysfunction of coronary and peripheral arteries may occur without negative effect on diastolic function of the left ventricle. Further progression

of CAD and arterial hypertension results in more significant deterioration of the endothelial function that in turn leads to the development of LVDD. Moreover, positive correlation was revealed between FMD and diastolic filling of the left ventricle.

We could not reveal significant differences in FMD in patients with CAD and arterial hypertension. In both groups FMD was lower than in healthy subjects. Thus, our findings are consistent with other studies.

Based on previous and our current study it may be considered that in patients with early stages CAD and arterial hypertension depressed FMD might be indicator of LVDD.

## REFERENCES

1. Bell D.M., Johns T.E., Lopez L.M. Endothelial dysfunction: implications for therapy of cardiovascular diseases // *Ann. Pharmacother.* – 1999. - N32. – P. 459-470.
2. Bonow R.O., Vitale D.F., Bacharach S.L. Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: reversal after coronary angioplasty // *Circulation.* – 1985. – N71. – P. 297-307.
3. Brucks S., Little W.C., Chao T., Kitzman D.W. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* – 2005. - N95. – P. 603-606.
4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. - N340. - P. 1111-1115.
5. Humphrey L.S., Topol E.J., Rosenfeld G.I. Immediate enhancement of left ventricular relaxation by coronary artery bypass grafting: intraoperative assessment // *Circulation.* – 1988. - N77. – P. 886-896.
6. Jambrik Z., Veneri L., Varga A., Rigo F., Borges A., Picano E. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 2004. - N148. – P. 684-689.
7. Katz D.L. Lifestyle and dietary modification for prevention of heart failure // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. - N88. – P. 1295-1320.
8. Kitzman D.W., Little W.C., Brubaker P.H., Anderson R.T., Hundley W.G., Stewart K.P., Marburger C.T. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure // *JAMA.* – 2002. - N288. – P. 2144-2150.
9. Klein L., Gheorghide M. Coronary artery disease and prevention of heart failure // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. - N88. – P. 1209-1235.
10. Labovitz A.J., Lewen M.K., Kern M. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1987. - N10. – P. 748-755.
11. Lekakis J.P., Papamichael C.M., Vemmos C.N. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. - N31. – P. 541-546.
12. Picini J.P., Klein L., Gheorghide M. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes // *Amer. J. Med.* – 2004. – N 116(Suppl 5A). – P. 64-75.
13. Poulsen S.H., Jensen S.E., Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial dysfunction // *Amer. Heart J.* – 1999. - N137. – P. 910-918.
14. Redfield M.M. Understanding “diastolic” heart failure // *N. Eng. J. Med.* – 2004. - N350. – P. 1930-1931.

15. Takase B., Uehata A., Akima T. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1998. - N82. – P. 1535-1539.

## SUMMARY

### FLOW-MEDIATED DILATION IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

Chigogidze T., Simonia G.

*Department of Internal Medicine, Tbilisi State Medical University*

The aim of the study was to evaluate the endothelium dependent FMD of the brachial artery in patients with LVDD. Endothelial function was assessed in 36 male patients (mean age 49±6 years) with LVDD due to CAD (22 patients) and essential hypertension (14 patients) as well as in 18 male patients (control group) without LVDD (12 patients with CAD and 6 with hypertension) of matched age. Our studies had showed significant decrease of FMD in patients with LVDD compared to those without LVDD (4,67%±1,68 vs. 6,12%±2,54, p<0,05). At the same time FMD in both groups appeared to be significantly lower than in healthy subjects. Post-ISDN vasodilation was almost similar in both groups of patients and lower than in controls. The post-ISDN vasodilatation did not differ regarding presence of LVDD or causative disease (CAD or arterial hypertension) and its extent was lower than in healthy controls. A weak correlation was found between FMD and post-ISDN vasodilatation (r=0,231, p>0,05). Data obtained suggest that endothelial dysfunction exists in patients with diastolic dysfunction. Based on these results it is considered that patients with early stages CAD and arterial hypertension depressed FMD might be indicator of LVDD.

**Key words:** endothelial dysfunction, flow mediated vasodilation, diastolic dysfunction of the left ventricle.

## РЕЗЮМЕ

### ОБУСЛОВЛЕННАЯ КРОВОТОКОМ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Чигогидзе Т.Г., Симония Г.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Целью нашего исследования явилась оценка эндотелий-зависимой, обусловленной кровотоком, вазодилатации (ОКВ) в плечевой артерии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ). Эндотелиальная функция определялась у 36 пациентов мужского пола в возрасте от 49±6 лет с ДДЛЖ, из них с сопутствующей ИБС - 22 пациента и эссенциальной гипертонией (ЭГ) - 14 пациентов, а также у 18 пацентов мужского пола (контрольная группа) без ДДЛЖ (12 пациентов с ИБС и 6 пациентов с ЭГ) сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп. Согласно нашим исследованиям, показатель ОКВ был снижен у пациентов с ДДЛЖ по сравнению с пациентами без ДДЛЖ (4,67%±1,68 vs. 6,12%±2,54, p<0,05). В то же время ОКВ у обеих групп был значи-

тельно снижен по сравнению с контрольной группой. Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД) после сублингвального приема нитроглицерина не отличалась в обеих группах больных независимо от присутствия ДДЛЖ или причин заболевания (ИБС или ЭГ), однако была ниже, чем в контрольной группе. Слабая корреляция наблюдалась между ОКВ и ЭНЗВД ( $r=0,231$ ,  $p>0,05$ ). Наши данные под-

тверждают существование эндотелиальной дисфункции у больных ДДЛЖ. Исходя из этого предположения, у пациентов с начальными признаками ИБС и ЭГ снижение ОКВ может стать индикатором ДДЛЖ.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Н. Нарсия*

*Научная публикация*

## РОЛЬ ПОГРАНИЧНЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ФОРМИРОВАНИИ ДЕВИАЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ

Базгадзе Т.В., Зурабашвили Д.З., Аллахвердиева Р.Т.

*НИИ психиатрии, Тбилиси*

Проблема нарушения поведения в подростковом возрасте была и остается весьма актуальной, так как представляет собой серьезную социальную проблему и создает дискомфорт как для общества, так и подростка [5]. Крайняя степень девиационного поведения характеризуется ярко выраженным диссоциальным, агрессивным и вызывающим типом поведения, что влечет за собой нарушение присущих этому возрасту социальных норм [8]. В подростковом возрасте актуализируется проблема нарушения поведения, поскольку этот возрастной период связан со многими внутриличностными проблемами [10]. Процесс формирования девиантного поведения сложный и многофакторный, где наряду с социально-психологическими и личностно-динамическими процессами не последнюю роль играют клиничко-психопатологические процессы, в частности пограничные нервно-психические расстройства [2].

В силу особенностей подросткового возраста патологические нарушения поведения являются в этом возрасте одним из наиболее частых симптомов [6]. Патологической почвой для развития поведенческих расстройств обычно служат акцентуации характера и психопатии, резидуальная церебрально-органическая патология, депрессия (деликвентный эквивалент), патологический пубертатный криз, педагогическая запущенность, неблагополучная социальная обстановка [7]. Нередки случаи сочетания упомянутых расстройств. В большинстве случаев подростки с нарушениями поведения вообще не попадают в поле зрения психиатра, а те подростки, которые попадают к специалисту, нередко в психоневрологических диспансерах на учет не ставятся. Поэтому данные об этих нарушениях практически отсутствуют [4].

Целью исследования явилось определение распространенности и структуры пограничных нервно-психических заболеваний среди подростков с нарушениями поведения.

**Материал и методы.** В рамках изучения данного вопроса нами были исследованы 48 подростков-правонарушителей в колонии для несовершеннолетних (Грузия, Тбилиси, Авчала) и городском подростковом распределителе (Грузия, Тбилиси, Глдани), и 50 подростков с нарушениями школьной адаптации (Тбилиси, №159 средняя школа). Использованы клиничко-анамнестический (психиатрическое собеседование, неврологические исследования) и экспериментально-психологический (тесты Люшера и ММПИ, Hand-тест, опросник агрессивности и враждебности Басса-Дарки, патохарактерологический опросник для подростков, тест Векслера) методы исследования. Материал обработан методами статистического анализа (частотный и кросстабуляционный методы).

**Результаты и их обсуждение.** На момент обследования у подростков констатировались признаки акцентуаций характера; психологического пубертатного криза; резидуальной церебрально-органической недостаточности без стойких нарушений психических функций; задержанного психосоциального развития с личностной незрелостью, легкими эмоционально-волевыми отклонениями, ограниченностью познавательных интересов и низким общеобразовательным уровнем; резидуальная экзогенно-органическая патология, психический и дисгармонический инфантилизм, повторяющиеся патохарактерологические реакции и патохарактерологическое формирование

личности [9]. Причем данные полученные в результате обследования подростков-правонарушителей и подростков с признаками школьной дезадаптации позволили обнаружить ряд интересных моментов. В обеих группах удельный вес пограничных психических отклонений довольно высок (49,0-50,0%), однако структура и тяжесть этих отклонений по группам разительно отличается. На момент обследования у подростков с явлениями школьной дезадаптации констатируются признаки: I - акцентуаций характера (51%);

II - психологического пубертатного криза (24%); III - резидуальной церебрально-органической недостаточности без стойких нарушений психических функций (15%); IV - задержанного психосоциального развития с личностной незрелостью, легкими эмоционально-волевыми отклонениями, ограниченностью познавательных интересов и низким общеобразовательным уровнем (10%). V- ночные страхи, обсессивно-фобический невроз, истерический невроз (8%) (диаграмма 1).

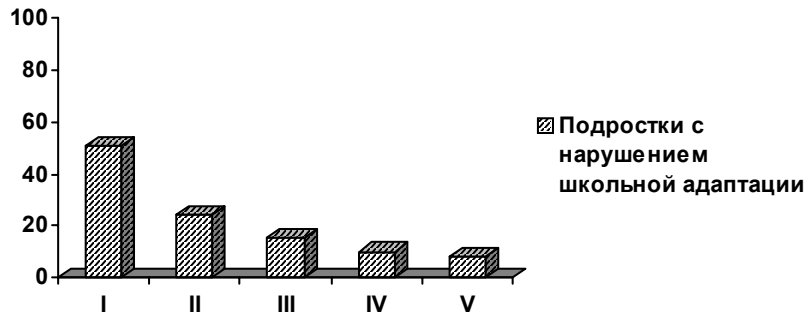


Диаграмма 1. Структура пограничных нервно-психических расстройств у подростков с нарушением школьной адаптации

В этой группе детей и подростков наблюдаются следующие варианты девиантного поведения: самовольное и систематическое уклонение от учебы - 74,8%; уходы из дома и бродяжничество - 42,%; акты вандализма и хулиганство - 15,6%; аутоагрессивное поведение - 10%.

У подростков-правонарушителей на первом месте по частоте выступают проявления резидуальной церебрально-органической недостаточности с компенсированными церебралестическими расстройствами и парциальной интеллектуальной недостаточностью, редуцированным психоорганическим синдромом (45,0%);

на втором - признаки аномально-личностных свойств с чертами возбудимости, волевой неустойчивости и гипертимности при формирующихся психопатиях, а также повторяющиеся патохарактерологические реакции (30,0%); на третьем - различные проявления задержки психического развития с выраженной когнитивной недостаточностью, парциальной эмоционально-личностной незрелостью и психофизическим инфантилизмом (25%). На четвертом - частота встречаемости невротических расстройств (11,0%) - ночные страхи, астенические симптомы с энурезом и раздражительной слабостью (диаграмма 2).

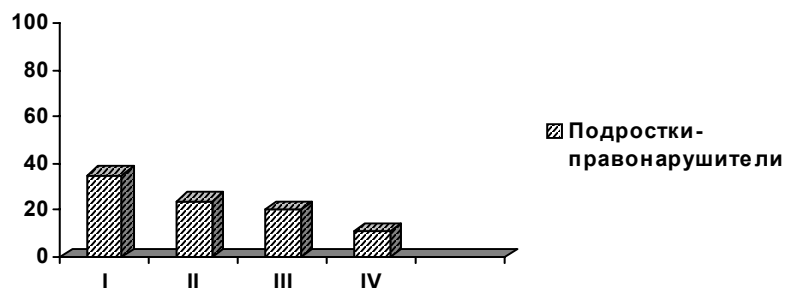


Диаграмма 2. Структура пограничных нервно-психических расстройств у подростков-правонарушителей

Обращают внимание также полученные низкие показатели IQ по тесту Векслера, причем в большинстве случаев пограничная умственная отсталость (55%) сочетается с крайней степенью педагогической и воспитательной запущенности, отсутствием у ребенка сформированности необходимых социальных навыков. Лишь 40% подростков-правонарушителей имели начальное образование. Спектр вариантов девиационного поведения среди

делинквентных подростков довольно широк: воровство - 45%; кражи со взломом - 25%; разбойные нападения с запугиванием жертвы или нанесением ей телесных повреждений - 20%; убийство - 15%; изнасилование - 8%.

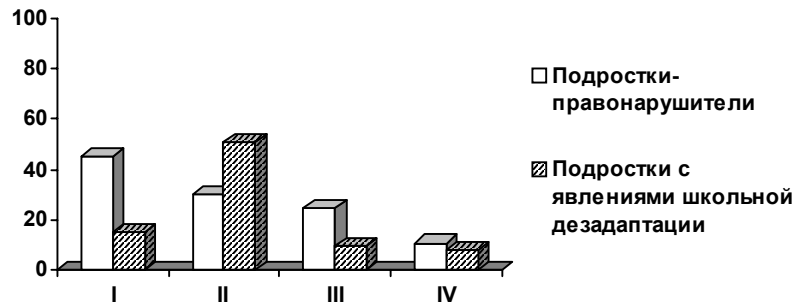
Преобладают явно деструктивные, агрессивные и антисоциальные поведенческие акты, в результате чего происходит нарушение присущих этому возрасту как

морально-этических, так и социально-юридических норм [1].

Необходимо отметить также роль алкоголизма и наркомании в формировании поведенческих расстройств и совершении противоправных действий. 80% несовершеннолетних правонарушителей часто употребляли спиртные напитки, 75% - наркотики (против 60 и 45% среди подростков со школьной дезадаптацией). 90% таких опасных пре-

ступлений, как разбойные нападения, соучастие в изнасиловании, убийстве, умышленные тяжкие телесные повреждения были совершены несовершеннолетними в состоянии алкогольного или наркотического опьянения [3].

Сравнительный анализ структуры и тяжести пограничных нервно-психических расстройств в указанных группах подростков позволяет сделать следующие выводы (диаграмма 3).



*I – резидуальная церебрально-органическая недостаточность; II – психопатии и акцентуации характера; III – задержки психического развития с выраженной когнитивной недостаточностью; IV – невротические нарушения*

Диаграмма 3. Сравнительный анализ структуры пограничных нервно-психических расстройств среди подростков-правонарушителей и подростков с нарушением школьной адаптации.

В группе подростков-правонарушителей ведущей патологией является резидуальная церебрально-органическая недостаточность с редуцированным психоорганическим синдромом (45% против 15% у подростков со школьной дезадаптацией).

Задержки психического развития с выраженной когнитивной недостаточностью также чаще встречаются в указанной группе подростков (25% против 10% у подростков со школьной дезадаптацией).

Акцентуации характера и психопатии преобладают среди пограничных нервно-психических патологий в группе подростков со школьной дезадаптацией (51% против 30% в группе делинквентных подростков).

Частота встречаемости невротических расстройств по группам существенно не отличается (11% у подростков правонарушителей и 8% у подростков со школьной дезадаптацией).

Отмеченные признаки в анамнезе и статусе у подростков с явлениями школьной дезадаптации недостаточны для клинического диагноза. Отсутствуют признаки психического заболевания или клинически выраженной декомпенсации патологического состояния. Средовая дезадаптация подростков данной группы, связана преимущественно с формирующейся социально-психологической деформацией личности и педагогической запу-

щенностью и сочетается с психическими нарушениями пограничного уровня - резидуальная экзогенно-органическая патология, психический и дисгармонический инфантилизм, повторяющиеся патохарактерологические реакции и патохарактерологическое формирование личности. Семейная, школьная дезадаптация сочетается с парциальной адаптированностью в микросоциальной среде асоциально ориентированных сверстников.

Нарушения поведения у подростков-правонарушителей носят патологический характер, определяются клинически выраженными состояниями (отдаленные последствия раннего органического поражения головного мозга, формирующаяся психопатия, патологический пубертатный криз). Средовая дезадаптация охватывает сферу как семейных и школьных, так и межличностных отношений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аршава И.Ф., Тихая Э.В. Психотерапия при социальной дезадаптации подростков в условиях пенитенциарных учреждений // Медицинские исследования. - 2001. - т.1. - вып. 1. - С. 47-48.
2. Ковалев В.В. Психические отклонения у подростков-правонарушителей. - М.: Медицина. - 1992. - 208 с.
3. Кожина А.М. Социально-психологические факторы риска развития криминальных форм поведения несовершеннолетних // Медицинские исследования. - 2001. - т.1. - вып. 1. - С. 119-120.

4. Личко А.Е. Подростковая психиатрия. – М.: Медицина. – 1979. - С. 12-28, 49, 125-140.
5. Farrington D.P. The development of offending and antisocial behaviour from childhood: key findings from the Cambridge study in delinquent development // J. Child Psychol. Psychiatry. - 1995. - vol. 36. - - P. 29–64.
6. Kazdin A.E. Conduct disorders in childhood and adolescence. - London: Sage. - 1995. – P. 73–277.
7. Noshpitz J.D., Paul A.L., Efrain B. Handbook of child and adolescent psychiatry. – 1998. - N51. – P. 153, 409-468
8. Stephen S. Aggressive behavior in childhood. - Department of Child and Adolescent Psychiatry. - Institute of Psychiatry. – London: 2000.
9. Spender Q., Scott S. Conduct disorder // Curr. Opinion Psychiatry. – 1996.
10. Jerry M. W. Textbook of child and adolescent psychiatry. - American Psychiatric Press. – 1991. - P. 261-298.

## SUMMARY

### ROLE OF BOUNDARY NEURO-PSYCHICAL PATHOLOGIES IN THE DEVELOPMENT OF DISRUPTIVE BEHAVIOR IN ADOLESCENTS

**Bazgadze T., Zurabashvili D., Allahverdieva R.**

*Research Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia*

Behavioural disorders in youths represent a very serious social problem and create discomfort both for the society and for adolescents themselves. This problem became very actual in adolescents because of identity crisis incident in this age. Boundary neuro-psychical pathologies seem to play a serious role as a cause of forming deviations of behaviour. Burden of these pathologies is rather high in both of groups examined by us (delinquent adolescent and adolescent with school disadaptation) - 49-50%, but structure and severity of these pathologies are very different: in the population of delinquent adolescents there are more severe pathologies such as residual cerebral-organic dysfunction, signs of personal anomaly with symptoms of excitability, retardation of psychical evolution with marked cognitive

deficiency, whereas in adolescent with school disadaptation prevail personality disorders, phenomena of pathological pubertative crisis and retardation of psycho-social evolution.

**Key words:** neuro-psychical pathology, deviations of behavior, adolescent, delinquent.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ПОГРАНИЧНЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ФОРМИРОВАНИИ ДЕВИАЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ

**Базгадзе Т.В., Зурабашвили Д.З., Аллахвердиева Р.Т.**

*НИИ психиатрии, Тбилиси*

Проблема нарушения поведения в подростковом возрасте представляет собой серьезную социальную проблему и создает дискомфорт как для общества так и для самого подростка. В подростковом возрасте эта проблема актуализируется, поскольку этот возрастной период связан с многими внутриличностными проблемами. В формировании девиационного поведения большую роль играют пограничные нервно-психические патологии. Удельный вес этих расстройств был довольно высок в обеих обследованных нами группах (подростки-правонарушители и подростки с нарушением школьной адаптации) - 49-50%, однако структура и тяжесть этих отклонений по группам разительно отличается: у подростков-правонарушителей преобладают более тяжелые нарушения (резидуальная церебрально-органическая недостаточность, признаки аномально-личностных свойств с чертами возбудимости, задержки психического развития с выраженной когнитивной недостаточностью), тогда как у подростков со школьной дезадаптацией преобладают акцентуации характера, явления патологического пубертатного криза и явления задержанного психосоциального развития с личностной незрелостью.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. Ш.А. Гамкрелидзе*

*Научная публикация*

### НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА КАНДИНСКОГО-КЛЕРАМБО ПРИ ПОЗДНЕЙ ШИЗОФРЕНИИ

**Кенчадзе В.Г., Чкония Е.Д.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и медицинской психологии*

Проблема психических расстройств, в том числе и поздней шизофрении, развившихся в периоде геронтогенеза (после 40 лет), является одной из наиболее акту-

альных и практически значимых в психиатрии [3]. Данное обстоятельство можно объяснить значительным ростом числа психических заболеваний у лиц среднего

и пожилого возраста вследствие удлинения средней продолжительности жизни, отсутствием единого мнения о нозологической сущности и принадлежности психопатологических проявлений, встречающихся в пресенильном и сенильном возрастах [8], сложностью клинической классификации [4], а также развитием геронтологической и гериатрической психиатрии, стремящейся выявить механизмы старения психозов обратного развития не только биологическими предпосылками [10], но и с учетом данных из социальной психологии и патоперсонологии, на что указывали еще в 1919 г. Kraepelin E. и Bleuler M. - в 1993 г. [2,7].

В ходе эпидемиологических исследований некоторыми авторами установлено, что доля аффективных расстройств в структуре шизофрении уступает лишь "удельному весу" галлюцинаторно-параноидных симптомокомплексов [5,6], однако, по сей день не исследованы депрессивные расстройства в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо при поздней шизофрении [9].

Целью нашего исследования явились клиничко-психопатологическая характеристика депрессивных состояний в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо при поздней шизофрении, экспериментально-психологические исследования некоторых структурных предпосылок личности больных и выявление дифференциально-диагностических показателей.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели, нами проводилось долгосрочное клиническое и экспериментально-психологическое исследование 50 пациентов с диагнозом параноидной шизофрении с истинно поздним началом. Исследования проводились в I и III женских и II мужском отделениях НИИ психиатрии им. М.Асатиани в 1996-2003 гг. В ходе исследования нами использовался метод фиксированной установки по Д.Н.Узнадзе. В сочетании с психопатологическими наблюдениями этот метод позволяет выявить сдвиги, которые происходят в структуре личностного модуля [1].

Среди исследуемых больных было 17 мужчин и 33 женщины. К началу заболевания, больные по возрасту распределялись следующим образом: от 41 до 48 лет – 10 больных, от 49 до 56 – 24, от 57 до 65 лет – 16. По давности заболевания: от 6 месяцев до года – 5 случаев, от 1 года до 3 лет – 13, от 3 лет и более – 32. Из 50-и случаев параноидной поздней шизофрении у 27-и больных отмечалось непрерывное течение, с характерным стереотипом становления бредовой системы. В 23-х случаях заболевание развивалось по типу приступообразно-прогредиентной (шубообразной) шизофрении. Полученные в результате исследований данные обрабатывались компьютерной программой SPSS 10,0.

**Результаты и их обсуждение.** Следует отметить, что вне зависимости от типа течения, депрессивные проявления, входящие в структуру синдрома Кандинского-Клерамбо, характеризовались некоторой стереотипностью, не теряя при этом определенной многоплановости.

Основываясь на собственных клинических наблюдениях, мы сочли возможным в общей гамме психопатологических депрессивных проявлений в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо при поздней шизофрении выделить наиболее часто встречающиеся подгруппы депрессивных состояний:

а) апато-адинамическая депрессия; б) депрессия с ипохондрическими и сенестопатическими симптомокомплексами; в) случаи депрессии с преобладанием деперсонализационно-дереализационных расстройств; г) депрессия по типу меланхолических расстройств.

Необходимо подчеркнуть некоторую условность такого разделения, однако, в большинстве случаев, оно подтверждается клиническими, катamnестическими, а также экспериментально-психологическими исследованиями.

Среди исследуемых 50 больных поздней шизофренией депрессивных расстройств в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо у 21 больного отмечалась депрессия по типу меланхолических расстройств, апатическая депрессия - у 11-и больных, деперсонализационно-дереализационная - у 11-и больных, у 7-и больных депрессия сочеталась с сенесто-ипохондрическими расстройствами.

Экспериментально-психологические исследования больных поздней шизофренией с синдромом Кандинского-Клерамбо показали определенные взаимосвязи между клиничко-психологическим феноменом и уровнем видоизменения структурных предпосылок личности, а также изменения, которые могут происходить в структуре мотиваций, в возможностях интрапсихической интеграции.

Изучение фиксированной установки при депрессивных состояниях в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо при поздней шизофрении на первом уровне психической деятельности выявило, что ее возникновение, устойчивость, сила, продолжительность и структура, наряду с имевшими место психопатологическими синдромами, во многом определяется модальностью анализаторов, посредством которых она вырабатывается. Обнаружено, что возбудимость установки наиболее высока в случаях, когда опыты ставятся при участии гаптического анализатора. Установка, фиксированная зрительным анализатором, характеризуется низкими числовыми показателями, а у части больных она и вовсе не вырабатывается.



Несмотря на разность клинической структуры депрессивных расстройств при поздней параноидной шизофрении, установка, как правило, отличается стойкостью. В случаях депрессии с меланхолическими расстройствами статичность установки представлена высокими показателями (85,7±5%), таковы данные и при сенестопато-ипохондрической (85,7±5%) и деперсонализационно-дереализационных депрессиях (81,8±6%). Несколько ниже эти данные при апато-динамической депрес-

сии (75,0±6%). При шизофрении установка всегда стабильна и устойчива во времени. Генерализованность установки отличается стереотипностью (100-2% - при меланхолической, 100-2% - деперсонализационно-дереализационной, 85,7±7% - сенестопато-ипохондрической и 37,5±7% - при апато-динамической депрессиях).

Данные экспериментально-психологического исследования приведены в таблицах 1, 2.

Таблица 1. Данные экспериментально-психологического исследования фиксированной установки по Д.Н. Узнадзе

Виды депрессии		Депрессия по типу меланхолических расстройств в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо				Апато-динамическая депрессия в структуре синдрома Кандинского - Клерамбо			
		Гаптическая 100%	Р*	Оптическая сфера 19%	Р*	Гаптическая сфера 72,7%	Р*	Оптическая сфера	Р*
Возбудимость	легкая	19±5%	0,0005	-	-	-	-	-	-
	средняя	72,6±6%	0,0005	25±6%	0,1	12,5±5%	0,1	-	-
	пониженная	4,8±3%	-	75±6%	0,0005	87,5±5%	0,1	-	-
Стойкость		80,9±6%	0,1	-	-	87,5±5%	0,1	-	-
Лабильность		19,1±5%	0,1	100-2%	0	12,5±5%	0,1	-	-
Статичность		85,7±5%	0,1	75±6%	0,1	75±6%	0,1	-	-
Динамичность		14,3±5%	0,1	25±6%	0,1	25±6%	0,1	-	-
Стабильность		90,5±4%	0	75±6%	0,1	37,5±7%	0,1	-	-
Лабильность		9,5±4%	0	25±6%	0,1	62,5±7%	0,1	-	-
Пластичность		33,3±6%	0,1	-	-	-	-	-	-
Грубость		66,7±7%	0,1	100-2%	0	100-2%	0,0005	-	-
Константность		71,4±7%	0,1	-	-	62,5±7%	0,1	-	-
Вариабельность		28,6±6%	0,1	100-2%	0	37,5±7%	0,1	-	-
Генерализованность		100-2%	0	-	-	37,5±7%	0,1	-	-
Иррадированность		19,1±5%	0,1	-	-	-	-	-	-
Локальность		80,6±9%	0,1	100-2%	0	100-2%	0	-	-

примечание: \* - достоверно для указанного уровня значимости

Таблица 2. Данные экспериментально-психологического исследования фиксированной установки по Д.Н. Узнадзе

Виды депрессии		Сенестопатически-ипохондрическая депрессия в структуре синдрома Кандинского - Клерамбо				Деперсонализационно-дереализационная депрессия в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо			
		Гаптическая 100%	Р*	Оптическая 42,9%	Р*	Гаптическая 100%	Р*	Оптическая 36,4%	Р*
Возбудимость	легкая	57,1±7%	0,1	-	-	72,7±6%	0,1	-	-
	средняя	42,9±7%	0,1	100-2%	0,0005	27,3±6%	0,1	25±6%	0,0005
	пониженная	-	-	-	-	-	-	75±6%	-
Стойкость		71,4±7%	0	-	-	63,6±7%	0,1	-	-
Лабильность		28,6±6%	0	100-2%	0	36,4±7%	0,1	100-2%	0
Статичность		85,7±5%	0	66,7±7%	0,1	81,8±6%	0	25±6%	0,1
Динамичность		14,3±5%	0	33,6±6%	0,1	18,2±5%	0	75±6%	0,1
Стабильность		57,1±7%	0	-	-	72,7±6%	0,1	25±6%	0,05
Лабильность		42,9±7%	0	66,7±7%	0,1	27,3±6%	0,1	75±6%	0,05
Пластичность		71,4±7%	0,0	66,7±7%	0,1	45,5±7%	0,005	-	-
Грубость		28,6±6%	0,0	-	-	54,5±7%	0,005	100-2%	0
Константность		71,4±7%	0	-	-	100-2%	0,005	-	-
Вариабельность		28,6±6%	0	100-2%	0	-	-	100-2%	0
Генерализованность		85,7±7%	0	-	-	100-2%	0	-	-
Иррадированность		51,7±7%	0	-	-	81,8±6%	0,0005	-	-
Локальность		42,9±7%	0	100-2%	0	12,8±5%	0,0005	100-2%	0

примечание: \* - достоверно для указанного уровня значимости

Анализируя соотношения между указанными параметрами фиксированной установки при поздней параноидной шизофрении с депрессивными проявлениями в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо можно прийти к заключению, что она, в основном, стойкая, статичная, стабильная, грубая, константная, генерализованная и в отдельных случаях, при наличии дезавтоматизации сенсорной целостности, локальная.

## ЛИТЕРАТУРА

1. უზნაძე დ. ზოგადი ფსიქოლოგია. - თბ.:1940. - კარი VIII.
2. Блейлер Е. Руководство по психиатрии. - М.:издательство Независимой психиатр. ассоц. - 1993.
3. Brodaty H., Sachdev P., Rose N., et al. Schizophrenia with age of onset after age 50 years. 1: Phenomenology and risk factors // British Journal of Psychiatry. - 1999. - N175. - P.410-415.
4. Brodaty H., Sachdev A., Koschera A., Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow-up study // The British Journal of Psychiatry. - 2003. - N183. - P.213-219.
5. Jeste, Dilip V. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late onset schizophrenia // American Journal of Psychiatry. - 1995. - v.152. - N5. - P. 722-730.
6. Jeste D.V., Symonds L.L. & Harris M.J. Non-dementia non-praecox dementia praecox? Late-onset schizophrenia // American Journal of Geriatric Psychiatry. - 1998. - N5. - P. 302-317.
7. Kraepelin E. (1971/1919). Dementia praecox and paraphrenia. Facsimile 1919 edition. R.E. Huntington - NY: Krieger Publishing. - P. 78-99.
8. Palmer B.W., Bondi M.W., Twamley E.W., et al. Are late-onset schizophrenia spectrum disorders neurodegenerative conditions? Annual rates of change on two dementia measures // Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. - 2003. - N15. - P.45-52.
9. Howard R., Rabins P.V., Castle D.J. Late Onset Schizophrenia // Petersfield, UK ; Philadelphia, USA Wrightson Biomedical Pub. - 1999.
10. Sachdev P., Brodaty H., Cheang D., et al. Hippocampus and amygdala volumes in elderly schizophrenia patients as assessed by magnetic resonance imaging // Psychiatry and Clinical Neurosciences. - 2000. - N54. - P.105-112.

## SUMMARY

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL-PSYCHOLOGICAL FEATURES OF DEPRESSION IN LATE ONSET SCHIZOPHRENIA PATIENTS WITH KANDINSKI KLERAMBO'S SYNDROME

**Ken Chadze V., Chkonja E.**

*Department of Psychiatry and Medical Psychology, Tbilisi State Medical University*

Clinical-psycho-pathological and experimental-psychological investigation of depressed late onset schizophrenia patients with Kandinski Klerambo's syndrome made possible to determine

the most frequent subgroups of depressive states: a) apatho - adynamic depression, b) depression with cenestopathy and hypochondriac symptoms, c) depression with depersonalization and derealization, d) melancholic depression.

The experimental psychological examination with method of fixed set by D.N Uznadze revealed relatively intact personality features that could be explained by different aging factors.

Analyzing correlation between fixed set characteristics among the depressed schizophrenia patients with passivity phenomena we could assume, that basically the fixed set among those patients is stable, persistent, static, steady, constant, generalized and in some cases, in the presence of desautomation of sensory integrity, it may be local.

**Key words:** depression, late onset schizophrenia, Kandinski Klerambo's syndrome.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА КАНДИНСКОГО-КЛЕРАМБО ПРИ ПОЗДНЕЙ ШИЗОФРЕНИИ

**Кенчадзе В.Г., Чкония Е.Д.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и медицинской психологии*

Клинико-психопатологическое и экспериментально-психологическое исследования больных с депрессивными расстройствами в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо при поздней шизофрении позволили нам выявить наиболее часто встречающиеся подгруппы депрессивных состояний: а) апато-адинамическая депрессия, б) депрессия с сенестопатическими и ипохондрическими симптомокомплексами, в) депрессия с преобладанием деперсонализационно-дереализационных расстройств и г) депрессия по типу меланхолических расстройств. Экспериментально-психологическое обследование больных методом фиксированной установки по Д.Н.Узнадзе выявило относительную сохранность личностных особенностей, которые могут быть обусловлены некоторыми возрастными факторами.

Анализируя соотношения между параметрами фиксированной установки при поздней параноидной шизофрении с депрессивными проявлениями в структуре синдрома Кандинского-Клерамбо можно прийти к заключению, что она, в основном, стойкая, статичная, стабильная, грубая, константная, генерализованная и в отдельных случаях, при наличии дезавтоматизации сенсорной целостности, локальная.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Б. Нанеишвили*

## EFFECT OF MAGNESIUM AND FUROSEMIDE ON BRONCHIAL ASTHMA

Telia A., Tutashvili M., Donguzashvili S., Pirtskhalava N.

*Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University*

Prevalence of respiratory diseases is gradually increased world wide and as it seems this trend will not change in the near future. Bronchial asthma takes a special place among these diseases. Therefore the search of new anti-asthmatic symptomatic and preventive medications has been actual problem up to now.

Effectiveness of some nonbronchotropic medications (furosemide and magnesium sulphate) on the bronchial asthma has been reported in the recent years [1,6-9].

For instance, some authors [8] consider that the furosemide inhalation causes prevention of bronchoconstrictive effect conditioned by nonspecific influence without diuretic effect. It is proposed that such effect has been expressed by decrease of  $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Cl}^-$  ions in bronchial epithelium and maintaining an osmolarity [9] increase in the airway epithelium-derived  $\text{PGE}_2$  and pulmonary endothelium-derived  $\text{PGI}_2$ , [7] reduction in the intracellular sodium and consequently intracellular calcium, thus inducing airway smooth muscle relaxation, and inhibition of the release of mediators, such as  $\text{LTC}_4$ , histamine, and neutrophil chemotactic factors by the inflammatory cells [1,6].

However the above mentioned bronchoprotective effect of furosemide is not confirmed by other authors [5,4].

The other authors point out that the magnesium sulphate ( $\text{MgSO}_4$  – magnesium) also has expressed anti-asthmatic effect. They have proposed this medication as a possible additive treatment in acute asthma. It can be delivered either intravenously or through an inhaled route [10,11]. This effect is explained by various mechanisms. Magnesium has been shown to relax smooth muscles, as well as being involved in acetylcholine and histamine release from cholinergic nerve terminals and mast cells. The effect of magnesium is related to its ability to block  $\text{Ca}^{++}$  ion influx to the smooth muscles. Finally, some authors have identified the anti-inflammatory ability of magnesium.

Proceeding from above stated the purpose of our research there had been investigation of effects of magnesium and furosemide delivered through an inhaled route in patients with bronchial asthma and determination of perspective of this drug use in case of this pathology.

**Material and methods.** To achieve the aim, null-hypothesis was developed, according to which it was defined empirically that medications to be investigated and placebo are not different by their effectiveness.

In order to testify this hypothesis the available population were selected. The real population was made up of 39 subjects being in-patients of Allergology and Clinical Immunology Center of TMSU.

The selection and exclusion criterions were established, with the purpose to make the research population representative.

The positive selection criterions were: 1) the diagnosis of bronchial asthma of mild and severe course with the different forms (exogenic and endogenic); 2) age - from 10 to 70 ; 3) the duration of treatment -approximately 7 days.

The exclusion criterions were: some of kidney diseases; age - up to 10 and above 70; in diagnosis: some accompanying lung disease or any accompanying lung disease or any accompanying severe disease; the short course of in patient treatment; patient rejection to participate in research.

Patients were allocated into study and control groups by means of simple randomization. The average time of treatment in magnesium study was 8 days, and in furosemide study – 7 days.

The study was performed in two stages: at the first stage we investigated the effectiveness of magnesium using double-blind, placebo-controlled crossover design method. In its turn this study was divided into two parts: at first, patients received magnesium as an independent medication (13 patients), and than as a solvent of other inhalation medications (6 patients) (but not as the bronchodilative medication solvent 111).

For magnesium study, patients were divided into two (A and B) subgroups. The group A at first half of treatment received magnesium (7,5% - 3 ml), and at the second part of treatment – placebo, and the group B - the reverse.

Regarding to furosemide, for its investigation the population also was divided into two groups, the first group received furosemide (40 mg), and the second group – placebo.

The study was performed by the following principle: during all process of treatment the patients condition was fixed before and after inhalation using medications to be investigated and saline according to the heart rate, expiratory and respiratory time relations and auscultation data; for inhala-

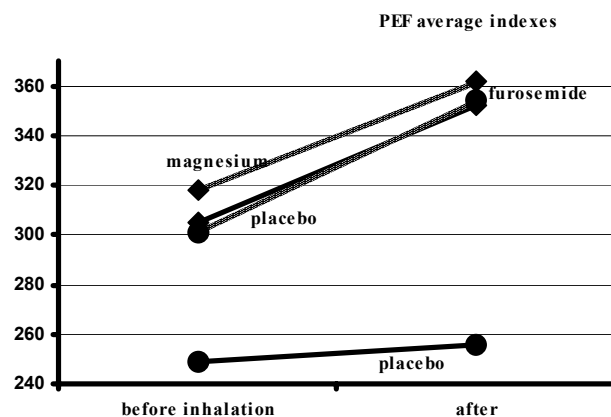
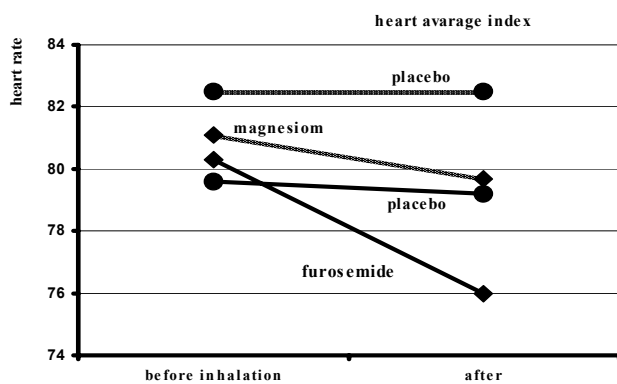
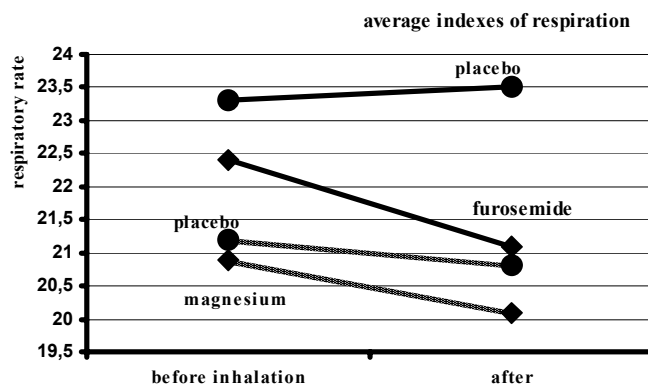
tion the devise “Devilbis – 646 “ was used. From above listed signs, as primary variables, there were assumed more specific data from the view-point of patient condition evaluation – PEF, respiratory rate and heart rate, and the ratio of expiratory and inspiratory durations, auscultation data, patients subjective feeling were the secondary variables.

**Results and their discussion.** The obtained results are represented in the following table 1.

Table 1.

		respiration average indexes a minute		heart average indexes a minute		PEF average indexes	
		before inhalation	after	before inhalation	after	before inhalation	after
I Research	furosemide	22,4	21,1	80,3	76	305	352
	placebo	23,3	23,5	79,6	79,2	249	256
II Research	magnesia	20,9	20,1	81,1	79,7	318,2	361,6
	placebo	21,2	20,8	82,5	82,5	300,9	354,2

On the basis of these data there were drawn diagrams which have showed visually the difference between investigated medications and placebo.



Received data were analyzed by *t*- test method, the results of which are shown in following tables (tables 2 and 3).

Table 2.

I. research group (furosemide)									
N	respiration aver. indexes a minute			hart average indexes a minute			PEF average indexes		
	before inhalat.	after	Δ	before inhalat.	after	Δ	before inhalat.	after	Δ
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
average	22,4	21,1	1,3	80,9	76,6	4,2	297,8	343,7	-45,9
P	0.0039			<0,001			<0,001		
C – control group (placebo)									
N	1	2	3	1	2	3	1	2	3
average	23,3	23,6	-0,3	80,3	78,9	1,4	249,9	255,8	-5,9
P	NS			NS			NS (0,061)		
P(1-C)	NS (0,051)	0,03	<0,001	NS	NS	NS	NS	NS (0,089)	<0,001
P(1-C) random	NS	NS	0,0299	NS	NS	NS	NS	NS (0,056)	<0,001

Table 3.

I research group (magnesium)									
N	respiration aver. indexes a minute			hart average indexes a minute			PEF average indexes		
	before inhalat.	after	Δ	before inhalat.	after	Δ	before inhalat.	after	Δ
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
average	20,9	20,9	0,8	81,1	79,7	1,4	318,2	361,6	-43,4
P	0.008			<0,001			<0,001		
C – control group (placebo)									
N	1	2	3	1	2	3	1	2	3
average	21,2	20,8	0,4	82,5	52,5	0,0	300,9	354,2	-53,3
P	NS			NS			<0,001		
P (ΔMg-PI)			NS			NS			NS

As the tables indicate, in furosemide study the statistically significant difference was noted during the evaluation of all three primary variables, however in case of respiration and heart rate this difference was not quantitatively large unlike to PEF, wherein the difference had achieved almost 50 l/m. As for magnesium, here in the case of hart and respiration, in the data taken before and after inhalation the statistically reliable difference was shown, however this difference was less, and in the case of PEF it turned out that placebo had improved the data more, than magnesium (n.s.).

Regarding the secondary variables, after furosemide inhalation, 10 patients of 13 had improved subjective feeling, sputum excretion and auscultation data. In 1 patient there was noted the medication side effect – increased diuresis. From the control group 2 of 7 patients after placebo inhalation had improved subjective feeling.

After the magnesium inhalation approximately 20-25% of patients had improved subjective feeling, the sputum ex-

cretion and auscultation data. However the medication side effect was documented as well: some patients after inhalation felt throat dryness (4 patients), in the case of saline only two patients felt subjective improvement of conditions.

Thus, the results of our study confirm the data of Joseph Prandota concerning bronchotropic properties of furosemide that in our case has reflected particularly on PEF variability. However our results do not agree with Kugelman and Gang results (1997) /5/ which could not confirm the effectiveness of furosemide (by the doze 1 mg/kg) in children.

As to magnesium study data, our results do not agree with results received by Rome, according to which this medication has expressed bronchotropic effects.

The effectiveness of magnesium compared to placebo has been insignificant in quantitative improvement (though in cases of respiration and heart rate – statistically signifi-

cant), regarding to furosemide, it has comparatively better bronchodilative effect (particularly in the case of PEF).

## REFERENCE

1. Anderson S.D., Temple D.M., Wei H.E. Inhibition of furosemide of inflammatory mediators from lung fragments [letter] // N. Engl. J. Med. – 1991. – P. 324-131.
2. Cairns C.B., Kraft M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients // Acad. Emerg. Med. – 1996. – N 3(12). – P. 1093-7.
3. Gourgouliaanis K.I., Chatziparasidis G., Chatziefthimiou A., Molyvdas P.A. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles // J. Aerosol. Med. – 2001. - N 14(3). – P. 301-7.
4. Karpel J.P., Dworkin F., Hager D. et al. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma // Chest. – 1994. - N106. – P. 396-1400.
5. Kugelman A., Durand M., Garg M. Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia // Pediatrics. – 1997. – N 99(1). – P. 71-75.
6. Mosacato G., DellaBianca A., Falagiani P. et al Inhaled furosemide prevents both the bronchoconstriction and the increase in neutrophil chemotactic activity induced by ultrasonic fog of distilled water in asthmatics // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. - N143. – P. 561-566.
7. Pavord I.D., Wisniewski A., Tattersfield A.E. Inhaled furosemide and exercise induced asthma: evidence of a role for inhibitory prostanoids // Thorax. – 1992. - N47. – P. 797-800.
8. Prandota J.F. Progress in understanding its diuretic, anti-inflammatory, and bronchodilating mechanism of action, and use in the treatment of respiratory tract diseases // American Journal of Therapeutics. – 2002. – N 9(4). – P. 317-328.
9. Roger A., Botey J., Eseverri J.L. et al. Prevention of exercise-induced asthma in children using low doses of inhaled furosemide // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 1993. - N3. – P. 300-303.
10. Rowe B.H., Bretzlaff J.A., Bourdon C., Bota G.W., Camargo C.A., Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). // In: Cochrane Library. - Issue 2. - Oxford: 2000. - Update Software.
11. Rowe B.H., Bretzlaff J.A., Bourdon C., Bota G.W., Camargo C.A. Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). // In: Cochrane Library. - Issue 1. - Oxford: 2001. - Update Software.

## SUMMARY

### EFFECT OF MAGNESIUM AND FUROSEMIDE ON BRONCHIAL ASTHMA

Telia A., Tutashvili M., Donguzashvili S., Pirtskhalava N.

*Department of Allergology and Clinical Immunology, Tbilisi State Medical University*

In recent years along with the conventional bronchodilators the data of so called “extraordinary bronchodilators” have appeared, among which there are furosemide and magnesium sulphate. However these data concern their bronchoprotection properties (those often are contradictory), and about bronchodilative properties of these medications nothing is known.

Proceeding from above stated the purpose of our study was the investigation of bronchodilative effectiveness of magnesium and furosemide delivered through an inhalation route in treatment of mild and severe course of bronchial asthma.

The study was performed on patients with bronchial asthma in age of 20-70 (39 persons), who were in-patients of Allergology and Clinical Immunology Center of TMSU.

For the study the double-blind placebo-controlled trial with cross-over design and parallel study methods were used.

As primary variables following data were assumed: the forced expiratory rate, respiratory rate and heart rate.

The analysis of obtained results by *t*-statistics methods has shown that the effectiveness of magnesium comparatively to placebo has been insignificant in quantitative improvement (though statistically reliable), and the furosemide has comparatively better bronchodilative effect (particularly in case of PEF).

**Key words:** magnesium, furosemide, asthma, inhalation, bronchoconstriction, PEF, bronchodilatation.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАГНЕЗИИ И ФУРОСЕМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Телия А.З., Туташвили М.Р., Донгузашвили С.Л., Пирцхалава Н.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра аллергологии и клинической иммунологии*

В настоящее время наряду с традиционными бронходилататорами появились сведения о т.н. “неординарных бронходилататорах”, среди которых особое место занимают фуросемид и сульфат магния. Эти данные касаются бронхопротекционных особенностей, они взаимоисключающие и не описывают бронходилатационных свойств этих препаратов.

Исходя из вышеизложенного, целью наших исследований явилось изучение бронходилатационной эффективности магнезии (7,5%-3 ml) и фуросемида (40 mg).

Эти препараты в вышеуказанных дозах вводили ингаляционным путем во время лечения больных бронхиальной астмой среднего и тяжелого персистивного течения.

Нами наблюдались больные бронхиальной астмой в возрасте от 20 до 70 лет, которые находились на стационарном лечении в центре аллергологии и клинической иммунологии центральной клиники Тбилисского государственного медицинского университета.

При исследовании использовались двойной слепой, плацебо-контролируемый и параллельный методы.

В ходе исследования изучались максимальная скорость форсированного выдоха, частота дыхания и пульса.

Полученные данные обработаны Т-статистическим методом, который показал незначительную эффективность магнезии по сравнению с плацебо в количественном отношении, хотя разница статистически достоверна.

Ингаляции фурасемида показали более высокую бронходилатационную эффективность, особенно по отношению к пиковой скорости форсированного выдоха.

На основании полученных данных, считаем целесообразным продолжить исследования в этом направлении.

*Рецензент: д.м.н., проф. Б.М. Корсантия*

*Научная публикация*

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Шилакадзе М. А., Джохтаберидзе Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
кафедра детских инфекционных болезней*

В течение последнего десятилетия в Грузии резко участились случаи заболеваемости висцеральным лейшманиозом и борьба с ним представляет серьезную проблему [2,5]. В нашей стране эта патология встречается, преимущественно, в детском возрасте (с 6 месяцев до 6 лет), протекает длительно и тяжело и в случае отсутствия своевременной этиотропной терапии часто заканчивается летально [5]. Проблема висцерального лейшманиоза на сегодняшний день весьма актуальна. По данным литературных источников и собственных клинических исследований, больные висцеральным лейшманиозом склонны к кровотечениям [6,7,12]. У пациентов довольно часто встречаются носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, иногда гематурия и геморрагическая диарея [7,12].

Учитывая, что геморрагический синдром представляет серьезную опасность для жизни больных и требует неотложных терапевтических мероприятий, мы сочли необходимым провести исследование с целью изучения его патогенеза и своевременного выявления этих нарушений. Исследованием Dube В. [9] выявлено, что при висцеральном лейшманиозе часто имеют место тромбоцитопения (в 92% случаев) и тромбоцитопатия, из литературных данных известно, что у 70% больных отмечалось ограничение агрегационной способности тромбоцитов [8]. Кроме того, у больных висцеральным лейшманиозом собак при проверке коагуляционных тестов выявлены определенные нарушения [10,11]. Несмотря на имеющиеся данные, исследования в этом направлении недостаточны и необходимо определить насколько эта инфекция повреждает функцию тромбоцитов, коагуляционную систему, включая фибринолиз.

Целью нашего исследования явилось выяснить функциональное состояние гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом до и после лечения и определить его зависимость от тяжести заболевания.

**Материал и методы.** Мы изучали показатели системы гемостаза у 45 больных висцеральным лейшманиозом до и после лечения глюкантимом (с 20-25 дневным интервалом). Глюкантим назначался в дозе 60 мг/кг в следующей последовательности: I день - j дозы, II день - S, III - s, на IV день - полная доза. Среди больных в возрасте до года были 4 детей, от 1-3-х лет - 20, от 3-5 лет - 4, от 4 до 14 лет - 5 детей и 12 подростков - старше 14 лет. Из них 25 больных были средней тяжести, 20 - тяжелые больные. 1 больной умер от тяжелого геморрагического синдрома.

Абсолютное количество тромбоцитов исследовали на гематологическом анализаторе Cobas Micros фирмы Roshe (Швейцария). Исследование плазменного гемостаза выполняли на механическом коагулометре фирмы Nyscomed (Норвегия) с реактивами немецкой фирмы Human. Уровень протеина С определяли коагуляционным методом реактивами фирмы "Ренам" (Россия). Определение растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) в плазме проводили орто-фенантролиновым тестом по Елькомову В.А. и Момоту А.П. [Цит. по 1], используя набор реактивов фирмы "Ренам" (Россия). Определение уровня Д-димеров в плазме проводили с помощью набора реактивов "FDP-Slides-direct", выпускаемого фирмой "Bio Merieux Sa" (Франция). Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью статистической программы SPSS-11.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных исследований отмечалось значительное и прогрессивное уменьшение числа тромбоцитов, особенно при тяжелом течении болезни, данные представлены в таблице. В 15,5% случаев число тромбоцитов уменьшилось до  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

Резкое понижение числа тромбоцитов, возможно, обусловлено непосредственным повреждением паразитами мембраны тромбоцитов, которую в дальнейшем организм больного может воспринимать как чужеродную ткань, вследствие чего происходит активация иммунных процессов [7]. Dominguez M. и Torano A. [8] показали, что лейшмании в первой фазе болезни проявляют способность т.н. “иммунной адгезии” установить прямую связь с тромбоцитом, формируя большие агрегаты. Причиной резкой тромбоцитопении может быть развитие диссеминированной внутрисосудистой свертываемости крови (ДВС). Известно, что тромбоцитопения является ранним признаком синдрома ДВС.

Что касается коагуляционного гемостаза, продление активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени отмечалось, в основном, в тяжелых случаях болезни (29%) (таблица). Про-

дление АЧТВ и протромбинового времени, возможно, связано с повреждением печени, так как при тяжелом течении болезни отмечаются повышение активности АЛТ и снижение альбумина в плазме. Однако, продление АЧТВ и протромбинового времени, возможно, связано с развитием гипокоагуляционной фазы ДВС синдрома, что согласуется с данными некоторых авторов [12].

При висцеральном лейшманиозе особо важно определение концентрации фибриногена в плазме, так как его синтезирование, в основном, производится в печени. В нашем случае концентрация фибриногена была в пределах нормы у 20 (44,4%) больных, концентрация фибриногена повысилась у 18 (40%) больных, значительное понижение отмечалось у 7 (15,6%) больных. Резкая гипофибриногенемия, предположительно, связана с развитием ДВС синдрома. Известно, что в I фазе ДВС синдрома концентрация фибриногена повышается, а его дальнейшее снижение, вероятно, развивается во II-III фазах ДВС.

В результате проведенных исследований выявлено, что у большинства больных отмечалось продление времени тромбина (78%). Особенно высокие показатели отмечались при тяжелом течении болезни (таблица).

Таблица. Показатели гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом до (I) и после лечения (II)

Показатель		Норма	Средне-тяжелая форма		Тяжелая форма	
число тромбоцитов I	$M \pm n$	150-450x10 <sup>9</sup> /л	86,3±28x10 <sup>9</sup> /л	p<0,001	48,6±24x10 <sup>9</sup> /л	p<0,001
число тромбоцитов II	$M \pm n$		162,8±39x10 <sup>9</sup> /л		139,4±40x10 <sup>9</sup> /л	
АЧТВ I	$M \pm n$	23-32 сек	29,8±4,4	p=0,508	51,75±42	p=0,27
АЧТВ II	$M \pm n$		29±1,1		33,7±6	
время протромбина I	$M \pm n$	10-14 сек	13±1,5	p=0,860	15±3	p=0,195
время протромбина II	$M \pm n$		13,1±0,6		13,2±1,3	
время тромбина I	$M \pm n$	15-18 сек	19,6±2,9	p=0,05	34±17,7	p=0,06
время тромбина II	$M \pm n$		16,8±2		20±1,6	
фибриноген I	$M \pm n$	2-4 г/л	4±0,8	p=0,145	3±2,1	p=0,774
фибриноген II	$M \pm n$		3,2±0,4		3,3±0,5	
РФМК I	$M \pm n$	3,5-4,0x10 <sup>12</sup> г/л	4,7±1,17	p=0,198	6,7±2,2	p=0,003
РФМК II	$M \pm n$		3,5±0,06		3,65±0,38	
D димер I	$M \pm n$	<500мг/мл	1021±294	P=0,04	1862±701	p=0,023
D димер II	$M \pm n$		657±109		857±196	
протеин С I	$M \pm n$	70-140%	79±7	p=0,014	70±13	p=0,013
протеин С II	$M \pm n$		94,7±17		81±6	

Что касается маркеров активации внутрисосудистой свертывания, повышение концентрации растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) в крови отмечалось у 80% больных, Д-димера - у 95,6% больных.

Особенно высокие показатели РФМК и Д-димера выявлены во время тяжелого течения болезни [2].

Таким образом, можно заключить, что при висцеральном лейшманиозе имеет место активация внут-

рисосудистой свертываемости крови, хотя нашим данным противоречат результаты исследований Ciaramella P., который при исследовании собак с висцеральным лейшманиозом получил уровень Д-димеров в пределах нормы [7].

Что касается протеина С, он является витамин К-зависимым гликопротеидом, который синтезируется печенью в виде неактивного профермента и под влиянием комплекса тромбин-тромбомодулин превращается в ак-



тивную форму. Снижение уровня протеина С отмечалось у 24% больных. Тенденция к снижению отмечалась при очень тяжелом течении болезни.

В результате наших исследований можно предположить, что при висцеральном лейшманиозе имеет место нарушение сосудисто-тромбоцитарного, т.е. первичного и коагуляционного гемостаза, активируется и фибринолиз. Изменения более явно выражены при тяжелом течении болезни, которое, возможно, связано с иммунным статусом организма и давностью болезни. Повреждение печени и почек также может иметь влияние на функцию тромбоцитов и метаболизм плазменных факторов. Одновременное повышение в крови РФМК и Д-димеров указывает на ДВС синдром.

Изучение параметров гемостаза имеет диагностическое и прогностическое значение способствует проведению патогенетической терапии. Лечение больных висцеральным лейшманиозом требует не только антипротозойной, но и патогенетически обоснованной терапии для коррекции нарушений свертывающей системы крови. Ранняя диагностика заболевания и соответствующее своевременное лечение могут значительно уменьшить развитие декомпенсированной формы ДВС синдрома.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Баркаган З.С. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск: 1980.
2. Ломтадзе М.Л., Хочава М.А. Состояние маркеров активации внутрисосудистой свертываемости крови у больных висцеральным лейшманиозом // Georgian Medical News. – 2005. - N7-8 (124-125).
3. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторной исследований. - М.: Медицина. - 2000.
4. Учайкин У.Ф. Рук-во по инфекционным болезням у детей. – М.: 1998. – 809 с.
5. Чубабрия Г., Зенаишвили О. Современные особенности висцерального лейшманиоза в Грузии // Мед. Паразитология. - 2002. - N2. – С. 14-16.
6. Abdelmoula M.S., Mhamdi Z., Amri F., Tebib N., Ben Dridi M.F. Visceral Leishmaniasis in children: prognostic factors // Tunis Med. – 2003. – N 81(8). – P. 535-9.
7. Ciaramella P., Pelagalli A., Cortese L. Altered platelet aggregation and coagulation disorders related to clinical findings in 30 dogs naturally infected by *Leishmania infantum* // Vet. J. – 2005. – N 169(3). – P. 465-7.
8. Dominguez M., Torano A. Leishmania immune adherence reaction in vertebrates // Parasite Immunology. - 2001. - N23. - P. 259-265.
9. Dube B., Arora A., Singh V.P. Platelet function studies in Indian kala-azar // Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 1995. – N98 – P. 166-168.
10. Font A., Gines J.M., Mascort J. Visceral leishmaniasis and disseminated intravascular coagulation in a dog // Journal of the American Veterinary Medical Association. – 1994. – N204. – P. 1043-1044.
11. Moreno P. Evaluation of secondary hemostasis in canine leishmaniasis // Veterinary Record. - 1999. - N144. – P. 169-171.
12. Valladares J.E., Ruiz D.G. Study of haemostatic disorders in experimentally induced leishmaniasis in Beagle dogs // Res. Vet. Sci. – 1998. – N 64(3). – P. 195-8.

#### SUMMARY

#### FUNCTIONAL STATUS OF HAEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH VISCERAL LEISHMANIASIS

Lomtadze M., Khochava M., Shalamberidze I., Shilakadze M., Jokhtaberidze T.

*Department of Children Infectious Diseases, Tbilisi State Medical University*

During the last decades in Georgia was observed significant increase of cases of visceral leishmaniasis and fight against this disease became important problem as far as the management of this disease is rather problematic. According to references and our clinical experience patients with visceral leishmaniasis are predisposed to bleeding.

The objective of our study was the assessment of functional status of hemostasis related to the degree of clinical severity. We have studied platelet count, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time, thrombin time, plasma concentration of fibrinogen, the soluble fibrin-monomeric complexes (SFMC), fibrinogen/fibrin degradation products (D-dimer) and anticoagulant protein C. Haemostatic functional tests were studied in 45 patients with visceral leishmaniasis before and after treatment (with 20-25 day intervals).

Before treatment the reduction of platelet count was observed in 95%. Prolonged APTT and prothrombin time was found in severe forms of the disease. Thrombin time prolonged in 45,7%, SFMC level was increased in 80% ( $p=0,003$ ) and D-dimer level in 95,6% ( $p=0,023$ ). Protein C was in normal value in 73%. The results indicate that leishmania infection affects primary haemostasis, coagulation and fibrinolysis and these alterations are related to the severity of clinical symptoms. Investigation of SFMC and D-dimer showed that in case of visceral leishmaniasis activation of intravascular coagulation takes place, particularly during the severe forms of the disease, study of these markers is of the diagnostic and prognostic importance and the treatment at an early stage of infection may potentially avoid the possibility of developing an uncompensated DIC.

**Key words:** visceral leishmaniasis, haemostatic disorders, functional tests.

#### РЕЗЮМЕ

#### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Шилакадзе М. А., Джохтаберидзе Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра детских инфекционных болезней*

В течение последнего десятилетия в Грузии резко участились случаи заболеваемости висцеральным лейшманиозом и борьба с ним представляет серьезную проблему.

По данным литературных источников и собственных клинических исследований, больные висцеральным лейшманиозом склонны к кровотечениям.

Целью нашего исследования явилось определить функциональное состояние гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом и его зависимость от тяжести заболевания.

Нами исследовались функциональные тесты гемостаза: абсолютное количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена, растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), продукты деградации фибриногена/фибрина -D-димеров и антикоагулянта протеина С в плазме. Мы изучили 45 больных до и после лечения глукантимоном с 20-25 дневным интервалом.

Нами установлено значительное и прогрессивное уменьшение числа тромбоцитов, в 15,5% случаев их число уменьшилось до 30X10<sup>9</sup>/л. Продление АЧТВ и протромбинового

времени отмечалось, в основном, при тяжелом течении болезни (29%). У большинства больных наблюдалось продление времени тромбина (78%). Концентрация фибриногена в пределах нормы выявлена у 20 (44,4%) больных, повысилась у 18 (40%) больных, значительное понижение отмечалось у 7 (15,6%) больных. Повышение концентрации РФМК в крови определено в 80% случаев, D-димера - у 95,6% больных. Понижение антикоагулянта протеина С отмечалось у 24% больных.

На основании наших исследований можно предположить, что при висцеральном лейшманиозе имеют место нарушения сосудисто-тромбоцитарного, т.е. первичного и коагуляционного гемостаза и активируется фибринолиз. Изменения более четко выражены при тяжелом течении болезни, которое возможно связано с иммунным статусом организма и давностью заболевания.

Рецензент: д.м.н., проф. А.И. Хочава

Научная публикация

## ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Пулариани Т.Д., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С., Миндадзе А.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра детской неврологии

Группа метаболических болезней нервной системы объединяет клинически и патогенно разнообразные патологические состояния. В основе каждого из них заложен дефект одного гена, что вызывает дефицит соответствующего фермента или белка. В итоге наблюдаются характерные биохимические нарушения и клинические проявления. Среди них наиболее чаще в педиатрической практике встречаются нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гомоцистинурия) и органических кислот (метилмалоновая аминокислотурия). В клинической картине вышеперечисленных болезней превалирует нарушение ментальных функций и эпилептический синдром. Более того, эпилептический синдром является одним из главных, а иногда и единственным клиническим проявлением наследственной энзимопатии [7,9].

Целью исследования явилось определение частоты эпилептического синдрома у детей с наследственной энзимопатией, определение формы и типа припадков, выделение ЭЭГ паттернов и оптимизация противосудорожной терапии.

**Материал и методы.** Обследовано 27 пациентов с различными формами наследственной энзимопатии в возрасте от 3-х месяцев до 3-х лет. Среди них 20 случаев нарушения аминокислотного обмена (из них в 15 - фенилкетонурия, 4 - гомоцистинурия, 1 - гиперпролинемия), 5 случаев нарушения обмена органических кислот (метилмалоновая аминокислотурия) и 2 случая комбинированного нарушения обмена (комбинация гомоцистинурии с метилмалоновой аминокислотурией). В таблице 1 представлено распределение больных по возрастным группам.

Табл. 1. Распределение больных в зависимости от возраста

возраст	Фенилкетонурия	Гомоцистинурия	Пролинемия	Метилмалоновая аминокислотурия	Комбинированные нарушения
3 мес.-1 год	12	0	1	0	2
1-3 года	3	4	0	5	0
Всего	15	4	1	5	2

Всем больным проводилось детальное неврологическое обследование. Для оценки психомоторного развития пациентов использовалась шкала развития ребенка – “Denver II”.

ЭЭГ исследование проводилось с помощью энцефалографа фирмы “Medicor-16”. Частотно-амплитудные характеристики и топографическое распределение ритмов ЭЭГ определяли с помощью спектрального анализа, методом быстрого преобразования фурье с последую-

щим картированием по системе “Brain mapping”. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критериев t Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Из 27 обследованных пациентов эпилептический синдром выявлен в 21 (77,8%) случае.

Распределение основных неврологических синдромов среди больных приводится в таблице 2.

Таблица 2. Показатели основных неврологических синдромов у больных энзимопатией

Виды энзимопатий	Неврологические синдромы			
	Ментальная ретардация	Эпилептический синдром	Синдром спастического паралича	Атаксия
Фенилкетонурия	15	10	2	0
Гомоцистинурия	4	4	0	0
Гиперпролинемия	0	1	0	0
Метилмалоновая Ацидурия	5	4	1	1
Комбинированные нарушения	2	2	2	0
Всего	26	21	5	1

Эпилептический синдром в большинстве случаев (в 20 - 74,1% из 21-го) не являлся единственным проявлением болезни. Сопутствующая ментальная ретардация отмечалась в 26 случаях, синдром спастического паралича в 5-и случаях, в одном случае наблюдался синдром

атаксии. Исследование показало, что эпилептический синдром в 19-и случаях представлен генерализованными и в 2-х случаях парциальными припадками. Распределение эпилептического синдрома при различных видах энзимопатии представлено в таблице 3.

Таблица 3. Показатели распределения эпилептического синдрома у больных с различными видами энзимопатий

Виды энзимопатии	Генерализованные припадки		Парциальные припадки
	Большие генерализованные	Абсансы	
Фенилкетонурия	3	7	0
Гомоцистинурия	1	3	0
Гиперпролинемия	1	0	0
Метилмалоновая ацидурия	1	2	1
Комбинированные нарушения	0	1	1
Всего	19		2

Как видно из таблицы, эпилептический синдром при фенилкетонурии (РКУ) выявляется в виде генерализованных припадков. Нами выявлена связь между ЭЭГ и концентрацией фенилаланина в крови. Общеизвестно [1,2], что при неправильном лечении медленноволновая дизритмия и (или) пароксизмальная активность на ЭЭГ появляется почти у 100% больных фенилкетонурией, даже без клинических проявлений эпилептического синдрома (ЭЭГ 1). У 7-и пациентов из этой группы отмечались миоклонические абсансы, у 2-х больных - синдром Веста. Нами установлено также, что клини-

ческое течение эпилепсии не всегда зависит от высоких показателей фенилаланина в крови. У 11-и пациентов с РКУ концентрация фенилаланина колебалась в пределах 12-20 мг%.

У четырех пациентов с гомоцистинурией (HCS) эпилептический синдром проявлялся в виде генерализованных припадков. Все они были из второй возрастной группы (от 1 года до 3-х лет). Это еще раз свидетельствует о том, что с возрастом клинические проявления гомоцистинурии становятся все более серьезными [3,5,7].

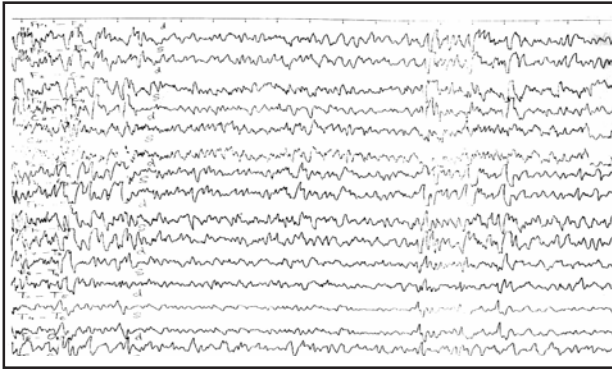


Рис. 1. ЭЭГ больных фенилкетонурией

Эпилептический синдром, как единственное клиническое проявление гиперпролинемии (всего 1 пациент), был представлен большими генерализованными тонико-клоническими судорогами. Необходимо отметить, что данному пациенту с 5-и месячного возраста безрезультатно проводилось антиконвульсивное лечение, при этом психомоторное развитие ребенка не страдало. Есть данные о том, что существует достоверная связь между гиперпролинемией-2 (которая характеризуется повышенной концентрацией пролина и пиролидин-5-карбоксиловой кислоты в крови) и эпилептическим синдромом, хотя патогенетический механизм этого феномена пока не ясен [5,7].

Эпилептический синдром при метилмалоновой ацидурии (ММА) в 3-х случаях был представлен генерализованными, а в одном случае - парциальными припадками. Особенно тяжелые клинические проявления в виде ежедневных приступов – по типу мио-клонических абсансов - отмечались у двух больных из старшей возрастной группы (ЭЭГ 2).

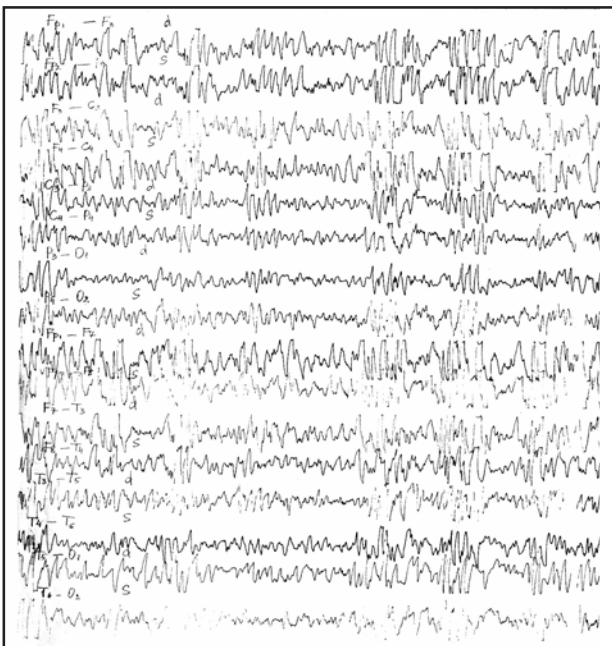


Рис. 2. ЭЭГ 2-х больных старшей возрастной группы

В группе комбинированного нарушения обмена (СОМВ) эпилептический синдром представлен двумя разными формами приступов – в одном случае это были генерализованные припадки (миоклонический абсанс), а в другом – простые парциальные моторные (по типу Джексона). Вследствие проведенного ядерно-магнитно-резонансного исследования головного мозга у данного больного был выявлен патологический очаг дисморфического генеза в лобно-височной области левого полушария, что согласуется с мнением других авторов [2,4,6].

ЭЭГ-исследование у всех обследованных выявило патологическую активность различной степени. Необходимо отметить, что какой-либо связи между формами энзимопатии и ЭЭГ паттернами нами не выявлено. Однако установлена четкая корреляция между ухудшением ЭЭГ-показателей и отсутствием терапевтического эффекта. Также обнаружено прогрессивное ухудшение ментального статуса у пациентов старше года. В то же время прямой корреляции психомоторного развития с течением эпилептического синдрома нами не выявлена.

Антиконвульсивное лечение проводилось на фоне патогенетической терапии энзимопатии. При РКУ больным проводилась диетотерапия с использованием специальных гидролизатов с последующей коррекцией на основе контроля уровня фенилаланина в крови [10]. При НС и ММА использовался препарат милгама N и милгама 100. Милгама 100 назначался 2-3 - недельным курсом с 3-недельным интервалом (из расчета 500 мг пиридоксина в сутки), а милгама N назначался интрамускулярно (из расчета 500-1000мг цианкобаламина в сутки) в течение 10 дней, с промежутком в 1 месяц. Антиконвульсивная терапия проводилась базисными препаратами - депакин -30-50 мг/кг; финлепсин 20-30 мг/кг. В 10 случаях ввиду неэффективности проводимой терапии были назначены антиконвульсанты второго ряда – топамакс 3-5 мг/кг, ламиктал 1-4 мг/кг, в 4-х случаях преднизолон с расчетом 1,5-2 мг/кг в сутки.

Позитивный эффект от лечения был получен в 11-и случаях, из них 10 пациентов представляли младшую возрастную группу. Это дает нам право утверждать, что эпилептический синдром, как клиническое проявление генетического дисметаболизма, лучше купируется именно на фоне патогенной терапии – при помощи антиконвульсивной терапии, а в ряде случаев без нее, что зависит от формы болезни и срока начала лечения. Результаты лечения были разными и в соотношении с отдельными патологиями. Среди больных РКУ припадки прекратились в 6-и случаях, в 4-х случаях концентрация фенилаланина стабильно превышала допустимую норму и эффекта от антиконвульсивного лечения не было. Из четырех пациентов с НС припадки прекратились у двоих. В группе больных ММА положительный

терапевтический эффект наблюдался в 3-х случаях, однако полного купирования припадков не наблюдалось ни в одном случае. В группе с СОМВ терапевтический эффект от лечения отсутствовал.

Эпилептический синдром является одним из главных проявлений наследственной энзимопатии в детском возрасте.

Эпилептический синдром, как клиническое проявление генетического дисметаболизма, лучше купируется на фоне патогенной терапии – при помощи антиконвульсивной терапии, а в ряде случаев без нее, что зависит от формы болезни и срока начала лечения.

Абсолютную резистентность к лечению проявляют пациенты с комбинированным нарушением обмена, а также витаминорезистентные формы НС и ММА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Arnold G.L., Kramer B.M. Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with PKU // *Acta Paediatrica*. – 1998. - N 87(5). – P. 565-70.
2. Feng Y. Infantile spasms. A retrospective study of 105 cases // *Chinese Journal of Neurology & Psychiatry*. – 1992. - N 25(1). – P. 25-7; 61-2.
3. Grobe H. Homocystinuria: Results of treatment in late-diagnosed patients // *Eur. J. Pediatr.* - 1990. – N 135. – 199 p.
4. Herdenreich R. Acute extrapyramidal syndrome in MMA // *J. Pediatr.* – 1998. - P. 46-47.
5. Ludolph A.C., Ullrich K., Bick U. Functional and morphological deficits in late-treated patients with homocystinuria: A clinical, electrophysiologic and MRI study // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 1991. - N 83(3). – P. 161-5.
6. Nicolaides P., Leonard J., Surtees R. Neurological outcome of MMA // *Archives of Disease in Childhood*. – 1998. - N 78(6). – P. 508-12.
7. “Principles of Child Neurology” Editor Bruce O.B. - San Francisco, California: 1998. – 240 p.
8. Rosenblatt D.S., Aspler A.L. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 1997. - N 20(4). – P. 528-38.
9. “Textbook of Child Neurology”. Fifth Edition John H.M. - Los Angeles, California: 1999. – 1305 p.
10. Thomas E. Dietary management with protein-modified diets // *J. Child Neurology*. – 1992. – P. 111-114.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF EPILEPTIC SYNDROME IN CHILDREN WITH METABOLIC DISORDERS OF NERVOUS SYSTEM

**Pulariani T., Geladze N., Khachapuridze N., Mindadze A.**

*Department of Pediatric Neurology, Tbilisi State Medical University*

Metabolic diseases of the nervous system vary considerably in their clinical and pathological aspects. In neurological presentations of these disorders dominate mental retardation and epilep-

tic syndrome.

We have studied 27 patients of age from 3 months to 3 years: PKU – 15 cases; homocystinuria - 4; hyperprolinemia - 1; methylmalonic acidemia - 5 and combined disorders - 2.

Epileptic syndrome was revealed in 21 patients, mental retardation in 1, spasticity in 5 and ataxia in 1 patient. Epileptic syndrome was presented with generalized seizures (grand mal - 6 cases, myoclonic absences - 13 cases) and partial seizures (simple motorial - 2 cases).

Investigations did not find reliable correlations between certain forms of enzymopathies and EEG patterns.

Patients were treated by pathogenic (dietary management with protein-modified diet and vitaminotherapy) and symptomatic (anticonvulsants) treatment.

We have achieved the positive therapeutic effect by pathogenic and anticonvulsive treatment in 11 patients. All these patients were from the first group (1-3 year).

The best outcome was observed in the cases of the early diagnosed PKU.

The most severe mental retardation and resistant epilepsy were revealed in patients with combined disorders of metabolism and vitamin-non-responsive forms of MMA and HCS.

**Key words:** hereditary enzymopathies, amino acids, seizures.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Пуларияни Т.Д., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С., Миндадзе А.Б.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра детской неврологии*

Группа метаболических болезней нервной системы клинически и патогенно объединяет самые разнообразные патологические состояния. Среди них наиболее чаще в педиатрической практике встречаются нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гомоцистинурия) и органических кислот (метилмалоновая аминокислотурия). Эпилептический синдром является одним из главных, а иногда и единственных клинических проявлений наследственной энзимопатии.

Обследовано 27 пациентов с различными формами наследственной энзимопатии в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Среди них 15 случаев - фенилкетонурии, 4 - гомоцистинурии, 1 - гиперпролинемии, 5 - метилмалоновой аминокислотурии и 2 случая комбинированного нарушения обмена. Эпилептический синдром в 19-и случаях был представлен генерализованными и в 2-х случаях парциальными припадками. ЭЭГ-исследование у всех обследованных выявило патологическую активность различной степени. Какой-либо связи между формами энзимопатии и ЭЭГ паттернами не выявлено. Прямой корреляции пси-

хомоторного развития с течением эпилептического синдрома не выявлено. Антиконвульсивное лечение проводилось на фоне патогенической терапии (диетотерапия, витаминотерапия). Позитивный эффект от лечения был получен в 11-и случаях, из них 10 представляли младшую возрастную группу.

Эпилептический синдром, как клиническое проявление генетического дисметаболизма, лучше купируется на фоне пато-

генной терапии – при помощи антиконвульсивной терапии, а в ряде случаев - без нее, что зависит от формы болезни и срока начала лечения. Резистентность к лечению проявляют пациенты с комбинированным нарушением обмена, а также витаминорезистентные формы HCS и ММА.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Г. Ницуа*

*Научная публикация*

## СРАВНЕНИЕ ПРОГНОЗА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СИМПТОМНОЙ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ НАЛИЧИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА (СТАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ) У ДЕТЕЙ

Какушадзе З.Н., Бокерия И.Р., Нагрошвили И.Г., Кандарели Л.Г., Давитулиани Х.Р.

*Центр детской неврологии и нейрореабилитации, г. Тбилиси*

Согласно классификации эпилептических синдромов, которая была разработана на генеральной ассамблее ИАЕ в 2001 году в Буэнос-Айросе, эпилептическая энцефалопатия выделена в отдельную нозологию [1,2] и определяется как состояние, при котором эпилептиформные изменения рассматриваются основой прогрессирующих нарушений церебральных функций. У детей она манифестируется задержкой процесса в развитии и утратой приобретенных церебральных функций [3]. Поэтому меняется подход к классическому постулату: "Лечим больного, а не ЭЭГ" и агрессивная тактика лечения направлена как на купирование припадков, так и на супрессию эпилептиформной активности [4].

В группу эпилептических энцефалопатий были включены: ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдромы Ohtahara, West, Dravet (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества), Lennox – Gastaunt, Landau – Kleffner и эпилепсия пик – волновым статусом в медленном сне [5].

Целью данного исследования явились структурный анализ синдромного распределения эпилептических энцефалопатий в грузинской популяции; установление ранних предикторов прогноза при наличии или отсутствии эволюции эпилептических синдромов; прогностическая оценка случаев статических энцефалопатий, ассоциированных с эпилепсией и эпилептической энцефалопатией.

**Материал и методы.** Нами исследован 121 больной за 2000-2005 гг., из них 69 больных с различными синдромами эпилептической энцефалопатии были разделены на 2 группы в зависимости от сроков начала эпилепти-

ческих припадков (ЭП): I группу составили дети с эпилептическими синдромами, развившимися до 1 года (51 случай), II группу – в возрасте от 1 года до 3 лет (18 случаев). В контрольную группу были включены 52 больных от 1 года до 3 лет с церебральным параличом различной степени тяжести, у которых отмечалась симптомная эпилепсия. На основе применения методов нейровизуализации (нейросонография, компьютерной томографии и ядерно-магнитного резонанса), выделены симптомные и криптогенные этиологические факторы. Своевременным началом лечения считали случаи, когда адекватная терапия проводилась в течение одного месяца после возникновения синдрома эпилептической энцефалопатии.

Для оценки моторного развития применяли скрининг – тест Milani – Comparetti [7]. Отдаленный неврологический статус к двухлетнему возрасту при наличии церебрального паралича оценивался по классификации Russan и Gage [8] (легкая, средняя и тяжелая степень). В исследуемых и контрольной группах были объединены случаи церебрального паралича приблизительно равной степени тяжести. ЭЭГ исследование проводилось многократно цифровым электроэнцефалографом (фирмы Nicolet, США).

В итоге, в обеих исследуемых группах, эффективность лечения оценивалась как по начальному результату (купирование припадков и супрессия эпилептиформной активности в течение 1 месяца), так и по отдаленному прогнозу, на основе неврологического статуса, динамики когнитивной сферы и окончательного эпилептического синдрома.

52 больных контрольной группы, у которых отмечалась симптомная эпилепсия, ассоциированная со статической энцефалопатией, были разделены по возрасту начала припадков и типам. Во всех случаях было исключено прогрессирующее заболевание, ни в одном случае не наблюдалась постоянная или частая эпилептиформная активность и усугубление существующих неврологических и когнитивных нарушений. В этой группе лечение проводилось только пероральными антиконвульсантами. Исследуемые и контрольная группы были сравнены прогностически. Статистическая обработка материала проводилась компьютерной программой SPSS (версия 11).

**Результаты и их обсуждение.** В результате исследования выявлено, что синдром Westa оказался самым частым – 52,2% среди синдромов эпилептических энцефалопатий; в I группе он составил 36 (70,6%) случаев, из них 20 (55,6%) - мальчиков и 16 (44,4%) - девочек. Синдром Lennox – Gastaut был диагностирован в 20,3% случаев. Ранняя миоклоническая энцефалопатия и синдром Ohtahara – в 2,9% каждый, синдром Dravet – 1,4%, 1 (1,4%) случай был диагностирован как переходная форма между синдромами West-a и Lennox – Gastaut. Симптомная генерализованная и симптомная парциальная эпилепсия, которая сопровождалась эпилептической энцефалопатией, отмечалась соответственно в 15,9% и 2,9% случаев.

По нашим данным, из эпилептических энцефалопатий симптомный этиологический фактор отмечался в 95,7% случаев, криптогенный – только в 4,3% (всего 3 случая: 1 – синдром West, 1 – переходная форма между синдромами West-a и Lennox – Gastaut, 1 – синдром Dravet).

Итак, этиология и эпилепсия совместно обуславливают прогноз эпилептических энцефалопатий [6]. По нашему материалу, в обеих исследуемых группах детский церебральный паралич разной тяжести (по классификации Russman и Gage) был выявлен в 86,9%, до начала синдромов эпилептических энцефалопатий, отставание в развитии отмечалось в 87% случаев.

При сравнении эволюции эпилепсии у детей I и II исследуемых групп выявлено, что в I группе тяжелый эпилептический синдром отмечен в 32% случаев, средней тяжести – 20%, приступы купировались в 48%, во II группе соответственно – 5,6%, 5,6% и 88,9% случаев. Следует заключить, что прогноз эпилепсии зависит от возраста начала припадков ( $p < 0,05$ ).

В обеих исследуемых группах мы оценили эффективность адекватного лечения в зависимости от начального результата и отдаленного прогноза с учетом сроков начала лечения. Начальный результат оказался приблизительно одинаковым как при своевременном, так и позднем адекватном лечении, (положительный результат был в 92,5% случаев при своевременном лечении и в 93,3% – при позднем начале лечения, своевременно адекватное лечение было начато в 78% случаев). Следует заключить, что с точки зрения начального результата своевременное и позднее начало лечения не отличаются друг от друга ( $p = 0,9$ ). Что касается отдаленного прогноза, при своевременном начале лечения тяжелый эпилептический синдром был выявлен в 21,2%, средней тяжести – в 15,4%, приступы купировались в 63,5%, а при позднем начале – в 33,3%, 15,4% и 46,7% соответственно. Следует сделать вывод, что преимущество своевременного адекватного лечения убедительно, однако статистической достоверной разницы нет (диаграмма 1).

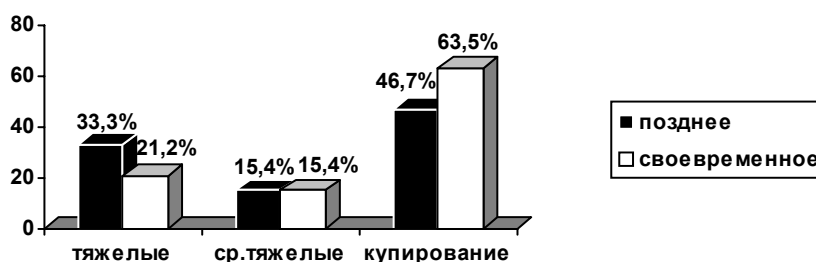


Диаграмма 1. Корреляция эволюции эпилепсии в зависимости от сроков начала адекватной терапии

В контрольной группе припадки были купированы в 96,2%, а в исследуемых группах в 58,8% случаев (в I группе – 48%, во II группе – 88,9%). Это указывает, что при ассоциированности эпилепсии и статической энцефалопатии, случаи эпилептических энцефалопатий характеризуются тяжелым прогнозом ( $p < 0,01$ ).

Общее число больных с церебральным параличом в исследуемых и контрольных группах, у которых припадки проявились до 1 года жизни, составило 54 (10 – из

контрольной, 44 – из I группы), после 1-го года – 57 (42 – из контрольной, 15 – из II гр) (диаграмма 2). При ассоциированности эпилепсии и церебрального паралича, в случаях, когда припадки начались до 1-го года жизни эпилептическая энцефалопатия выявилась в 81,5%, а после 1-го года – в 26,1%. Следует заключить, что при ассоциированности эпилепсии и статической энцефалопатии, риск возникновения эпилептической энцефалопатии высок при проявлении припадков до одного года жизни ( $p < 0,01$ ).

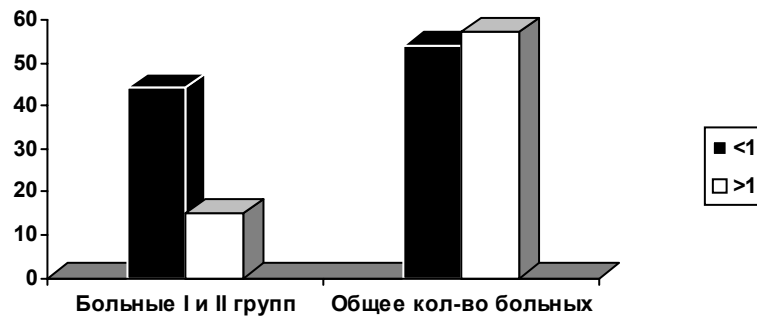


Диаграмма 2. Корреляция между возрастом начала припадков и риском возникновения эпилептических энцефалопатий

#### Выводы:

Прогноз эпилепсии зависит от сроков начала припадков. Эпилептические энцефалопатии, которые проявились до 1-го года жизни, характеризуются тяжелым прогнозом. При ассоциированности эпилепсии и статической энцефалопатии (церебральный паралич) случаи эпилептических энцефалопатий характеризуются тяжелым прогнозом. При ассоциированности эпилепсии и статической энцефалопатии, риск возникновения эпилептических энцефалопатий высок при проявлении припадков до 1-го года жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology // *Epilepsia*. – 2001. - N42. – P. 796-803.
2. Blume W.T., Luders H.O., Mizrahi E., Tassinari C., van Emde B.W., Engel J. Glossari of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology // *Epilepsia*. – 2001. - N42. – P. 1212-8.
3. Stephani U. Epileptic encephalopathies-definition and introduction // *European Journal of Pediatric Neurology*. – 2001. - vol. 5. - N5. - P. 62.
4. Richard E.A. Therapeutic challenges in infantile epileptic encephalopathies. // In: *Epilepsy problem solving in clinical practice*. – Ed. Martin Dunitz. - 2000. - P. 325-335.
5. CP Panayiotopoulos. A Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. - Bladon Medical Publishing: 2002.
6. Stephen L.J., Brroie M.J. Epilepsy Guidelines in Real World: The Sound of Music? // *Epilepsia*. – 2004. - N 45(1). - P. 1-4.

#### SUMMARY

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF PROGNOSTIC VALUE OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES AND SYMPTOMATIC EPILEPSY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Kakushadze Z., Bokeria I., Natroshvili I., Kandareli L., Davituliani Kh.

*The Center of Child Neurology and Neurorehabilitation, Tbilisi, Georgia*

Cerebral dysfunction due to epilepsy is not currently well-understood and needs to be further investigated. We have observed

patients with static encephalopathy (cerebral palsy) of nearly equal severity with epileptic encephalopathy and symptomatic epilepsy and have had carried out comparative analysis of prognosis among these groups.

The work is based on the results of investigation of 121 patients admitted to the Center of child neurology and neurorehabilitation during the period 2000-2005. 69 patients with epileptic encephalopathies were included into the study groups according to following criteria: I group - cases with early starting seizures (before 1 year of life) and II group - starting seizures after 1 year of life. The control group involved 52 patients with associated cerebral palsy of different severity and symptomatic epilepsy. The study and control groups were compared prognostically.

According to our data, prognosis and outcome of epilepsy was closely associated with the time of onset of epilepsy syndromes: early started (within the first year) epileptic encephalopathies display the highest correlation with poor prognosis; the risk of development of epileptic encephalopathies is the highest in patient with cerebral palsy and early starting of seizures.

**Key words:** epileptic encephalopathy, cerebral palsy, symptomatic epilepsy, static encephalopathy, electroencephalography (EEG).

#### РЕЗЮМЕ

#### СРАВНЕНИЕ ПРОГНОЗА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СИМПТОМНОЙ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ НАЛИЧИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА (СТАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ) У ДЕТЕЙ

Какушадзе З.Н., Бокерия И.Р., Натрошвили И.Г., Кандарели Л.Г., Давитулиани Х.Р.

*Центр детской неврологии и нейрореабилитации, г. Тбилиси*

Церебральная дисфункция, обусловленная эпилепсией, по сей день полностью не изучена. В нашем исследовании проводилось сравнение случаев приблизительно равной тяжести церебрального паралича (статической энцефалопатии) ассоциированных с эпилепсией и эпилептической энцефалопатией.

Нами исследован 121 больной за 2000-2005 гг. 69 больных с разными синдромами эпилептической энцефалопатии составили исследуемую группу, которую разделили на 2 группы



по возрасту начала эпилептических припадков: I группу составили дети с эпилептическим синдромом до года, II группу дети в возрасте от 1 года до 3 лет. В контрольную группу включены 52 ребенка от 1 года до 3-х лет с церебральным параличом разной степени тяжести, у которых отмечалась симптомная эпилепсия. Исследуемые и контрольная группы были сравнены прогностически.

Исходя из полученных данных следует заключить, что прогноз эпилепсии зависит от возраста начала припадков.

Эпилептические энцефалопатии, которые проявились до 1-го года жизни, характеризуются тяжелым прогнозом. При ассоциированности эпилепсии и статической энцефалопатии (церебральный паралич) случаи эпилептических энцефалопатий характеризуются тяжелым прогнозом. При ассоциированности эпилепсии и статической энцефалопатии, риск возникновения эпилептических энцефалопатий высок при проявлении припадков до 1-го года жизни.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.М. Геладзе*

*Научная публикация*

## ОТНОШЕНИЕ ПОДРОСТКОВ К ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

**Мебония Н.М., Стура Л.З., Чачава Т.Д., Каландадзе И.Л., Мерабишвили З.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения;  
Национальный центр контроля заболеваний и медицинской статистики*

Вредные привычки – курение, применение наркотиков, злоупотребление алкоголем и т.д. являются основными факторами риска развития хронических заболеваний и главнейшими причинами заболеваемости и смертности во многих странах мира [2,4,10]. Вредные поведения являются модифицирующими факторами риска; воздействие на них возможно с помощью внедрения среди населения здорового образа жизни. Табак – это самый главный фактор риска для мужчин и шестой, по степени влияния, фактор риска для женщин, хотя он приобретает все большее влияние, в связи с ростом потребления табака среди молодых женщин [5,7]. Согласно последним данным, распространенность курения в Европейском регионе стабилизировалась на уровне, примерно, 30% среди мужчин и 23% - среди женщин [8,10]. Клинические характеристики, связанные со злоупотреблением алкоголя или приемом наркотиков, развиваются медленно и могут оставаться скрытыми продолжительное время, пока другие факторы, такие как травмы, проблемы в учебе, столкновение с полицией не начнут свидетельствовать о неблагополучии. Поэтому эпидемиологические исследования необходимы для распознавания вышеотмеченной проблемы в ранней стадии их развития [3,6,9].

Целью исследования явилось изучение распространенности среди подростков вредных привычек и определение их отношения к здоровому образу жизни.

**Материал и методы.** Нами проведено эпидемиологическое исследование – “Отношение подростков к здоровому образу жизни” среди школьников в городах Тбилиси, Мцхета и Душети. Исследование предусматривало опрос

подростков с 14 до 17 лет с помощью специального вопросника. Вопросник содержал несколько частей и определял особенности применения табака, алкогольных напитков и наркотиков среди подростков, а также информированность в отношении профилактики некоторых заболеваний. Нами было опрошено 300 школьников, по 100 – в каждом городе. Среди опрошенных были 125 юношей и 175 девушек. Из указанных городов - один (Мцхета) расположен ближе к столице, другой (Душети) – сравнительно дальше. При эпидемиологических исследованиях подобный выбор городов дает возможность оценить и сравнить реально существующие ситуации в центре и на периферии Грузии. Полученные данные были обработаны с помощью компьютерного программного пакета SPSS.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что у грузин-подростков имеется множество защитных факторов, определяющих их поведение. 90% респондентов живут с родителями, 70-80% школьников являются религиозными или “достаточно религиозными”, а остальные 20-30% - “так или иначе религиозными”. В среднем, 80-86% из опрошенных школьников намеревается продолжить учебу. Исследования показали, что родители подростков различаются по уровню образования: у 61% школьников, жителей г. Тбилиси отец с высшим образованием; в городах Мцхета и Душети указанный показатель сравнительно ниже и составил 36% и 43%.

Школьники неодинаково относятся к оценке собственного здоровья: 82% тбилисских школьников считают, что у них очень хорошее здоровье, так же считают 70% учащихся городов Мцхета и Душети. Нами выявлено, что в Грузии избыточный вес является более распрост-

раненным, чем недостаток в весе. В результате опроса респондентов городов Тбилиси, Мцхета и Душети избыточный вес выявлен у 20, 16, 17% школьников, соответственно. Во всех из перечисленных городов девушки для коррекции веса прибегают к диете и физической активности, а юноши предпочитают физическую нагрузку. При этом, в Тбилиси физическая активность юношей в 2 раза меньше, чем в Мцхета и в три раза меньше, чем в Душети.

Установлено, что употребление алкогольных напитков среди подростков (как среди юношей, так и среди девушек) в Тбилиси в несколько раз выше, по сравнению с городами - Мцхета и Душети. Юноши с алкоголем первый раз знакомятся в возрасте 9 лет или раньше. Во всех трех городах (Тбилиси, Мцхета, Душети), приблизительно, одна треть юношей, когда-либо употреблявших алкогольные напитки, первый стакан пробовали в возрасте 9 лет или раньше. При сравнении употребления различных алкогольных напитков выявлено, что респонденты-юноши с одинаковой частотой употребляют вино и крепкие алкогольные напитки. В данный период показатель употребления крепких алкогольных напитков среди населения очень высок, главной причиной которого является тот факт, что спиртные напитки продаются дешево и их применение в малых дозах вызывает эффект опьянения [1].

По данным исследований в городах Тбилиси и Мцхета процентная доля юношей, когда-нибудь куривших хотя бы одну сигарету, почти одинакова (74 и 71%, соответственно), а в Душети относительно ниже – 40%. Интересен тот факт, что в Душети вышеуказанный показатель среди юношей и девушек одинаков. В Тбилиси и Мцхета более высокие показатели курения были выявлены среди юношей. В Душети и Мцхета 21% юношей-респондентов указали, что они первую сигарету полностью выкурили в возрасте до 9 лет. В процентном отношении это составляет почти половину тех юношей, которые вообще когда-нибудь курили. В Тбилиси этот показатель составил 14%. Регулярное употребление табака подростки начинают, преимущественно, с 13-14 лет. В Тбилиси, Мцхета и Душети, соответственно, - 18%, 10% и 4% девушек отметили, что они курят регулярно. Указанный показатель среди юношей самым высоким является в г. Тбилиси (24%), а в городах Мцхета и Душети он не превышает 13% и 17%. Распространенность ежедневного курения среди регулярно курящих мальчиков, в среднем, составил 60% - в Тбилиси, 34% - во Мцхета, и 17% - в Душети.

По данным опроса, потребление наркотических веществ среди школьников в центре и регионах страны неодинаково. Приблизительно 9% и 17% юношей из Душети и Тбилиси, соответственно, признают, что пробовали наркотические вещества. Респонденты отмети-

ли, что более часто употребляемыми наркотиками являются кокаин, героин, опиум. Подростки, первый раз наркотики пробуют в возрасте 15-16 лет. Из 300 опрошенных, только двое юношей указали, что ими были употреблены интравенные наркотики, первое применение которых произошло в 15-16 лет. Школьники из Мцхета отметили, что они никогда не употребляли таких веществ. Исследование показало, что наркотики пробовали и девушки, процентная доля которых среди тбилисских респондентов составляет около 4%. Большинство опрошенных отмечают, что употребление наркотиков может “нанести большой ущерб” здоровью человека, однако 16%, 10% и 8% респондентов из Тбилиси, Мцхета и Душети отметили, что “ущерб незначительный”. Таким маломасштабным исследованием невозможно оценить проблему наркомании в стране. Однако необходимо отметить, что указанная проблема более актуальной является среди молодежи выше школьного возраста.

Результаты опроса подтвердили, что в Грузии в школьном возрасте сексуальная активность девушек является редким исключением. Из опрошенных 175 девушек только двое подтвердили, что у них был сексуальный контакт. В разных районах Грузии сексуальная активность мальчиков различна: почти половина юношей г. Тбилиси и одна треть – г. Душети и г. Мцхета признают, что они ведут сексуально-активную жизнь. Большинство мальчиков отмечают, что имеют множество партнеров; подобным поведением особенно отличаются жители г. Тбилиси. Юноши, проживающие в указанных городах, сексуальный контакт имели со взрослыми женщинами или проститутками. По данным исследования, тбилисцы, в основном, имели безопасный секс – приблизительно 90% употребляли презервативы, а в Мцхета и Душети безопасным сексом занимались 83% и 40% мальчиков, соответственно.

В результате проведенного исследования установлено, что в центре и на периферии страны (Тбилиси, Мцхета, Душети) подростки знакомятся с алкоголем еще в раннем возрасте, причем потребление алкоголя в столице - выше. Как в Тбилиси, так и в Мцхета и Душети подростки вино и крепкие алкогольные напитки потребляют практически с одинаковой частотой.

Потребление табака несколько выше в Тбилиси и в Мцхета; регулярное потребление начинается, приблизительно, с 13-14 лет, показатель потребления выше у юношей. Проблема наркомании не проявляется ни среди юношей, ни среди девушек. Раннее начало половой жизни среди девушек не наблюдается. Половые контакты имели почти половина опрошенных юношей г. Тбилиси и, приблизительно, треть – городов Мцхета и Душети. Средства безопасного секса чаще используются жителями г. Тбилиси.

Рекомендации: при пропаганде здорового образа жизни, как основного средства борьбы против вредных привычек, необходим дифференцированный подход в каждом регионе, с учетом специфики местных условий и максимального адаптирования тематики к реальной ситуации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. მებონია ნ., ლეჟავა გ., სარხიმელია რ. და სხვ. სტუდენტებში ალკოჰოლური სასმელების მოხმარების თავისებურებები // თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო შრომათა კრებული. - თბ. 2004 - ტომი XL. - გვ. 279-283.
2. Chisholm D., Rehm I., Ommeren M.V. et al. Reducing the global burden of hazardous alcohol use: A comparative cost-effectiveness analysis // Journal of Studies on Alcohol. – 2004. - N65. – P. 782-793.
3. Hagmann M. Alcohol takes its toll on Europe's youth // Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – N 79(4). – P. 380.
4. Homedes N., Ugalde A. Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries // Bulletin of the World Health Organization. – 2004. – N 82(9). – P. 641-642.
5. Johnson N.W., Bain C. Tobacco and oral disease // EU-Working Group on Tobacco and Oral Health. British dental Journal. – 2000. - N189. – P. 200-206.
6. Zickler P. Teen drug use declined in 2002. Report shows // Nida Notes. - Washington. – 2002. - vol. 17. – N5. – P. 24-28.
7. Peto R., Mortality from smoking in developing countries, 1950-2000. – Oxford: 2002. – P.2-3.
8. Reibel J. Tobacco and oral diseases: an update on the evidence, with recommendations // Med. Princ. Pract. Stockholm. – 2003. - N12. – P. 22-32.
9. Soyibo K., Lee M.G. Use of illicit drugs among high-school students in Jamaica // Bulletin of the World Health Organization. – 1999. – N 77(3). – P. 58-262.
10. WHO European Strategy for Smoking Cessation Policy // WHO, Regional Office for Europe. - 2004. - P. 1-2.

## SUMMARY

### YOUTH HEALTH BEHAVIOR SURVEY

**Mebonia N., Sturua L., Chachava T., Kalandadze I., Mera-bishvili Z.**

*Department of Public Health, Tbilisi State Medical University; National Center for Diseases Control and Medical Statistics, Tbilisi, Georgia*

High-risk behaviours – smoking, drug use, alcohol use and etc. are the main risk factors of non-communicable diseases and main reasons of morbidity and mortality in many countries of the world. We conducted the “Youth Health Behaviour Survey” among the students in Tbilisi, Mtskheta and Dusheti. The survey included questioning of students (14-17 years old) by modified questionnaire. There were questioned 300 students, 100 in each region. Mtskheta is very close to Tbilisi, it's a peri-urban area; Dusheti is quite far rural area.

The survey results show that teenagers both in central and peripheral areas are becoming familiar with alcohol in early ages

and using alcohol is several times higher in Tbilisi. In Tbilisi as in Mtskheta and Dusheti students use wine and spirits with same frequency. Smoking is a bit high in Tbilisi and Mtskheta; regular smoking starts at age 13-14, boys are smoking more than girls. Drug use wasn't identified. Sexual intercourse had almost half of boys from Tbilisi and about one third of boys in Mtskheta and Dusheti. Safe sex methods more frequently are used in Tbilisi.

Propaganda of healthy life style is essential in supporting healthy youth development. It's very important to set different interventions in different regions of Georgia, to adapt materials to real situation.

**Key words:** health behaviour, risk factors, smoking, drug use, alcohol use, sexual intercourse, healthy life style.

## РЕЗЮМЕ

### ОТНОШЕНИЕ ПОДРОСТКОВ К ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

**Мეбონია Н.М., Стურუა ლ.ვ., ჩაჩავა თ.დ., კალანდაძე ი.ლ., მერაბიშვილი ზ.გ.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения; Национальный центр контроля заболеваний и медицинской статистики*

Вредные привычки - курение, применение наркотиков, злоупотребление алкоголем и т.д. являются основными факторами риска развития хронических заболеваний и главнейшими причинами заболеваемости и смертности во многих странах мира. Нами проведено эпидемиологическое исследование “Отношение подростков к здоровому образу жизни” среди школьников в городах Тбилиси, Мцхета и Душети. Исследование предусматривало опрос подростков с 14 до 17 лет, с помощью специального вопросника. Нами опрошено 300 школьников, по 100 – в каждом городе. Из выбранных городов один (Мцхета) расположен ближе к столице, а другой (Душети) – на периферии.

В результате проведенного исследования установлено, что в центре и на периферии страны подростки знакомятся с алкоголем еще в раннем возрасте, причем потребление алкоголя в столице несколько выше. Как в г. Тбилиси, так и в городах Мцхета и Душети вино и крепкие алкогольные напитки подростки потребляют, практически, с одинаковой частотой. Потребление табака подростками несколько выше в городах Тбилиси и Мцхета; регулярное потребление начинается, приблизительно, с 13-14 лет, показатель потребления алкоголя выше у юношей. Проблема наркомании не проявляется ни среди юношей, ни среди девушек. Половые контакты имели почти половина опрошенных юношей г. Тбилиси и, приблизительно, треть – Мцхета и Душети. Средства безопасного секса чаще используются в Тбилиси.

При пропаганде здорового образа жизни, как основного средства борьбы против вредных привычек, необходим дифференцированный подход к каждому региону, с учетом специфики местных условий и максимальной адаптации тематики к реальной ситуации.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.К. Кацитадзе*

## ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Антелава Н.А., Пачкория К.З., Кезели Т.Д., Никурдзе Н.С., Шамкулашвили Г.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии*

Атеросклероз один из основных факторов риска возникновения и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), которая является главной причиной смерти во всем мире. Угрожающие темпы роста смертности от ИБС обусловлены неразрешенностью вопросов патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза, а также тяжелым социально-экономическим положением населения развивающихся стран и отсутствием качественного диспансерного наблюдения [3,4,12,18].

Предложено несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса, основные из них - липидная инфильтрация; ответ на повреждение эндотелия; ответ на удержание частиц. Однако, ни одна из них не является общепризнанной и окончательно доказанной. Согласно одной из гипотез атеросклеротический процесс возникает как ответная реакция на повреждение эндотелия сосудов, протекающая в четыре последовательных этапа: первый - дисфункция, повреждение эндотелия; второй - адгезия и диапедез моноцитов; третий - формирование пенистых клеток; четвертый этап- миграция и пролиферация гладкомышечных клеток [3,16,44,60].

Однако, в последние годы получены данные [5,22,30,32], свидетельствующие, что взаимодействие между аминопептидами и рецепторами клеток эпителия происходит еще до повреждения эндотелия, гипотеза – “ответ на удержание частиц”. Указывается, что наиболее мелкие и атерогенные субфракции - липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), могут свободно проникать через эндотелиальный барьер и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. При минимальной степени окисления частицы ЛПНП воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM), адгезии сосудов клеток (VCAM), моноцитарного хемоатрактивного протеина (MCP-1), моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF), тканевого фактора, активатора ингибитора плазминогена (PAI-1). Выраженное окисление приводит к окислительной модификации частиц и интенсивному захвату их макрофагами.

С современных позиций [6,22,51,54,57,58,59,72,73,74] основные концепции развития атеросклероза рассматриваются в качестве основы для интегральной теории атерогенеза. Большинство исследователей пытаются

строить единую теорию атеросклероза, рассматривая его как своеобразный воспалительный процесс. Согласно этой концепции при атеросклеротическом процессе имеет место повреждение эндотелия и накопление холестерина, что инициирует воспаление, а воспаление в свою очередь вызывает окислительный стресс, альтерацию эндотелия, аккумуляцию холестерина и формирование пенистых клеток. Наиболее неясным является вопрос об этиологическом факторе, что запускает и поддерживает воспалительный процесс и вызывает альтерацию эндотелия? Вопрос об этиологическом факторе остается предметом дискуссий. Значение таких этиологических факторов как окислительный стресс, модифицированные ЛПНП, дефицит эссенциальных жирных кислот, инфекционные агенты (вирусные, бактериальные), бактериальные липополисахариды, эндотоксины, иммунные реакции является недоказанным, скорее всего это основные патогенетические звенья атерогенеза.

Основными факторами, повреждающими эндотелий, являются факторы риска атеросклероза, которых насчитывают более 200. Главными же из них являются гипертензия, курение, повышенный уровень холестерина в плазме крови, гипертриглицидемия, дислипидемия [14,16,18,19,28,30]. Необходимо отметить особое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и повышении риска смертности увеличение уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в сочетании со сниженным содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [1,3,9]. Риск ИБС у гипертоников в 2 раза выше, чем у лиц с пониженным давлением и усиливается в случае сочетания с другими факторами риска. Связь между гипертензией и атеросклерозом взаимноусугубляющая - гемодинамический фактор, вазоактивные вещества (особенно ангиотензин II, норадреналин) могут вызвать инициацию и прогрессирование атеросклеротического процесса, в то же время атерогенно-измененная стенка сосудов способствует повышению АД [7,56,63,68,82].

Как показали исследования последних лет, факторы риска реализуют свое повреждающее действие через усиление процессов окислительного стресса. Интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими [1,10,17,28,29,40] воздействиями на стенку сосудов. Свободные радикалы являются своеобразной ловушкой для молекул ок-

сида азота [10], устраняя его физиологическое действие на сосуды. Супероксидрадикал, соединяясь с NO, образует пероксинитрит, обладающий высокой реакционной активностью.

Одним из факторов, ингибирующих синтез NO, является ангиотензин II, образуемый из ангиотензина I под воздействием АПФ, активность которого в сосудах больных атеросклерозом особенно высока [48-50].

В литературе представлены данные о том, что при атеросклерозе дефицит оксида азота возникает преимущественно из-за увеличения его соединения с супероксидрадикалом [9,35-37, 45,46,49], а не ввиду уменьшения синтеза NO. Образовавшийся пероксинитрит обладает высокой реакционной способностью и способствует образованию модифицированных форм ЛПНП.

Для синтеза вторичных свободных радикалов (СР) используется водород NAD.P-H и NAD.H - его донаторов.

В настоящее время известно [32,55,56,57,63], что эндотелий контролирует сосудистый тонус, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), тромбообразование и многие другие процессы. Регуляция сосудистого тонуса осуществляется освобожденными эндотелием сосудорасширяющими и сосудосуживающими факторами, модулирующими сократительную активность ГМК. Эндотелиальными факторами дилатации являются фактор гиперполяризации эндотелия, простаглицлин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), оксид азота (NO), натрийуретический пептид С типа, адренемедулин. К факторам вазоконстрикции относятся - эндотелин, тромбоксан А<sub>2</sub>, простаглицлин F<sub>2a</sub>, эндопероксиды, супероксид-анион и др. [35,45,46,55]. В развитии атеросклероза NO является основным вазодилататором, препятствующим сокращению сосудов, вызванного нейротрансмиттерами, гормонами, либо аутокоидами [35,37,46,55,56,67].

В физиологических условиях преобладает освобождение релаксирующих факторов. При сердечно-сосудистых заболеваниях освобождение эндотелием релаксирующих факторов уменьшается, а сосудосуживающих - увеличивается, т.е. формируется эндотелиальная дисфункция [35,42,46]. Недостаток оксида азота приводит к атеросклерозу, гипертензии, ИБС [35,42,46,52]. Избыток оксида азота, имеющий место при сепсисе, вызывает вазодилатацию и вазоплегический шок. Эндотелий, как своеобразный эндокринный орган, обеспечивает регуляцию тонуса сосудов, процессов гипертрофии и пролиферации ГМК, коагуляции, фибринолиза и воспаления и, являясь полуселективным барьером для диффузии макромолекул из просвета сосудов в интерстициальное пространство, играет существенную роль в патогенезе атерогенеза.

Роль NO в кардиоваскулярном гомеостазе сводится, в основном, к расслаблению ГМК, вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), ингибированию пролиферации и миграции ГМК, уменьшению адгезии и миграции моноцитов и тромбоцитов, противовоспалительному, антиагрегационному, антиоксидантному, антиапоптотическому, антиатерогенному эффектам и торможению ремоделирования сосудов.

Оксид азота образуется под действием фермента NO-синтазы [66]. NO-синтаза существует в виде трех основных изоформ, которые получили название по типу клеток, в которых они впервые были обнаружены: нейрональная NO-синтаза (n NOS или NOS-I), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS-III) и NO-синтаза макрофагов или индуцибельная NO-синтаза (iNOS или NOS-II). Нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы являются ферментами со стабильной активностью, стационарными или конститутивными. Активность индуцибельной, макрофагальной NO-синтазы регулируется цитокинами.

Основной мишенью NO является гем растворимой гуанилатциклазы, активация которой увеличивает ц-гуанозинмонофосфат (цГМФ) в ГМК и тромбоцитах [69].

цГМФ один из внутриклеточных мессенджеров в сердечно-сосудистой системе, обуславливает расслабление сосудов, торможение активности тромбоцитов, макрофагов [34,69], защищает сосудистую стенку и предупреждает ремоделирование сосудов при различных патологических состояниях [35,56,78,80].

В интактном эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда или напряжение сдвига.

Гемодинамический фактор при артериальной гипертензии один из основных в инициации раннего атерогенеза. Установлено наличие поражения эндотелий-зависимой вазодилатации при эссенциальной гипертензии, которая может быть обусловлена нарушением синтеза и освобождения NO [68]. Главным механизмом эндотелиальной дисфункции является снижение активности NO, обусловленное продукцией циклогеназозависимых простаглицлинов и свободных радикалов кислорода, а также утолщением интимы сосудов. Мнения исследователей о первичности или вторичности эндотелиальной дисфункции неоднозначны. Одни авторы [63,75,83] считают, что эндотелиальная дисфункция не причина, а следствие артериальной гипертензии и преждевременного старения кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [63,75,82,83]. Другие авторы считают, что эндотелиальная дисфункция первичный феномен, так как обнаруживается у потом-

ков пациентов с эссенциальной гипертензией без повышенного артериального давления и не отмечается четкой корреляции эндотелиальной дисфункции с величиной АД [27,78,79].

Эндотелий освобождает вещества, которые поддерживают баланс между ингибированием и стимулированием факторов роста. NO относится к факторам ингибирующим рост. Критериями функции эндотелия могут служить также некоторые гуморальные факторы, связанные с деятельностью клеток эндотелия, такие как эндотелин-1, фактор Виллебранта, молекулы адгезии, Е селектин и другие. Повышение уровня эндотелина-1 и фактора Виллебранта в крови находится в прямой зависимости от степени поражения венечных сосудов и тяжести клинического состояния больных при ИБС [18,19]. Существует связь между повреждением синтеза L-аргинин-NO системы и увеличением вазоконстрикторных простагландинов, эндотелина-I, фактора Виллебранта, селектина, молекул адгезии. В настоящее время одним из критериев функции эндотелия рассматривается асимметричный диметил аргинин (ADMA), который является эндогенным ингибитором NO и увеличивается в плазме крови у пациентов с гиперхолестеринемией и является признаком повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом. Рост уровня ADMA- отмечается в плазме крови и при сахарном диабете, причем это увеличение коррелирует со степенью инсулинорезистентности и снижением биологической активности NO.

Активность воспалительного процесса при сахарном диабете опосредуется через активацию ядерного фактора NFkB, что приводит к экспрессии провоспалительных генов для молекул адгезии цитокинов и хемокинов, образованию свободных радикалов, которые интенсифицируют свободнорадикальные процессы, а также инактивацию NO супероксид-анионом с образованием пероксинитрита. Эндотелиальная дисфункция представляет существенное патогенетическое звено возникновения, прогрессирующая и манифестации атеросклероза [43,75,82,83].

В последние годы особое значение приобрела воспалительная гипотеза атерогенеза [2,11,47,51,59,70], причем указывается, что признаки локального неспецифического воспалительного процесса прослеживаются с самых ранних периодов развития поражения стенок сосудов до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки. При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекаются различные типы иммунокомпетентных клеток – моноциты, Т и В-лимфоциты, тучные клетки, однако ключевая роль принадлежит клеткам крови - моноцитам / макрофагам [5,47,61,62]. Наиболее ранним этапом воспаления при атеросклерозе является прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия, вследствие чрезмер-

ной экспрессии на их поверхности молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), которые связываясь с моноцитами и лимфоцитами, способствуют дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов (MCP-1), фактора некроза опухоли – (ФНО-а) в субэндотелиальное пространство. Часть проникших в интиму моноцитов под влиянием моноцитарного колониестимулирующего (M-CSF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего (GM-CSF) и других факторов, освобождаемых клетками эндотелия, подвергаются дифференциации, пролиферации, экспрессируют скевенджер-рецепторы, превращаясь в макрофаги. При участии M-CSF происходит появление фенотипа макрофагов не трансформирующихся в пенные клетки, но секретирующих провоспалительные цитокины (интерлейкин – ИЛ-1 в ФНО-а). Секретируемые ими хемоаттрактанты – остеоптин, митогены, например, тромбоцитарный фактор роста и др. активируют ГМК, вызывая их миграцию из меди в интиму сосудов. Другие макрофаги, захватывая избыток модифицированных липопротеинов, превращаются в пенные клетки. Макрофаги и тучные клетки секретируют фактор роста, вызывающий пролиферацию ГМК, регулируют продукцию внеклеточного матрикса, а также металлопротеиназ, вызывающих деградацию последнего и, таким образом, регулируют рост атеросклеротической бляшки и вносят вклад в ее дестабилизацию с последующим тромбообразованием. Из медиаторов межклеточного взаимодействия существенное значение в атерогенезе имеют интерлейкины-ИЛ1 и ИЛ-6. ИЛ-1 индуцирует часть местных и общих проявлений воспаления при атеросклерозе, что достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови и увеличение прокоагулянтной активности крови, подвижности нейтрофилов. Активация клеток в очаге воспаления усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, коллагена, фибронектина, стимулирует фагоцитоз, вызывает генерацию супероксид радикалов и дегрануляцию тучных клеток, способствуя эксудативной и пролиферативной фазам воспаления [26,61]. Значимым маркером воспаления и деструкции ткани при атеросклерозе является С-реактивный белок (С-РБ) – белок острой фазы воспаления. Этот белок может продуцироваться макрофагами, присутствующими в атеросклеротической бляшке [38,53]. Появились данные, свидетельствующие о самостоятельном значении С-РБ в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Связываясь с ЛПНП, он может накапливаться в местах атеросклеротического поражения сосудов, активировать систему комплемента, увеличивать активность Т и В лимфоцитов, стимулировать макрофаги, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулировать продукцию MCP-1, увеличивать образование свободных радикалов [31,50,53,54]. Предполагается, что патогенетическое действие С-РБ, как и большинства цито-

кинов реализуется через активацию ядерного фактора NFκB [53]. Таким образом, воспалительный процесс способствует интенсификации свободнорадикального окисления, активирует ГМК, способствуя их пролиферации и миграции, стимулирует тромбообразование, способствует эндотелиальной дисфункции, росту атеросклеротической бляшки и вносит существенный вклад в патогенез атеросклероза. Воспалительная гипотеза атерогенеза может явиться теоретической предпосылкой для поиска и разработки методов противовоспалительной терапии. Если учесть фармакодинамику нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), а именно ингибирование циклооксигеназы и уменьшение синтеза простагландинов, то эта группа препаратов не представляется перспективной в лечении атеросклероза, так как они снижают эффект гипотензивных средств. Представляется целесообразным изучение роли цистеиновых лейкотриенов в процессах атерогенеза.

Однако, несмотря на потенциальные кардиоваскулярные эффекты цистеиновых лейкотриенов, только лимитированное количество исследований посвящено установлению роли лейкотриенов в процессе развития сердечно-сосудистой патологии [8].

Известно, что [16,29,49,50,71,77] атерогенные липопротеиды плазмы крови наиболее подвержены свободнорадикальному окислению; окисление ЛПНП сопровождается изменением конформации апопротеина В и его удалением из гидрофобной зоны в водную фазу [3,24], что, в свою очередь, приводит к увеличению нерецепторного захвата атерогенных ЛПНП клетками сосудов. Окисление липопротеидов низкой плотности приводит к изменению их структуры [41,71,96] в результате чего, ЛПНП с дефектной конформацией перестают опознаваться ЛПНП – рецепторами моноцитов-макрофагов, проникающих в межэндотелиальное пространство стенки сосудов [35,77], однако активно захватываются этими клетками при помощи особых сквенджер-рецепторов. Доказано, что модифицированные ЛПНП обладают провоспалительными свойствами, вовлечены во многие этапы воспаления, активируют клетки эндотелия, продуцирующие MCP-1, который привлекает моноциты из просвета сосудов в субэндотелиальное пространство, способствуя ускорению дифференциации моноцитов в макрофаги и выделению макрофагами цитокинов. На активированных макрофагах экспрессируются различные сквенджер-рецепторы, некоторые из них могут распознавать различные формы модифицированных ЛПНП. При усиленном поглощении окисленных ЛПНП макрофаги трансформируются в богатые липидами “пенистые клетки”, являющиеся характерным и отличительным признаком атеросклеротического процесса. “Пенистые клетки” секретируют хемотоксический белок и фактор, стимулирующий колониобразование, что приводит к кластеризации перегру-

женных липидами клеток и формированию липидных пятен или полосок [16,30,36,77]. Модифицированные липопротеины и цитокины уменьшают активность эндотелиальной NO –синтетазы. Полностью окисленные ЛПНП обладают выраженными провоспалительными и проатерогенными свойствами: стимулируют синтез молекул адгезии, хемокинов, факторов роста, увеличивают пролиферацию ГМК, деградацию коллагена и повышают коагуляционную способность крови. Таким образом, модифицированные ЛПНП, подвергнутые окислению играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и инициации атеросклеротического процесса. ЛПВП напротив обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

У больных ИБС выявлены значительные нарушения баланса между провоспалительными цитокинами (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8), повышенным уровнем общего холестерина (ОХ), ЛПНП и противовоспалительными цитокинами- ИЛ-4 и пониженным уровнем ЛПВП.

В экспериментальных исследованиях [2,23,65] выявлено, что диета с высоким содержанием жира и холестерина приводит к развитию атеросклероза за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода и инактивации NO. Многочисленные как клинические, так и экспериментальные исследования последних лет не оставляют сомнений о том, что нарушение липидного спектра играет существенную роль в развитии атеросклероза [1,2,9,12,18,19,30]. Наиболее веские аргументы в пользу холестеринотерапии получены в исследованиях с применением липидснижающей терапии – симвастатином, в которых доказано обратное развитие атеросклеротических повреждений венечных артерий и снижение смертности у больных ИБС [3,16,39]. Доказано, что гиперхолестеринемия не является единственным нарушением липидного обмена и фактором риска развития ИБС. В развитии атеросклероза существенно снижением ЛПВП, участвующих в переносе холестерина из тканей обратно в печень и увеличение ЛПНП. Получены убедительные данные о том, что триглицеридемия является независимым и существенным фактором риска и развития атеросклеротического поражения. Высокий уровень триглицеридов оказывает влияние на свертывающую систему крови, активирует VII фактор, что коррелирует с повышенным уровнем ингибитора-активатора пламиногена (РАI -1). Насыщенные триглицеридами ЛПНП и ЛПОНП ассоциируются с прогрессированием раннего атеросклероза. Таким образом, нарушение липидного спектра играет существенную роль в атерогенезе; эндотелиальная дисфункция с дефицитом оксида азота, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, активация моноцитов/макрофагов, усиленная продукция свободных радикалов, модификация ЛПНП, утолщение сосудистой стенки, липидная инфильтрация способствуют

развитию и прогрессированию атеросклероза, усугублению нарушений структуры сосудов, их ремоделированию с нарушением функции сосудов.

Исследования последних лет указывают, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система интегрирована в механизмы атерогенеза и артериальной гипертензии [2,7,9,13,15,21,25,65]. Отмечается, что у пациентов с гипертензией и высокой рениновой активностью плазмы крови риск возникновения инфаркта миокарда выше, чем у пациентов со средней или низкой рениновой активностью. При артериальной гипертензии одним из главных факторов, вызывающих нарушение функции эндотелия с последующим вовлечением в процесс воспалительных клеток является механический фактор. Механические повреждения сосудов, являющиеся одной из экспериментальных моделей индукции атеросклероза, сопровождаются увеличением синтеза ангиотензиногена, активности АПФ, экспрессии ангиотензиновых рецепторов I (AT-I). Установлена связь между повышением систолического, пульсового и среднего АД с уровнем молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. Недавно было установлено, что ангиотензин II через AT-рецепторы активирует ядерный фактор NFκB, который является универсальным фактором транскрипции, вовлеченным в процесс воспаления. Стимуляция AT-I рецепторов вызывает разрушение ингибитора ядерного фактора NFκB и является естественным этапом ядерной транслокации, хотя точный механизм взаимодействия между AT-I рецепторами и ингибитором ядерного фактора остается невыясненным. Ядерный фактор NFκB регулирует различные провоспалительные цитокины, такие как, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокины, молекулы адгезии, что играет важную роль в процессах атерогенеза и ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Ангиотензин II участвует и во многих других процессах атерогенеза, обладает повреждающим действием на эндотелий, расщепляет брадикинин на неактивные продукты, ингибируя тем самым выработку оксида азота, кроме того, способствует выработке свободных радикалов, вызывая окислительный стресс, что приводит к нейтрализации NO и образованию пероксинитрита и активированию ядерного фактора. Как отмечалось выше, активация ядерного фактора способствует выработке провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию ГМК, деградацию коллагена, активацию тромбоцитов, подавляют факторы фибринолиза, повышают коагуляционную способность крови, способствуя развитию тромбоза, “окислительного стресса”, модифицированию ЛПНП, которые в свою очередь уменьшают активность эндотелиальной NO-синтетазы. Ангиотензин II может также оказывать и непосредственное действие на пролиферацию и миграцию ГМК путем активирования, находящихся на поверхности ГМК, AT-I рецепторов. Стимуляция AT-I рецепторов вызывает

активацию фосфолипазы C и D, а также тирозинкиназы, способствуя изменению фенотипа ГМК из ретракционного в синтезирующий, что вызывает миграцию и пролиферацию ГМК. Под влиянием ангиотензина II в цитоплазме ГМК происходит рост активности NADH/NADPH оксидазы и 12-липооксигеназы. Рецепторы AT-I обнаружены не только в клеточной оболочке ГМК, но и оболочке моноцитов/макрофагов, тромбоцитов, многоядерных лейкоцитов, активация которых приводит к образованию свободных радикалов.

Повышенная продукция свободных радикалов [7,49,50] способствует модификации ЛПНП, захвату их сквенджер-рецепторами и повреждению эндотелия. Окисленные ЛПНП, уменьшая активность Ca<sup>2+</sup>-зависимой эндотелиальной NO-синтетазы, препятствуют синтезу NO, способствуя вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов. Ангиотензин II непосредственно увеличивает агрегацию тромбоцитов, а также под влиянием тромбина, катехоламинов, тромбоксана A<sub>2</sub>. Доказано, что ангиотензин II, стимулируя гладкомышечные клетки, приводит к образованию естественных ингибиторов тканевого активатора плазминогена PAI-1 и PAI-2, вызывает нарушение процесса фибринолиза. Некоторые исследователи отмечают, что ангиотензин II соединяясь с ЛПНП приводит к их модификации и без влияния на пероксидацию липидов. Комплекс АГ-II и ЛПНП проявляет свойства, сходные с окисленными ЛПНП и, подобно им, может захватываться сквенджер-рецепторами макрофагов, приводя к образованию пенных клеток и аккумуляции липидов в атеросклеротическом очаге. АГ-II в клубочковом слое коры надпочечников усиливает синтез атеросклероза, под влиянием которого в клетках увеличивается синтез AT-I рецепторов и повышается их чувствительность к ангиотензину-II со всеми характерными последствиями, кроме того, альдостерон, непосредственно сам, приводит к пролиферации ГМК и изменяет функцию моноцитов/макрофагов. Наблюдаемое увеличение массы гладкомышечных клеток, повышает степень вазоконстрикции на нейроромоны, изменяет внеклеточный матрикс, уменьшает эластичность сосудистой стенки [40]. Таким образом, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) одна из ведущих составляющих, таких патологических звеньев развития и прогрессирования атеросклероза, как воспаление, окислительный стресс, окислительная модификация ЛПНП, липидная инфильтрация, эндотелиальная дисфункция.

Анализируя данные литературы и собственные данные можно заключить, что основные концепции развития атеросклероза рассматриваются в качестве основы для интегральной теории атерогенеза, согласно которой воспалительный процесс при атеросклерозе является следствием универсальной ответной реакции эндотелия на действие различных повреждающих факторов



риска. Однако, отличительными признаками атеросклероза являются характерные изменения метаболизма липопротеидов. Атеросклероз, играющий существенную роль в патогенезе ИБС, гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности, представляет своеобразный воспалительный процесс, сопровождаемый окислительным стрессом, окислительной модификацией липопротеидов низкой плотности, липидной инфильтрацией, эндотелиальной дисфункцией. Основные патогенетические звенья атерогенеза тесно взаимосвязаны друг с другом, формируют порочные, замкнутые круги, приводящие к метаболическим и морфологическим нарушениям, сосудистому ремоделированию, прогрессированию атеросклероза, кардиоваскулярным заболеваниям и таким тяжелым осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. Патогенетические особенности развития и прогрессирования атеросклероза могут служить теоретической базой для разработки терапевтической стратегии. Новой терапевтической мишенью при лечении атеросклероза может рассматриваться эндотелий. Поскольку в регуляции воспаления существенную роль играют цистеиновые лейкотриены, высказывается предположение о том, что лейкотриены могут представлять потенциальную мишень в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, однако требуются углубленные исследования и доказательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А. Роль функциональной системы холестерина обеспечения в развитии атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – 2001. – N 4(30). – С. 76-82.
2. Антелава Н.А., Пачкория К.З., Антелава А.В., Шамкулашвили Г.Г. Влияние ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (каптоприла) и ангиотензин II рецепторов антагониста (лозартана) на устойчивость липопротеидов низкой плотности к окислению при экспериментальной гиперлипидемии у кроликов // Аллергология и иммунология. – 2004. – том 5. – N3. – С. 420-422.
3. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х. – 2000. – 411 с.
4. Аронов Д.М. Социальные аспекты атеросклероза и методы его лечения // РМЖ. – 2000. – том 8. – N7. – С. 276.
5. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. – 1997. – Т. 62. – вып. 6. – С. 659-668.
6. Ватулин Н.Т., Чупина В.А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений // Кардиология. – 2000. – N 2. – С. 13-22.
7. Гминьский Я. Стайшчик М. Антиатеросклеротическое действие гипотензивных лекарственных средств // Новости фармакологии и медицины. – 1977. – N5-6. – С. 66-77.
8. Гонгадзе Н.В. Лейкотриены и их рецепторы // GMN. – 2004. – N 12(117). – С. 66-75.
9. Грацианский Н.А. Методы коррекции дислипидемий у больных ИБС // Русский медицинский журнал. – 2001. – том 9. – N12.
10. Давиденкова Е.Ф. Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов // Вестник АМН СССР.

- 1998. – N5. – С. 10.
11. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма // Журнал АМН Украины. – 1998. – Т. 4. – N1. – С. 78-87.
12. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // РМЖ. – 2000. – том 8. – N7. – С. 269.
13. Карпов Ю. А. Клинические последствия ингибирования тканевого ангиотензинпревращающего фермента; целесообразность при стабильной болезни сердца // Кардиология. Рефераты. – 2002. – N6.
14. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В.. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов // РМЖ. – 20003. – том 11. – N19.
15. Кисляк О.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии // РМЖ. – 2004. – том 12. – N15.
16. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – Санкт-Петербург: Питер. – 1999. – 512 с.
17. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А. Беленков Ю. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина // Кардиология. – 2001. – том 41. – N3.
18. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? // Укр. кардіол. журн. – 2002. – N5. – С. 45-49.
19. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Дислипидемии: клиническое значение // Мистецтво лікування. – 2003. – N1. – С. 12-16.
20. Соболева Г.Н., А.Н. Рогоза, Ю.А. Карпов, М.В. Шумилина, Ю.И. Бузиашвили. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты б-блокаторов нового поколения // РМЖ. – 2001. – том 9. – N18.
21. Теплова Н.В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. – 2004. – том 12. – N9. – С. 523.
22. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления; специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Российский кардиологический журнал. – 1999. – N5. – С. 48-56.
23. Титов В.Н., Кухарчук В.В. Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа патогенеза атеросклероза // Междунар. мед. журн. – 2001. – N2. – С. 19-28.
24. Формазюк В.Е., Деев А.И., Владимиров Ю.А. Сывороточные липопротеиды человека в норме и патологии // Успехи биол. химии. – 1985. – N26. – С. 218-245.
25. Чудновская Е.А., Струтынский А.В. Применение блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии // РМЖ. – 2004. – том 12. – N12.
26. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина. – 1999. – 608 с.
27. Arnal J.F., Michel J.B., Harrison D.G. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 1995. – N 4(2). – P. 182-8
28. Avizan M. Oxidative modification of low density lipoprotein and its relation to atherosclerosis // Isr. J. Medsci. – 1999. – N 31(4) - P. 241-249.
29. Berliner J.A. Haberland M.E. The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis // Curr. Opin. Lipidology. – 1993. – vol. 4. – P. 373-381.
30. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics // Circulation. – 1995. – vol. 91. – P. 2488-2496.
31. Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, non-

- oxidized LDL enhances complement activation // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* – 1999. – vol. 19. – P. 2348-2354.
32. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2000. – vol. 11. - N7. – P. 623-630.
33. Brown M.S., Goldstein J.L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis // *Ann. Rev. Biochem.* - 1983. - vol. 52. - P. 223-261.
34. Busse R., Luckhoff A., Bassenge E. Endothelium-derived relaxing factor inhibits platelet activation // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 1987. - N336. – P. 562–566
35. Carl J.P., David S.C. Helmut drexler vascular health as a therapeutic tagert in cardiovascular disease // *University of Florida:* 1998.
36. Castells A., Hurdato I., Fiol C. Oxidized LDL and apoptosis // *Atherosclerosis.* – 1997. – vol. 134. – N 1,2. - P. 228 .
37. Cooke J., Tsao P. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? // *Arterioscler Thromb.* – 1994. - N14. – P. 653–655.
38. Dong Q., Wright J.R. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages // *J. Immunology.* – 1996. – vol. 156. – P. 4815-4820.
39. Dyslipidemia and coronary heart disease // *The ILIB LipidHandbook for Clinical Practice.* – 3rd ed. – N.Y.: ILIB. – 2003. – P. 242.
40. Dzau V.J., Gibbon G.N. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension // *Hypertension.* – 1991. – N 18 (suppl III). – P. 115-121.
41. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL // *Free Rad. Biol & Med.* - 1992. - vol. 13. - P. 341-390.
42. Faraci F.M., Heistad D.D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // *Physiol. Rev.* – 1998. – N 78(1). – P.53-97.
43. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennet T., Palmer R.M.J., Moncada S. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide // *Hypertension.* – 1990. - N15. – P. 486–492.
44. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co. - 2001. – P. 238.
45. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // *J. Clin. Invest.* – 1997. – vol. 19. – P. 23-27.
46. Jean-Baptiste Michel NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis. – 1999. - Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris.
47. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events // *Eur. Heart J.* – 2001. – vol. 3 (Suppl. I). – P. 10-15.
48. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T., Yamauchi T., Kishida M., Takahashi M., Mimura Y., Makino The role of nitric oxide and the renin–angiotensin system in salt–restricted Dahl rats // *H. Am. J. Hypertens.* – 2001. – N 14(3). – P. 276–85.
49. Keidar S. Angiotensin, LDL peroxydation and atherosclerosis // *Life Sci.* – 1998. – vol. 63. - N1. – P. 11.
50. Keidar S., Kaplan M., Shapira S. et al. Low density lipoprotein isolated from patients with essential hypertension exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages, a possible role for angiotensin II // *Atherosclerosis.* – 1994. – vol. 107. - N1. – P. 71-84.
51. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // *Eur. Heart J.* – 1999. – vol. 1 (Suppl. T). – P. 19-26.
52. Lin P.J., Chang C.H. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases // *Chang Keng I Hsueh.* – 1994. – N 17(3). – P.198–210.
53. Liuzzo G., Colussi C., Gimnetti F. et al. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFκB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? (Abstr.) // *Eur. Heart J.* – 2001. – vol. 22 (Suppl.). – P. 372.
54. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H. et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2000. – vol. 101. – P. 2883-2888.
55. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis.* – 1995. - N118. – P. 81-90.
56. Luscher T.F., Wenzel R.R., Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin // *Eur. Heart. J.* – 1995. - N16. – C. 51-8.
57. Malik I., Danesh J., Whincup P. et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis // *Lancet.* – 2001. – vol. 358. – P. 971-975.
58. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // *Circ. Res.* – 1999. – vol. 85. – P. 17-24.
59. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* – 2002. – vol. 4. (Suppl. B). – P. 8-13.
60. Moreno P.R. Atherothrombosis: the global approach for a global disease. Pathophysiology of atherothrombosis. Highlights monograph from an International expert meeting on atherombosis. – Milan: 1998. – 25 p.
61. Moyer C.F., Sajuthi D., Tulli H., Williams J.K. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis // *Amer. J. Pathology.* – 1991. – vol. 138. – P. 951-960.
62. Neri Serneri G.G., Prisco D., Martini F. et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina // *Circulation.* – 1997. – vol. 95. – P. 1806-1812.
63. Noll G., Tschudi M., Nava E., Luscher TF. Endothelium and high blood pressure // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1997. – N 17(5). – P.273-9.
64. Opie L.H. Angitensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. - 3 edition. authors' Publishing House. - New-York: 1999. – P. 275.
65. Pachkoria K., Antelava N. Effects of captopril and enalapril on lipid metabolism audfree radical oxidation on experimental hyperlipidemia in rabbits // *GMN.* – 2003. – N 12(105). – C. 45-47.
66. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L–arginine // *Nature.* – 1988. - N333. – P. 664–666.
67. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium–derived relaxing factor // *Nature.* – 1987. - N327. – P. 524–526.
68. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension // *Clin. Cardiol.* – 1997. – N 20(11Suppl 2). – P.26–33.
69. Rapoport R.M., Draznin M.B., Murad F. Endothelium–dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF–dependent protein phosphorylation // *Nature.* – 1983. - N306. – P. 174–176.
70. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* - 1999. - vol. 340. - P. 115-126.
71. Russo C., Olivieri D., Girella D. et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension // *J. Hypertension.* – 1998. – vol. 167. - N9. – P. 1267-1271.
72. Saikku P. Chlamydia pneumonia in atherosclerosis. // *J. Inetrn. Med.* - 2000. - N 247(3). - P. 391-396.
73. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Kuznetsova I.S. Chronic endotoxemia enhances atherogenesis // *J. Entotoxin Research.* - 2000. - vol. 6. - N2. - P. 113-114.
74. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Safina A.F. Inflammatory cytokines are able to induce macrophage-derived foam cell formation via lipid biosynthesis enhancement // *Abstracts of the*

- 5<sup>th</sup> Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference International Meeting. - Humlebak, Copenhagen: 1998. - P. 65.
75. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Atheroscler. Thromb.* - 1998. - N 4(3). - P. 118-27.
76. Simon A., Castro A., Kaski JC. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2001. - N 54(2). - P. 211-7.
77. Steinberg D. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis // *Nutrition and Biotechnology in Heart Disease and Cancer.* - N.Y.: Plenum Press. - 1995. - P. 39-48.
78. Taddei S., Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors // *Clin. Exp. Hypertens.* - 1996. - N 18(3-4). - P. 323-325.
79. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 1998. - N 7(2). - P. 203-9.
80. Tschudi M.R., Luscher T.F. Nitric oxide: the endogenous nitrate in the cardiovascular system // *Herz.* - 1996. - N 21. - Suppl 1. - P. 50-60.
81. Urata H., Kinoshita A., Misona K.S. et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart // *J. Bio. Chem.* - 1990. - vol. 265. - P. 22348-22357.
82. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Hypertens. Suppl.* - 1996. - N 14(5). - P. 83-93.
83. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M. Endothelium-dependent responses in hypertension // *Hypertens Res.* - 1995. - N 18(2). - P. 87.
84. Weber M.A. Comparison of type I angiotensin II receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension // *J. Hypertension.* - 1997. - vol. 15. - (Suppl. 6). - P. 31-36.

## SUMMARY

### MAJOR PATHOGENIC LINKS OF ATHEROSCLEROSIS

**Antelava N., Pachkoria K., Kezeli T., Nikuradze N., Shamkulashvili G.**

*Tbilisi State Medical University*

The experimental and clinical data concerning pathogenesis of the atherosclerosis are summarized and analyzed in this article. Major concepts that explain initiation and progressive growth of atherosclerosis such as lipid infiltrations, response to disturbing factors, "response on the keeping of particles" and inflammatory processes are discussed. These concepts are considered as base for integral theory of atherosclerosis according which the inflammatory process in atherosclerosis are the result of the universal response reaction of endothelium to the various disturbing risk factors. Chronic inflammation leads to complex cellular and molecular interactions among cells derived from the endothelium, smooth muscle and several blood cell components and causes oxidative stress, proliferation of smooth muscle cells, oxidative modification of LDL, uptake and macrophage foam cell formation, endothelium dysfunction.

Major pathogenic links of atherosclerosis, such as inflammation, oxidative stress, oxidative modification of LDL, lipid infiltration, endothelial dysfunction closely interact, forming close

vicious circles which leads to metabolic and morphological disturbances, remodulation of blood vessels, cardiovascular diseases and such complication as cardiac infarction and stroke. Pathogenic peculiarities of atherosclerosis are the theoretic base to the elaboration of therapeutic strategy. Endothelium may be discussed as a new therapeutic target in atherosclerosis. So far as the leukotrienes play an important role in inflammatory processes, it is suggested that the leukotrienes may be as a potential therapeutic target in cardiovascular diseases.

**Key words:** Atherosclerosis, pathogenic links, inflammatory conception, oxidative stress, oxidative modification of LDL, endothelial dysfunction.

## РЕЗЮМЕ

### ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Антелава Н.А., Пачкория К.З., Кезели Т.Д., Никурадзе Н.С., Шамкулашвили Г.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии*

В статье суммированы и проанализированы данные литературы и собственные данные, касающиеся экспериментальных и клинических исследований патогенеза атеросклероза. Охарактеризованы основные концепции инициирования и прогрессирования атеросклероза - такие как, липидная инфильтрация; ответ на повреждение эндотелия; ответ на удержание частиц, которые рассматриваются в качестве основы для интегральной теории атерогенеза, согласно которой атеросклероз рассматривается как хроническое воспаление, являющееся следствием универсальной ответной реакции эндотелия на повреждающее действие различных факторов риска. Активация воспаления, в свою очередь, вызывает окислительный стресс, пролиферацию ГМК, окислительную модификацию ЛПНП, захват их сквенджер - рецепторами макрофагов, формирование пенистых клеток, эндотелиальную дисфункцию. Основные патогенетические звенья атерогенеза такие, как воспаление, окислительный стресс, окислительная модификация ЛПНП, липидная инфильтрация, эндотелиальная дисфункция тесно взаимосвязаны друг с другом, формируют замкнутые, порочные круги, приводящие к метаболическим и морфологическим нарушениям, ремоделированию сосудов, прогрессированию атеросклероза, сердечно-сосудистым заболеваниям и таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. Патогенетические особенности атеросклероза являются теоретической базой для разработки терапевтической стратегии. Новой терапевтической мишенью при лечении атеросклероза может рассматриваться эндотелий. Поскольку в регуляции воспаления существенную роль играют цистеиновые лейкотриены, высказывается предположение о том, что лейкотриены могут представлять потенциальную терапевтическую мишень при сердечно-сосудистых заболеваниях, но требуются исследования и доказательства.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Гонгадзе*

**SOME OPINIONS ABOUT MATTER AND MATERIAL SUBSTANCES:  
FROM INANIMATE SYSTEM – TO LIVING ACCORDING TO  
A. EINSTEIN GENERAL THEORY OF RELATIVITY**

**Topuria T., Gogebashvili N., Korsantia B.**

*Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences*

*“Imagination is more important than knowledge, as knowledge is limited, imagination encircles the world, stimulates progress and is a source of its evolution”.*

A. Einstein

Inanimate matter is a part of the living matter. Inanimate matter in the living systems acquires the different, specially individual, characteristic for life properties. At the same time, atoms and molecules isolated from the composition of the living matter are subjected individually to all those physical and chemical laws, to which the inanimate matter is subjected. Obviously, the living systems are not a simple sum of the inanimate matter, but the matter by inter-influence of its properties in the living systems obtains different features. That is why study of change regularities of matter and its substances from inanimate to living is very actual. We'll try to look at this issue from a certain point by ascertaining certain facts from living systems and by considering matter and its properties from the point of view of A. Einstein Theory of Relativity that by itself enables to make a certain interpretation by applying this theory to the living systems.

The most remarkable property of the living organism is its complexity and the high level organization in spite of the stage of evolution (from the elementary unicellular – to the human being).

In the living systems not only chemical transformation and exact physical processes are going on, but such qualitatively new biological regularities occur that are different from the inanimate nature. Regularities and substrate existing in living systems have only characteristic for them properties.

At 37° C for a bacterial cell several seconds are sufficient to finish synthesis of any separate protein molecule. In difference from the mentioned synthesis of protein in the laboratory conditions apart from the intellectual and material resources requires hard work during months. The bacterial cell builds about its 3000 different type proteins simultaneously, and with precise molar ratio needed for its functioning.

During E. coli observations it appeared that resynthesized DNA grows by  $9 \cdot 10^4$  nucleotide link in one minute, and the whole DNA is replicated during 30 minutes equal to one division of a cell. Indeed with this catastrophic rate intrac-

ellular processes take place, furthermore without mistakes. All the mentioned gives us the basis to consider fundamental issues of mechanics and kinetics of the intracellular processes.

Each component of the living organism has its special appointment and fulfils strictly defined function. The living cell is an “open” esoteric system that by reducing the degree of the environment order maintains its individual order.

The living cell due to the energy received from the transformation of the energy and matter (in the form of material substances) performs self-regulation, self-reproduction and resurgence. All these consist from many linked and dependent chemical reactions accelerated by the organic catalysts.

Matter, material bodies are the substances characterized by position and motion. According to Einstein space is a ordered position of substances and effects of the material objects. The space itself does not exist without the field. The field is a physical condition of the space, and the time is an order of motion and variability conditions sequence. Space and time, as orders, depend on material objects and processes, motion matter.

I.e. the space and time are not independent substances. They do not exist separately, they depend on matter, are properties of material substance and universal link between them. Speaking about space and time is possible only conditionally, space-time exist in reality and not space and time.

Universal link of space and time (space-time) means that section of space without time and section of time without space does not exist. This means that there is no position body without changeability and changeability without position body. The matter has only one universal form of existence: space-time.

The Theory of Relativity linked closely space, time and motion as the properties of matter by showing that this is a four-dimensional world, where time plays the role of the forth dimension.

Einstein considered that the General Theory of Relativity is not a generalization of the special principle of relativity, its extension to non-inertial systems.

“The laws of physics must be construed, - Einstein wrote -so that they are relevant for any motion system of co-ordinates”. He refuses the existence of privileged reference systems and proves equivalence of all the reference systems. Invariance of the laws of nature to any reference system, at the same time, means asserting absolute character of these laws. It is obvious, that the General Theory of Relativity not only negates the notion of absolute, but asserts itself the absoluteness of the laws of nature. In the Einstein Theory of Relativity is described the dialectical unity of the opposed notions absolute and relative.

Each reference bodies (system of co-ordinates) – have their own time. Indication of time has sense only when the body of reference is shown to which it corresponds. This is a “local time”, “local” or “own time” that in the Einstein Theory of Relativity is considered as the only real time. All the motion systems have their (“own”, “local”) time, at the same time, all they have equivalent value. For the practical purposes of human it was required to introduce unified time. This is an objectification of time.

“According to the General Theory of relativity – wrote Einstein – the geometrical properties of space are not independent; they are determined by matter... fields of gravitation, i.e. the distribution of matter influences the behaviour of hours and scale. It is clear that we cannot speak about precise application of Euclidian geometry...such world may be called quasi-Euclidian”...“Space-time does not claim existence on its own, but only as a structural quality of the field. There is no such thing as an empty space, i.e. a space without field.

If the living organisms comprise molecules origin of which was inanimate, how is it that living differs so sharply from inanimate?” How is that the living organism is much more than a simple sum of the inanimate parts.

All the organic bio-molecules consist of very simple low-molecular precursor obtained from the environment such as CO<sub>2</sub>, water, atmospheric nitrogen, etc. These precursors are transformed sequentially into bio-molecules by means of products of metabolism with increasing molecular weight these bio-molecules play the role of construction blocks. The construction blocks combine in covalent bonds and create macromolecules with heavier molecular weight.

On the higher level of organization the macromolecules unite and create super-molecular complexes, e.g. lipoproteins.

On the highest level of organization super-molecular complexes unite in organelles.

The living system by its elementary composition differs sharply from the surrounding-lithosphere and atmosphere. Four elements: hydrogen, oxygen and nitrogen make 99% of the living cells mass. These four elements have one common feature: together with comparative light-weight, they make easily covalent bonds by fusion of electrons.

One of the distinctive features of the living is in that almost every organic substance containing one or more asymmetric hydrogen atoms, is found in one stereochemical configuration from all the possible variants and as a result it acquires optical activity. Inanimate matter itself does not reveal an optical activity.

Usage of one and the same construction material in the living systems among many other variants shows that all the living organisms have one origin: one cell or one population.

It appears that in difference form inanimate the living matter changes orbital, space position. From the very beginning, probably, in respective conditions conception of the organic matter in simple polar and polar-ends forms. Together with asymmetric water molecules (with its special properties) became the onset in formation of isolated living systems.

During transformation from inanimate to living, change of the space position of the matter causes the change of the field, as the space does not exist without the field, therefore the time-space as the properties of material substances, should undergo certain changes.

The outside inanimate system, in this case a matrix, has its own time. The living system, in this case a cell, where the matter undergoes space conformation with the change of field and space-time, has its own time and it has begun to flow more rapidly than in matrix.

Inside the cell (microcosm) the rate of the biochemical processes is not possible in time dimensions of the matrix (macrocosm), as such velocities cause destruction. Fast flow of time prevents in microcosm number of negative results. The same microcosm lives in its time space for a sufficiently long time in the dimension of the macrocosm. Months of microcosm are years for macrocosm.

Lipid and lipid-protein wall of the cell, probably, became a mirror of time curvature. Determining of regularity of matter transformation from inanimate to living requires study of the living systems from this point of view. Transformations in systems are interesting, study of interconnections (multicellular) between the living systems, energy and information interconnection and inter-regulation channels and processes will answer many problematic questions.

Evolution of the living beings from protozoa to human beings has many intermediate stages reflected at a certain

degree in humans. It is not surprising that signs of partition have been maintained in humans. They may be found in the CNS, in the oldest parts: spinal marrow (divided into segments) and brain nail (consisting of several segments). By means of numerous nerves the brain segments are connected with the respective segments of skin. We may imagine that they interact as poles of a big magnet, the flux of which comprise osteal, muscle and visceral segments.

Each living organism creates its material biological field with complex configuration and changes in respect to the psychical and physical condition. The living system makes a certain coat of electric and magnetic nature with more potential than environment to avoid detrimental effect of environment.

In 1939 the Soviet scientists Kirlians discovered an effect enabling to see and fix in the photo in the field of high frequency emanation of the energy of organic and inorganic bodies. The photos show breakdown of the electric field on the surface of a concrete object.

Today there's a paradoxical situation, when the scientists consider a human being as a self-regulating biosystem with simultaneously functioning subsystems, but do not pay attention to the regularities of matter and material substances transformation in the living systems and all the mentioned remains beyond the abstract thinking.

Vital body not only occupies the whole physical body, but creates a covering around the physical body and defines the form of the physical body. The thickness of such a covering around the human organism in normal conditions makes about 6 cm. Under the physical concept the vital body has a colossal energy. It can perform transmutation and influence the environment greatly. It is a gradient where the most pathogenic agents die before occurring on the surface of a body.

Material substances carrying certain opposed charges flowing from the body surface different energy reservoirs by special transportation system transform gradually from the living system to inanimate changing space conformation of the matter, creating transformation gradient that is a border of time gradient transformation from the inanimate to the living systems. Wide range of events occurring at the moment is very interesting for study.

Neutralization of red-hot coals during walking barefooted on them, bathing in frozen water during hours, when in 13 minutes a human being dies, may be considered as an action of a vital body. At shooting the sportsmen breaking bricks with a hand, we can see in a slowed-down shot that the bricks break before touching them physically. It is a miracle when a sprout breaks through the thick layer of asphalt.

The vital body is characterized by certain vision. Different signals are being transferred, amongst nervous, to the vital body, its outer cover. This explains phantom-limb post-amputation pains. Condition of the health of the physical body must be examined by condition of vital body, as the vital body covers uniformly the physical body, as well as separate organs of the organism.

In the case of a human, hypothetically, the gradient system of time must be of a complex scheme counting the inter-transformation and interaction gradients of outer and inner abdominal systems. To be simple, we may imagine that matrix (outer) time is  $T_1$  (system), gradient time transformation  $T_0$  (system) up to the surface of the body, from the surface of the body (one pole of magnet) to nervous system (the other pole of magnet) accelerated  $T_2$  time system, in the nervous system  $T_3$  slowed-down time balanced with the matrix  $T_1$  time and inner transformation  $T_{01}$  gradient system. It is remarkable that lipid CNS of bone must function with the time system together with transformation gradient.

Under this imaginary scheme cells of the nervous system tissue shouldn't reproduce, i.e. should not be rehabilitated in the case of injury at normal physiological conditions. The same system, probably, preserves the human gene pool, that after gradient coming out from the storage differentiate. We may think that due to this system the organism is not tolerant to the nervous system in the case of injury of its cell.

In the human body trillions of cells exchange information by means of unified multi-channel information system. By processing and storing of the information the life-giving mechanisms are regulated. This information of huge volume is not reflected directly on the conscious systems of cognition. Subconscious and consciousness by means of special links and messages, information selection interact and form unique connection between the systems.

We may suppose that subconscious serves for accelerated  $T_2$  time system. Conscious by means of permanent contact with the environment collects and reacts in matrix time  $T_1$ - $T_3$  system. By interconnection of these two systems ideal adaptation with the environment takes place and, indeed,  $T_2$  system is able to mobilize and react to the environment changes.

Time difference gradient system is an additional energy factor, by means of which respective ordered geometrical structures special for the given types are formed.

Thus, we may suppose that, the living organism is an inter-regulated interconnection global system resulting from the changes of matter and material substances space configuration.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вельховер Е.С., Кушнир Г.В. Экстерорецепторы кожи. – Кишинев: “Штиинца”. – 1991. - 112 с.
2. Грибанов Д.П. Философские взгляды А. Эйнштейна и развитие теории относительности. - АН ССР. Институт философии. - М.: Наука. – 1987. - 271 с.
3. Ланцош К. Альберт Эйнштейн и строение космоса. - Перевод с английского Угарова В.А. – М.: Изд. “Наука”. – 1967. - 357 с.
4. Уилер Дж.А. Предвидение Эйнштейна. - Перевод с немецкого Ляпчинского В.Г. – М.: Изд. “Мир”. – 1970. - 112с.
5. Френкель В.Я., Явлов Б.Я. А. Эйнштейн: изобретения и эксперимент. - М.: Наука. – 1990. - 238 с.
6. Эйнштейн Альберт. Собрание научных трудов в 4-х т. (перевод), под ред. И. Е. Тамма и др. - М.: Наука. – 1990. - 238 с.
7. Abraham Pais. The Science and the Life of Albert Einstein. – Oxford: University press. – 1982. – P. 551.
8. Einstein Albert. Barnet Lincoln. - The universe and dr. Einstein. - New York: 1955. - 142 p.
9. Einstein and the philosophical problems of 20 th century physics. - Progress publishers. – М.: 1983. - 507 p.

## SUMMARY

### SOME OPINIONS ABOUT MATTER AND MATERIAL SUBSTANCES: FROM INANIMATE SYSTEM – TO LIVING ACCORDING TO A. EINSTEIN GENERAL THEORY OF RELATIVITY

Topuria T., Gogebashvili N., Korsantia B.

*Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences*

During transformation from inanimate to living, change of the space position of the matter causes the change of the field, as the space does not exist without the field, therefore the time-space as the properties of material substances, should undergo certain changes.

The outside inanimate system, in this case a matrix, has its own time. The living system, in this case a cell, where the matter undergoes space conformation with the change of field and space-time, has its own time and it has begun to flow more rapidly than in matrix.

From the surface of the body, from different energetic reservoirs oppositely charged matter substances following from special transport systems from the life system transmitted into lifeless one and change their matter space conformation, create transmission gradient that is the gradient border of time from lifeless system into live.

In the case of a human, hypothetically, the gradient system of time must be of a complex scheme counting the inter-transformation and interaction gradients of outer and inner abdominal systems.

Subconscious and consciousness by means of special links and messages, information selection interact and form unique connection between the systems.

Subconscious serves for accelerated time system. Conscious by means of permanent contact with the environment collects and reacts in matrix time system By interconnection of these two systems ideal adaptation with the environment takes place.

Time difference gradient system is an additional energy factor, by means of which respective ordered geometrical structures special for the given types are formed. The living organism is an inter-regulated interconnection global system resulting from the changes of matter and material substances space configuration.

**Key words:** Einstein, Theory of Relativity.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ О МАТЕРИИ И МАТЕРИАЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЯХ: ОТ НЕЖИВОЙ СИСТЕМЫ К ЖИВОМУ, СОГЛАСНО ТЕОРИИ ОТНОСИТЕЛЬНОСТИ А. ЭЙНШТЕЙНА

Топурия Т.И., Гогешашвили Н.В., Корсантия Б.М.

*Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

При переходе неживой материи в живую, пространственные изменения меняют поле, так как поле не существует без пространства и наоборот. Исходя из этого, время-пространство, как свойства материальной субстанции, подвергаются определенным изменениям.

Внешняя неживая система – матрица - имеет свое время. Живая система – клетка, в которой происходит пространственная конформация материи, с изменением поля и пространства – времени, имеет собственное время, которое протекает более быстро.

С поверхности организма из разных энергетических резервуаров вытекающие материальные субстанции с противоположными зарядами, по специальной транспортной системе постепенно переходят из живой системы в неживую и образуют градиент перехода, который представляет границу градиентного перехода времени от живых в неживые системы.

Градиентная система человека имеет сложную схему, исчисляя градиенты взаимопереходов и взаимодействий систем внешних и внутренних полостей.

Подсознательные и сознательные системы с помощью своеобразных связей и посланий, путем подбора информации, взаиморегулируют и создают уникальную межсистемную связь. Подсознательная система отражает ускоренную систему времени, а сознательная, при постоянном контакте с внешней средой, реагирует в системе матричного времени. При взаимосвязи этих систем происходит идеальная адаптация с внешней средой.

Разница градиентной системы времени является дополнительным энергетическим фактором, с помощью которого создаются соответствующие организованные структуры, специфические для данных видов.

Исходя из пространственных конформационных изменений материи и материальных субстанций, живой организм является взаимосвязанной, взаиморегулирующей глобальной системой.

*Рецензент: д.м.н. Г.К. Камкамидзе*

## ПЛАФЕРОН ЛБ КАК РЕГУЛЯТОР АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ

Насрашвили М.Г., Датунашвили И.В., Шуштакашвили Э.И., Папава М.Б.

НИИ медицинской биотехнологии АН Грузии

Энергетический статус клеток играет важную роль в регуляции их жизнеспособности. Митохондриям принадлежит важное место в процессе энергогенеза. В зависимости от типа клеток и интенсивности метаболических процессов в них генерируется 50-90% клеточной энергии [10], что обеспечивает участие митохондрий в регуляции энергозависимых функций клеток. Однако, уровень окислительного фосфорилирования в митохондриях, помимо регуляции выживаемости клеток, определяет механизмы их гибели. От уровня внутриклеточного АТФ зависит возможность инициации апоптоза или развитие некроза [4,7], обеспечивается взаимопереклочение этих двух механизмов клеточной гибели [6]. Таким образом, процессу энергогенеза в митохондриях принадлежит ключевая роль в жизнедеятельности клеток. Регуляция его интенсивности особенно значима для поддержания функций тканей и внутренних органов организма при различных патологических процессах.

Многочисленные исследования свидетельствуют в пользу корректирующей активности отечественного

препарата Плаферона ЛБ (ПЛБ) (№ патента США WO 02/12444 A2) на интенсивность митохондриального дыхания *in vivo* при различных патологических процессах [5,8,9].

Целью исследования явилось изучение механизмов корректирующего действия плаферона ЛБ, оценка эффективности его воздействия на интенсивность электронного транспорта дыхательной цепи митохондрий, ингибированной различными токсинами, в изолированных срезах миокарда *in vitro*.

**Материал и методы.** Изолированные срезы (массой 100 мг) миокарда белых беспородных крыс помещали в буферный раствор с глутаматом (100 мМ) и ДНФ (40 мкМ). Полученную взвесь равными порциями распределяли в ячейки, в которые с интервалом в 2 минуты в различной последовательности добавляли ингибитор I комплекса митохондриальной цепи переноса электронов, амитал (1,6 мМ), или ингибитор IV комплекса митохондриальной цепи переноса электронов, цианистый калий (1 мкМ 0,2 мкМ), и ПЛБ (6 мкг). Схема опыта приведена в таблице 1.

Таблица 1. Схема эксперимента

1	2	3	4	5		6		7	
Срезы миокарда+ глутамин+ ДНФ	Срезы миокарда+ глутамин+ ДНФ+ амитал	Срезы Миокарда+ глутамин +ДНФ+ ПЛБ+ амитал	Срезы миокарда+ глутамин+ ДНФ+ амитал+ ПЛБ	Срезы миокарда+глутамин +ДНФ+		Срезы миокарда+ глутамин+ДНФ+ ПЛБ		Срезы миокарда +глутамин+ДНФ+	
				5'	5''	6'	6''	7'	7''
				Цианид (1мкМ)	Цианид (0,2мкМ)	Цианид (1мкМ)	Цианид (1:2000 раствора 0,1м)	Цианид (1мкМ)+ ПЛБ	Цианид (0,2мкМ)+ ПЛБ

В течение всего эксперимента в ячейки производилась поддувка кислородом. Из содержимого каждой ячейки формировались образцы и замораживались при температуре жидкого азота. С целью установления интенсивности митохондриального дыхания в каждой ячейке исследовали сигналы ЭПР свободных радикалов и FeS-центров NADH-дегидрогеназы и полуширина (ДН) свободнорадикального сигнала. Спектры ЭПР образцов регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307 сверхвысокой частоты 9.77 GHz с модуляционной частотой 50 kHz при температуре жидкого азота (-196°C).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования приведены в таблице 2. Из результатов таблицы следует, что после воздействия амитала на изолированные срезы миокарда (ячейка 2) наблюдается значительное уменьшение полуширины ДН свободнорадикального сигнала, что указывает на увеличение доли убисемихинонов в свободнорадикальном сигнале, обусловленное ингибированием NADH-убихинон-оксидоредуктазного комплекса электронно-транспортной цепи митохондрий (рис. 1). Добавление ПЛБ как предварительно (ячейка 3), так и после воздействия амитала (ячейка 4) наблюдалось восстановление цепи электронного транспорта электронов на участке NADH:убихинон-оксидоредуктаза.



Таблица 2. Изменение интенсивности парамагнитных центров срезов миокарда

		1	2	3	4	5'	5''	6'	6''	7'	7''
Св. рад. ( $g=2,000$ )	I (ММ/МГ)	78,6±3,0	64,3±2,8	67,3±3,0	28,9±2,1	27,5±2,3	16,2±2,3	48,9±2,3	26,0±1,3	37,5±1,2	25,0±1,5
	$\Delta H$ (Гс)	12,0±0,3	9,3±0,3	11,1±0,3	12,6±0,3	12,0±0,4	12,0±0,4	13,0±0,3	13,0±0,3	12,6±0,4	13,0±0,2
FeS $g=1,94$ I (ММ/МГ)		49,3±2,5	41,4±2,7	50,0±3,0	48,9±2,3	13,0±0,3	103,0±0,3	40,5±2,3	31,5±1,8	37,4±1,2	33,5±1,8

На фоне воздействия цианида наблюдается резкое уменьшение интенсивности сигналов ЭПР свободных радикалов и FeS-центров NADH-дегидрогеназы (ячейка 5', 5''), что обуславливает подавление интенсивности митохондриального дыхания вследствие ингибирования комплекса IV цепи электронного транспорта митохондрий. Под действием ПЛБ интенсивность митохондриального дыхания частично восстанавливалась на фоне действия низких доз цианида (ячейка 6' и 7') и не изменялась в условиях ингибирования высокими (пятикратными) дозами цианида (ячейка 6'' и 7''). В работах Ягужинского Л.С. и соавторов (1995) [2,3] было показано, что ПЛБ регулирует степень сопряжения окислительного фосфорилирования с электронным

транспортом в митохондриях посредством воздействия на ионную (протонную) проницаемость митохондриальных мембран. Поскольку транспорт протонов из митохондрий сопряжен с перемещением электронов между переносчиками в дыхательной цепи митохондрий, можно предположить, что ПЛБ обладает способностью воздействовать на активность ферментных комплексов (убихинона, NADH-дегидрогеназы, цитохром с оксидазы), расположенных на поверхности внутренней мембраны митохондрий и, посредством восстановления их редокс-статуса, способствует восстановлению работы цепи электронного транспорта, а значит, и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования.

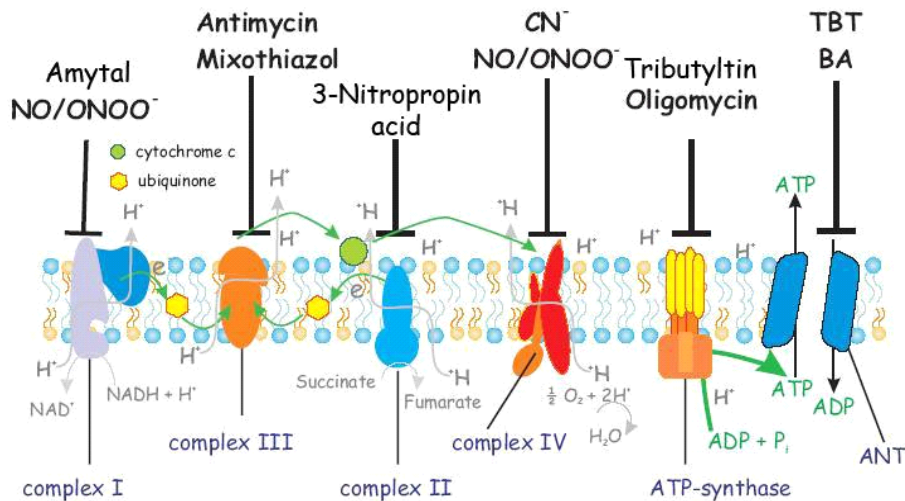


Рис. Цепь электронного транспорта митохондрий

В многочисленных исследованиях последних лет [1,5,8,9] методом ЭПР *in vivo* была показана способность ПЛБ восстанавливать работу цепи переноса электронов митохондрий различных тканей (миокарда, печени, головного мозга) на участке NADH:убихинон-оксидредуктаза, нарушенной при развитии различных патологических процессов вследствие ишемии, интоксикации, шокового воздействия ультразвуковых волн и т.д. Данные, полученные в наших исследованиях *in vitro* коррелируют с результатами *in vivo* исследований о корригиру-

щем воздействии ПЛБ на функционирование комплекса NADH:убихинон-оксидредуктаза, представляющего собой слабое звено электронно-транспортной цепи митохондрий при различных воздействиях и патологических процессах. Нарушение работы этого комплекса способствует усиленной генерации реактивных форм кислорода и развитию окислительного стресса. Положительное воздействие ПЛБ на работу IV комплекса цепи электронного транспорта (ЦЭТ) митохондрий, ингибированного низкими дозами цианида, способствует

интенсификации транспорта электронов, уменьшению вероятности их утечки на молекулярный кислород. Восстановление работы цепи переноса электронов на I и IV комплексе ЦЭТ под действием ПЛБ обуславливает снижение интенсивности образования реактивных форм кислорода и восстановление редокс-статуса клеток, лежит в основе механизма, посредством которого этот препарат способен регулировать интенсивность митохондриального дыхания и энергогенеза тканей.

Таким образом, на основании анализа данных литературы и результатов наших исследований следует заключить, что ПЛБ в силу своей мембранно-протекторной способности участвует в регуляции активности мембранно-транспортных комплексов и обеспечивает поддержание интенсивности процессов митохондриального дыхания и энергогенеза на физиологическом уровне.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мегреладзе И.И., Шабуршвили Т.Ш., Саникидзе Т.В., Бахуташивили В.И. Влияние иммуномодулятора плаферона-ЛБ на функциональное состояние ишемизированного миокарда перинфарктной зоны // Аллергология. - 2004. - в. 3. - С. 12-15.
2. Имедидзе, Зоров Д.В., Дадияни Л.Н., Бахуташивили В.И., Барнови Т.В. Изучение механизмов действия Плаферона на энергетику клетки. - Плаферон. - Тб.: Мецниереба. - 1995. - С. 13-17.
3. Ягужинский Л.С., Имедидзе Э.А., Дадияни Л.Н., Бахуташивили В.И., Барнови Т.В. Действие препарата плаферон на энергетику митохондрий. - Плаферон. - Тб.: Мецниереба. - 1995. - С. 10-13.
4. Bal-Price A., Brown G.C., Nitric oxide induced necrosis and apoptosis in PC12 cells mediated by mitochondria // J. Neurochem. - 2000. - N75. - P. 1455-1454.
5. Chavchanidze D., Sanikidze T., Bakhutashvili V., Managadze L. Changes of blood paramagnetic centers under the influence of shock waves on kidneys and membrane protector effects of agent Plaferon LB in experiment // Bulletin of Georgian Acad. Sci. - 1998. - N 158(2). - P. 332-35.
6. Leist M., Nicotera P., The shape of cell death // Biochem. Biophys. Res. Com. - 1997. - N 236. - P. 1-9.
7. Leist M., Single B., Naumann H., Fava E., Simon B., Kuhnle S., Nicotera P. Inhibition of execution of apoptosis at two distinct ATP-dependent steps upstream and downstream of mitochondrial cytochrome c release // Biochem. Biophys. Res. Com. - 1999. - N 258. - P. 215-221.
8. Mitagvaria N., Bakhutashvili V., Sanikidze T., Pipia N. Plaferon LB prevents development of cerebral infraction after photoschemically induced thrombosis in the rats // Georgian J. of Neurosc. - 2001. - N1(1). -P. 13-25.
9. Ruhadze R., Chikovani T., Pantsulaia I., Sanikidze T., Bakhutashvili V., Jgenti M. The impact of Plaferon LB on metabolic changes in myocardium under the conditions of experimental hyperthyroidosis // Bulletin of Georgian Academy of Science. - 1998. - N 1(3). - P. 95-98.
10. Skulachev V.P. Respiration of cells // Mol. Aspects Med. - 1999. - N20. - P. 139-184.

## SUMMARY

### PLAFERON LB AS A MODULATOR OF THE ACTIVITY OF TRANSPORT PROTEIN COMPLEXES OF MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN

Nasrashvili M., Datunashvili I., Shushtakashvili E., Papava M.

*Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences*

Mitochondrial energogenesis plays key role in the vital activity of cells. Regulation of its intensity is especially important for the maintenance of function of tissues and body internal organs under different pathological conditions. There are numerous studies demonstrating modulator effect of domestic preparation, plaferon LB (USA patent number WO02/ 12444 A2) on the intensity of mitochondrial respiration in vivo at different pathological processes. In order to determine the mechanism of modulator effect of plaferon LB we have studied effectiveness of its effect on the intensity of electron transport in mitochondrial respiratory chain, inhibited by different toxins, in isolated myocardial sections in vitro.

Isolated sections (100mg) of myocardium of white rats were placed in the buffer solution with glutamate and DNF. Obtained dredge was distributed in equal portions to the different cells, where amital - inhibitor of I complex of mitochondrial electron transport chain or potassium cyanide, inhibitor of IV complex of mitochondrial electron transport chain, or plaferon LB have been added in different consecution with 2 min intervals (USA patent number WO02/ 12444 A2). We discovered that plaferon LB rehabilitates electron transport on the sites of I and IV complexes of mitochondrial chain that leads to a decrease in free radical production and normalization of cell redox status. This is the mechanism through which the preparation regulates the intensity of mitochondrial respiration and tissues energogenesis.

**Key words:** Plaferon LB, mitochondrial respiratory chain, electron transport.

## РЕЗЮМЕ

### ПЛАФЕРОН ЛБ КАК РЕГУЛЯТОР АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ

Насрашвили М.Г., Датунашвили И.В., Шуштакашвили Э.И., Папава М.Б.

*НИИ медицинской биотехнологии АН Грузии*

Процессу энергогенеза в митохондриях принадлежит ключевая роль в жизнедеятельности клеток. Регуляция его интенсивности особенно значима для поддержания функций тканей и внутренних органов организма при различных патологических процессах. С целью выявления механизмов корректирующего действия плаферона ЛБ мы исследовали эффективность его воздействия на интенсивность электронного транспорта дыхательной цепи митохондрий, ингибированной различными токсинами, в изолированных срезах миокарда in vitro. Изолированные срезы (массой 100 мг) мио-

карда белых беспородных крыс помещали в буферный раствор с глутаматом и ДНФ. Полученную взвесь равными порциями распределяли в ячейки, в которые с интервалом в 2 минуты в различной последовательности добавляли ингибитор I комплекса митохондриальной цепи переноса электронов - амитал, или ингибитор IV комплекса митохондриальной цепи переноса электронов, цианистый кальций, и плаферон ЛБ (№ патента США WO 02/12444 A2). Выявленное нами восстановление работы цепи переноса электронов на I

и IV комплексах цепи электронного транспорта под действием плаферона ЛБ обуславливает снижение интенсивности образования реактивных форм кислорода и восстановление редокс-статуса клеток; лежит в основе механизма, посредством которого этот препарат способен регулировать интенсивность митохондриального дыхания и интенсивность энергетического обмена тканей.

Рецензент: д.м.н., проф. Б.М. Корсантия

Научная публикация

## THE AGE RELATED CHANGES IN CELL CYCLE OF MICE CARDIOMYOCYTES

Tevzadze N., Rukhadze R., Dzidziguri D.

*Department of Histology, Cytology and Embryology, Tbilisi State Medical University*

Aging, a natural process determined by genetic and environmental factors, is characterized by a progressive deterioration of physiological functions, ultimately leading to morbidity and mortality [14]. Cellular manifestation of aging is most pronounced in postmitotic cells, such as neurons and cardiac myocytes. Alterations of these cells, which are responsible for essential functions of brain and heart, are particularly important contributors to the overall aging process [2].

Although rapid progress is being made in many areas of molecular cardiology, issues pertaining to the origins of heart-forming cells, the mechanisms responsible for cardiogenic induction, and the pathways that regulate cardiomyocyte proliferation during embryonic and adult life remain unanswered [8]. It is known that the myocytes of the adult mammalian heart are considered unable to divide [3]. Cardiac myocytes have been traditionally regarded as terminally differentiated cells that adapt to increased work and compensate for disease exclusively through hypertrophy. The capacity of adult cardiomyocytes to reenter the cell cycle has received attention recently. In the past few years, compelling evidence has accumulated suggesting that the heart has regenerative potential [11].

The present study was performed to investigate the age related changes in cardiomyocytes' cell cycle in white mice.

**Materials and methods.** Animals. 18 white mice were used. According to the age the animals were distributed in three

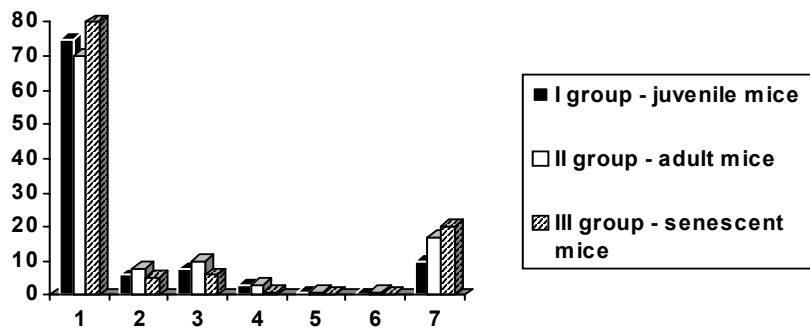
groups: I group – juveniles (6 mice, 2-months old, 18,0±2,0 g body weight), II group – adults (6 mice, 10-months old, 25,0±2,0 g body weight), III group – senescents (6 mice, 18-months old, 30,0±2,0 g body weight). The animals were maintained at 18-22°C temperature and light-controlled environment with a 12:12-h light-dark cycle and provided with food and water ad libitum.

The animals were anesthetized with ether narcosis and were killed by the method of decapitation. The chest was opened and heart was removed. Heart tissue was homogenized with a glass-Teflon Potter homogenizer in the 2,2 M succrose solution prepared on the phosphate buffer (pH 7,4). Nuclei were collected by centrifugating the homogenate at 18000 x g for 45 min. Received pure nuclei were suspended in 3 ml TMS solution and centrifugated at 3000 x g during 10 min. 70% ethanol was added to the pellet and samples were incubated during 24-h at 4°C. Then 20 ml of RNase (10 mg/ml) was added and samples were incubated during 30 min at 37°C. After 1 ml of EB staining solution was added, samples were incubated during 30 min at 37°C.

Number of diploid, tetraploid, polyploid (octaploid, 16n and 32n), apoptotic nuclei and nuclei in S phase were counted by a Becton Dickinson (Mountain View, CA) FACScan flow cytometer. Statistical analyses were performed using Student t test for independent samples. Probability (P) values of <0,05 were considered to be significant. All data are expressed as mean with standard deviation.

Table. The age related changes of cardiomyocytes' cell cycle in white mice

cell cycle parameters	M 2 diploid 2n (G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> )	M 3 synthesis (S phase)	M 4 tetraploid 4n	M 5 octaploid 8n	M 6 polyplloid 16n	M 7 polyplloid 32n	M 1 apoptosis
I group – juvenile mice	73,94%± 2,83%	5,26%± 1,16%	6,76%± 0,82%	2,34%± 0,27%	0,78%± 0,11%	0,74%± 0,05%	8,27%± 0,9%
II group – adult mice	68,89%± 0,94%	6,85%± 1,66%	8,77%± 0,39%	2,78%± 0,43%	1,0%± 0,1%	1,1%± 0,35%	12,19%± 2,5%
III group – senescent mice	75,16%± 0,88%	4,88%± 1,89%	6,53%± 0,94%	1,48%± 0,04%	0,73%± 0,04%	0,65%± 0,3%	13,12%± 1,26%



(1- diploid (G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>); 2 - S phase; 3 -tetraploid; 4- octaploid; 5 - polyplloid - 16n; 6 - polyplloid - 32n; 7- apoptotic)

Fig.1. Distribution of cardiomyocytes' nuclei in cell cycle during aging

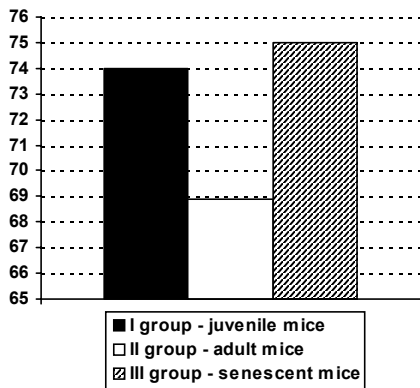


Fig. 2. Age related changes in amount of mice cardiomyocytes' diploid nuclei

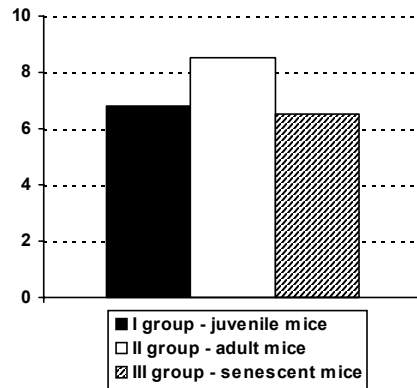


Fig. 3. Age related changes in amount of mice cardiomyocytes' tetraploid nuclei

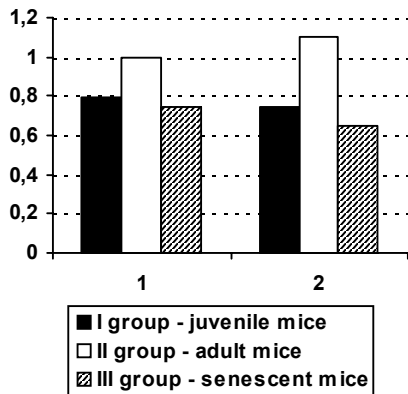


Fig. 4. Age related changes in amount of mice cardiomyocytes' 16n and 32n nuclei (1. polyplloid - 16n; 2. polyplloid - 32n)

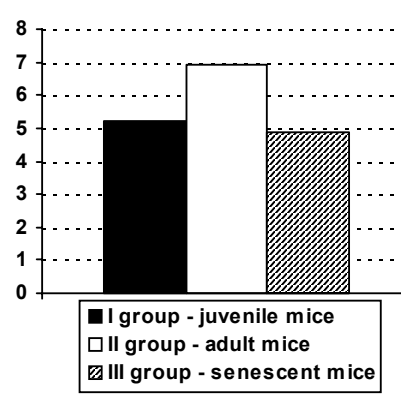


Fig. 5. Age related changes in amount of mice cardiomyocytes' nuclei in S phase

**Results and their discussion.** Obtained experimental data are presented in table. In all age groups the heart of white mice contain diploid, tetraploid, octaploid, hexadecaploid (16n) and 32n cells. Data, concerning distribution of cardiomyocytes of different ploidy classes in different species are controversial. Some authors indicate, that the great majority of cardiomyocytes are mononuclear diploid cells [4]. According to Brodsky et al. [1985] the 90% of cardiomyocytes in newborn white mice are mononuclear cells, but their amount soon decreases and the tetraploid and octaploid cells become more numerous. Other data indicate, that usually the most cardiomyocytes are tetraploid [5].

Our experimental data indicate, that in all studied age groups the heart demonstrates a high proportion of cells in  $G_0/G_1$  (diploid) phase ( $p < 0,0001$ ). Apoptotic nuclei proportionally are most numerous after diploid nuclei ( $p < 0,05$ ). Then with gradually decreasing percentage are distributed tetraploid nuclei ( $p < 0,05$ ), nuclei in S phase ( $p < 0,05$ ) and octaploid nuclei ( $p < 0,05$ ). In all age groups there is the insignificant amount of 16n and 32n nuclei (fig. 1.).

The distribution of cardiomyocytes in different ploidy classes varies from one age group to another. The amount of diploid nuclei significantly decreases in adults ( $p < 0,05$ ) (fig.2.), whereas, the number of polyploid (tetraploid, octaploid, 16n and 32n) nuclei increases ( $p < 0,05$ ) fig. 3, fig. 4). In senescent mice the amount of diploid nuclei increases ( $p < 0,05$ ) and doesn't differ from the same parameter of juvenile mice ( $p > 0,05$ ). At the same time the amount of polyploid nuclei decreases ( $p < 0,05$ ) and also doesn't differ from the appropriate parameter of the I age group ( $p > 0,05$ ).

In all age groups some amount of nuclei (approximately  $5,66\% \pm 1,56\%$ ) are in S phase (fig. 5.), indicating, that adult cardiomyocytes retain some capacity to synthesize DNA. Nakagawa et al. [1988] have shown, that in mice the cardiomyocytes synthesised DNA most actively in the first 14 days after birth and in various parts of the heart it is seen in about 8,8%. Twenty days after birth DNA synthesis of the cardiomyocytes rapidly decreased and it being evident in less than 0.2%. From 100 to 200 days DNA synthesising cardiomyocytes were seen occasionally in the sub-endocardial region of the left ventricle (index 0,04%). Our experimental data show, that this parameter is not influenced by aging ( $p < 0,05$ ) and the intensity of DNA synthesis in studied age groups is retained approximately at the same level.

Cardiac myocytes have been traditionally regarded as terminally differentiated cells, that adapt to increased work and compensate for disease exclusively through hypertrophy. However, in the past few years, compelling evidence has accumulated suggesting that the heart has re-

generative potential [11]. Recently, Busk et al. [2005] have reported, that cyclin D2 induced DNA synthesis and proliferation of cardiomyocytes. Matsuura et al. [2004] reported, that cardiomyocytes reentered the  $G_2$ -M phase in the cell cycle after fusing with proliferative noncardiomyocytes. However, there is considerable debate regarding the frequency at which this occurs and if re-initiation of DNA synthesis necessarily leads to cell division. Meckert et al. [2005] have reported, that in human infarcts, entrance of cardiomyocytes into the cell cycle is transient and that endomitosis, leading to karyokinesis is the final fate of cycling cells. When considering intrinsic proliferative capacity of adult cardiomyocytes, it is important to reiterate that DNA synthesis does not necessarily result in genome duplication, that genome duplication does not necessarily result in karyokinesis, and that karyokinesis does not necessarily result in cytokinesis [8].

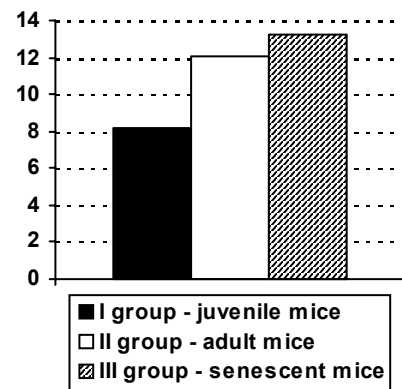


Fig. 6. Age related changes in amount of mice cardiomyocytes' apoptotic nuclei

Some authors have reported, that terminally differentiated cells such as myocardial or neuronal cells are not believed to undergo apoptosis under natural conditions.[6] On the other hand Olivetti et al. [1995] indicate that more than a third of ventricular cardiac myocytes are lost during normal aging in human males. A similar loss has been observed in rats. The majority of cells die via necrosis and a substantial number are also lost via apoptosis [7]. Our experimental data indicate, that existence of apoptotic nuclei is characteristic for all studied age groups. This parameter is low in juvenile mice, significantly increases in adults ( $p < 0,05$ ) and remains high in senescent mice ( $p < 0,05$ ). (Fig. 6.).

Thus, according to our data in the heart of juvenile, adult and senescent mice most numerous are diploid cardiomyocytes, however their percentage varies from one age group to another. The amount of apoptotic nuclei increases with age. In all age groups the cardiomyocytes retain some capacity to synthesize DNA, which is not influenced by aging. However, the fact of DNA synthesis per se seems to be insufficient to drive adult cardiomyocytes through cell division.

## REFERENCES

1. Brodsky W.Y., Tsirekidze N.N., Arefyeva A.M. Mitotic-cyclic and cycle-independent growth of cardiomyocytes // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1985. – N 17(5). – P. 445-55.
2. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitoch as a result of imperfect autophagocytosis // Eur. J. Biochem. – 2002. - N 269. P. 1996-2002.
3. Busk P.K., Hinrichsen R., Bartkova J., Hansen A.H., Christoffersen T.E., Bartek J., Haunso S. Cyclin D2 induces proliferation of cardiac myocytes and represses hypertrophy // Exp Cell Res. – 2005. – vol. 10. – N 304(1). – P. 149-61.
4. Diaz F.M., Gilar M.B., Sauri A.R., Bosh A.L., Luna A. Usefulness of DNA quantification in diagnosis of hypertrophic cardiomyopathies A preliminary study // Forensic Sci Int. – 2005. – N23.
5. Erokhina I.L., Selivanova G.V., Vlasova T.D., Emel'ianova O.I., Soroka V.V. Cytophotometric, morphometric and electron microscopic studies of the cardiomyocytes of the human atrium in ischemic heart disease // Tsitologija. – 1995. – N 37(4). - P. 291-7.
6. Gottlieb R.A., Burlison K.O., Kloner R.A., Babior B.M., Engler R.L. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes // J. Clin. Invest. – 1994. – N 94. – P. 11-28.
7. Kajstura J., Cheng W., Ranganathan S., Li P., Baoshen L., Nishihara J.A., Chapman S., Reiss K., Olivetti G., Anversa P. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats // Am. J. Physiol. - 1996. – N 271. – P. 1215-1228.
8. Kishore B.S., Pasumarthi L.J. Field. Cardiomyocyte Cell Cycle Regulation // Circ Res. – 2002. - N90. – P. 1044.
9. Matsuura K., Wada H., Nagai T., Iijima Y., Minamino T., Sano M., Akazawa G., Molkenkin J.D., Asanuki H., Komuro I. Cardiomyocytes fuse with surrounding noncardiomyocytes and reenter the cell cycle // J Cell Biol. – 2004. – vol. 6. - N 167(5). – P. 985.
10. Meekert P.C., Rivello H.G., Vigiiano C., Gonzalez P., Favalloro R., Laguens R. Endomitosis and polyploidization of myocardial cells in the periphery of human acute myocardial infarction // Cardiovasc Res. – 2005. – N 67(1). – P. 116-23.
11. Messina E., De Angelis L., Frati G., Morrone S., Chimenti S., Fiordaliso F., Salio M., Battaglia M., Latronico M.V., Coletta M., Vivarelli E., Frati L., Cossu G., Giacomello A. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart // Circ Res. – 2004. – N 95(9). - P. 852-4.
12. Nakagawa M., Hamaoka K., Hattori T., Sawada T. Postnatal DNA synthesis in hearts of mice: autoradiographic and cytofluorometric investigations // Cardiovasc Res. – 1988. – N 22(8). – P. 575-83.
13. Olivetti G., Giordana M., Corradi D., Melissari M., Lagrasta C., Gambert S.R., Anversa, P. Gender differences and aging: effects on the human heart // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - N26. - P 1068-1079.
14. Sharon Phaneuf and Christiaan Leeuwenburgh. Cytochrome c release from mitochondria in the aging heart: a possible mechanism for apoptosis with age // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. - vol. 282. - Issue 2. – P. 423-430.

## SUMMARY

### THE AGE RELATED CHANGES IN CELL CYCLE OF MICE CARDIOMYOCYTES

**Tevzadze N., Rukhadze R., Dzidziguri D.**

*Department of Histology, Cytology and Embryology, Tbilisi State Medical University*

Although rapid progress is being made in many areas of molecular cardiology, issues pertaining to the origins of heart-forming

cells, the mechanisms responsible for cardiogenic induction, and the pathways that regulate cardiomyocyte proliferation during embryonic and adult life remain unanswered. The present study was performed to investigate the age related changes in cardiomyocytes' cell cycle in white mice.

18 white mice were used. The animals were distributed in three age groups: juveniles (2 months old), adults (10 months old) and senescents (18 months old). The animals were killed under ether narcosis. The heart was removed. Number of diploid, tetraploid, polyploid (octaploid, 16n and 32n), apoptotic nuclei and nuclei in S phase were counted by a Becton Dickinson (Mountain View, CA) FACScan flow cytometer. Statistical analyses were performed using Student *t* test.

The heart of white mice contain diploid, tetraploid, octaploid, hexadecaploid (16n) and 32n cells. The amount of cardiomyocytes of different ploidy classes varies from one age group to another. The intensity of apoptosis increases with age. In all age groups the cardiomyocytes retain some capacity to synthesize DNA, which is not influenced by aging. However, the fact of DNA synthesis per se seems to be insufficient to drive adult cardiomyocytes through cell division.

**Key words:** cardiomyocyte, cell cycle, aging, apoptosis.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА КАРДИОМИОЦИТОВ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

**Тевзадзе Н.Г., Рухадзе Р.Г., Дзидзигури Д.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*

Механизмы и пути регуляции пролиферативной активности кардиомиоцитов, несмотря на достижения в области молекулярной кардиологии, недостаточно изучены. Целью нашего исследования явилось изучение возрастных особенностей распределения кардиомиоцитов в различных фазах клеточного цикла. Особенности течения клеточного цикла изучались у молодых, зрелых и старых животных. С помощью динамического цитофлуориметра определяли количество диплоидных, тетраплоидных, полиплоидных, апоптотических клеток, а также ядер, находящихся в синтетической (S) фазе клеточного цикла. Показано, что во всех изученных возрастных группах сердце состоит из диплоидных, тетраплоидных, полиплоидных (8n, 16n, 32n) и апоптотических клеток. Процентное соотношение кардиомиоцитов различной ploidy с возрастом меняется, однако, самую многочисленную группу составляют диплоидные клетки. Количество апоптотических клеток с возрастом увеличивается. Во всех возрастных группах определенное количество клеток находится в синтетической (S) фазе. Однако, способность кардиомиоцитов синтезировать ДНК в течение всей жизни, вероятно, является недостаточным для запуска процесса деления клеток.

*Рецензент: д.м.н., проф. Л.А. Кикалишвили*

## ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS IN BENIGN AND MALIGNANT MESOTHELIAL LESIONS

Vacharadze K.<sup>1</sup>, Burkadze G.<sup>2</sup>, Turashvili G.<sup>2</sup>, Kiria N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Center of Tuberculosis and Lung diseases, Tbilisi, Georgia;

<sup>2</sup>Department of Pathology, Tbilisi State Medical University

Early and precise diagnosis of cytologic material obtained from pleural effusion greatly influence clinical management and avoid more invasive diagnostic procedures [8]. However, differentiation of reactive and malignant mesothelium in pleural effusions is a well known diagnostic problem [9]. Diagnosis first involves the distinction of malignancy from benign changes and assessment of the tumor type (usually metastatic adenocarcinoma vs. mesothelioma) [12]. A variety of ancillary tests have been used to distinguish proliferative and malignant mesothelium such as histochemistry, immunohistochemistry with a wide range of antibodies, electron microscopy, polymerase chain reaction, DNA cytometry but no single test has been found to be reliable to differentiate malignant and benign mesothelial lesions [2,6]. More recently, measurement of silver-stained nucleolar organizer regions (AgNORs) has been used to find a distinction between benign and malignant cells (1, 3-5). It has been shown that quantitation and area analysis of AgNORs within many types of cells may distinguish benign and malignant cells [7,9,10,13].

The aim our study was to assess the usefulness of AgNOR stain in distinguishing between benign and malignant mesothelial lesions.

**Materials and methods.** The patients included in this study were registered in National Center of Tuberculosis and Lung diseases in 2003-2005. 189 cases were selected for further investigation. These patients were divided into three groups: group 1 – reactive mesothelium (71 cases), group 2 – hyperplastic mesothelium (66 cases), group 3 – epithe-

lial type mesothelioma (52 cases).

Pleural effusions were centrifuged, placed on glass slides and fixed by 70% alcohol. Smears were stained by Papanicolaou (Pap) and AgNOR methods. For AgNOR staining slides were incubated at room temperature in a silver solution provided by Bio-Optica. After incubation the silver solution was washed off with 3 rinses of distilled water, the slides fixed in 5% sodium thiosulfate solution for 5 minutes, and washed 3 times with distilled water. Smears then were dehydrated, cleared, and mounted in mounting medium. After staining, all cases were randomized for blind evaluation. Each case was viewed independently by two observers. Slides were screened under light microscopy at Ч100 oil immersion. AgNORs were identified as black, usually spheric particles observed within the nucleolus and also within the nucleus. For each cell, the number of AgNOR-positive cells and the number of AgNOR-dots per nucleus were counted. At least 30 cells were selected and counted from each case. The statistical significance of differences was assessed by t-test.

**Results and their discussions.** The results of our study showed that in glass slides stained by Pap method the mean number of mesothelial cells containing nucleoli is 35,1±3,4 in group I, 21,4±1,7 in group II, and 68,3±2,1 in group III. In glass slides stained by AgNOR method the mean number of AgNOR-positive cells is 44,7±23 in group I, 39,5±1,2 in group II, and 85,7±3,2 in group III. The mean number of AgNOR-dots per cell is 2,4±0,7 in group I, 1,5±0,3 in group II, and 5,6±0,6 in group III (table 1).

Table 1. The results of Pap and AgNOR stains

Groups	Cells containing nucleoli	AgNOR-positive cells	AgNOR-dots
Group I	35,1±3,4	44,7±23	24±0,7
Group II	21,4±1,7	39,5±1,2	1,5±0,3
Group III	68,3±2,1	85,7±3,2	5,6±0,6

The comparative analysis of quantitative data showed that in glass slides stained by Pap method the mean number of mesothelial cells containing nucleoli is 1,6 times less in group II ( $p<0,05$ ), 1,9 times more in group III ( $p<0,05$ ), than in group I, but 3.2 times more in group III ( $p<0,05$ ), than in group II (fig. 1).

In glass slides stained by AgNOR method the mean num-

ber of AgNOR-positive mesothelial cells is 1,1 times less in group II ( $p>0,05$ ), 1,9 times more in group 3 ( $p<0,05$ ), than in group I, but 2,2 times more in group III ( $p<0,05$ ), than in group II (fig. 2). The mean number of AgNOR-dots per cell is 1,6 times less in group II ( $p>0,05$ ), 2,3 time more in group III ( $p>0,05$ ), than in group I, but 3,7 times more in group III ( $p>0,05$ ), than in group II (fig. 3).

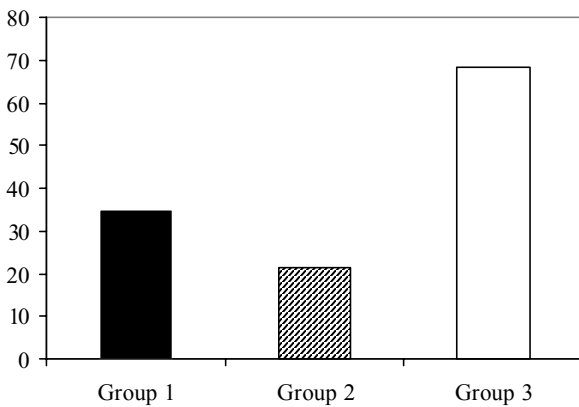


Fig. 1. The number of mesothelial cells containing nucleoli by Pap staining

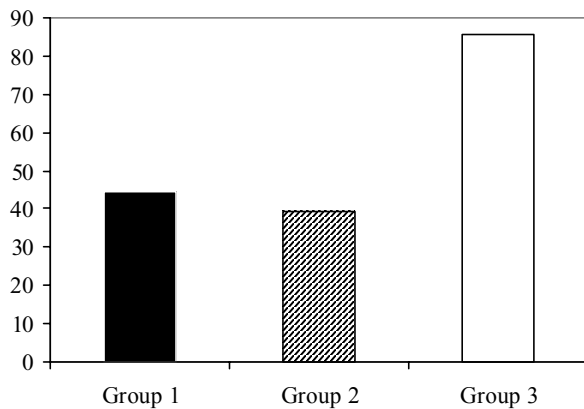


Fig. 2. The number of AgNOR-positive mesothelial cells

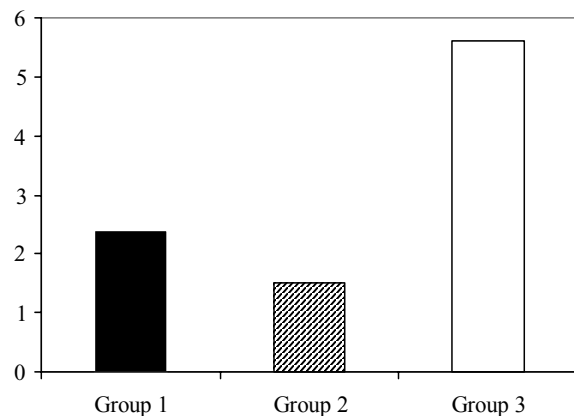


Fig. 3. The number of AgNOR-dots per cell

Our results show that AgNOR staining is useful to differentiate epithelial type mesothelioma and benign mesothelial lesions such as reactive and hyperplastic mesothelium. This differentiation is based primarily on the mean number of AgNOR-dots per cell rather than number of AgNOR-positive cells. AgNOR is highly sensitive, specific and cost-effective technology which can be used as

an ancillary diagnostic approach for distinguishing between reactive and/or hyperplastic changes of mesothelium as well as in differential diagnosis of epithelial type mesothelioma.

## REFERENCES

1. Ayres J.G., Crocker J.G., Skilbeck N.Q. Differentiation of malignant from normal and reactive mesothelial cells by the argyrophil technique for nucleolar organiser region associated proteins // *Thorax*. – 1988. – N 43(5). – P. 366-70.
2. Bethwaite P.B., Delahunt B., Holloway L.J., Thornton A. Comparison of silver-staining nucleolar organizer region (AgNOR) counts and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in reactive mesothelial hyperplasia and malignant mesothelioma // *Pathology*. – 1995. – N 27(1). – P. 1-4.
3. Colecchia M., Agnelli T., Caronni E., Leopardi O. Utility of morphometry and nucleolar organizer regions count in the differentiation of reactive and malignant mesothelial cells in pleural effusions // *Pathologica*. – 1991. – N 83(1083). – P. 89-97.
4. Colecchia M., Leopardi O. Evaluation of AgNOR count in distinguishing benign from malignant mesothelial cells in pleural fluids // *Pathol Res Pract*. – 1992. – N 188(4-5). – P. 541-4.
5. Jiang S., Zeng Z., Liao Z. Study on diagnostic value of analyzing argyrophilic nucleolar organizer regions in benign and malignant pleural effusions // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 1998. – N 21(1). – P. 34-6.
6. Lim S.M., Duggan M.A., Ruff M., Rahim S., McGregor S.E., Green F.H. Morphometric analysis of nucleolar organizer regions in benign and malignant peritoneal effusions using backscattered electron microscopy // *J. Pathol*. – 1992. – N 166(1). – P. 53-60.
7. Martin H., Hufnagl P., Beil M., Wenzelides K., Gottschalk J., Rahn W. Nucleolar organizer region-associated proteins in cancer cells. Quantitative investigations on gliomas, meningiomas, urinary bladder carcinomas and pleural lesions // *Anal Quant Cytol Histol*. – 1992. – N 14(4). – P. 312-9.
8. Mohanty S.K., Dey P., Rana P. Manual and automated AgNOR count in differentiating reactive mesothelial from metastatic malignant cells in serous effusions // *Anal Quant Cytol Histol*. – 2003. – N 25(5). – P. 273-6.
9. Ramesh K., Gahukamble L., al Fituri O. Utility of AgNOR technique in distinguishing reactive mesothelial hyperplasia, malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma // *Cent Afr J Med*. – 1994. – N 40(9). – P. 265.
10. Rocher A.E., Blanco A.M., Palaoro L.A. Usefulness of AgNOR technique in the interpretation of serous effusions // *Rev Med Chil*. – 2000. – N 128(9). – P. 963-8.
11. Sujathan K., Kannan S., Pillai K.R., Chandralekha B., Amma N.S., Nair M.K. Significance of AgNOR count in differentiating malignant cells from reactive mesothelial cells in serous effusions // *Acta Cytol*. – 1996. – N 40(4). – P. 724-8.
12. Trevisan M.S., Souza M.I., Magna L.A. Nucleolar organiser regions of mesothelial and carcinomatous cells in effusions // *Diagn Cytopathol*. – 1993. – N 9(5). – P. 492-7.
13. Wolanski K.D., Whitaker D., Shilkin K.B., Henderson D.W. The use of epithelial membrane antigen and silver-stained nucleolar organizer regions testing in the differential diagnosis of mesothelioma from benign reactive mesothelioses // *Cancer*. – 1998. – vol. 1. – N 82(3). – P. 583-90.



SUMMARY

ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS  
IN BENIGN AND MALIGNANT MESOTHELIAL LESIONS

Vacharadze K.<sup>1</sup>, Burkadze G.<sup>2</sup>, Turashvili G.<sup>2</sup>, Kiria N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Center of Tuberculosis and Lung diseases, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Department of Pathology, Tbilisi State Medical University

The aim our study was to assess the usefulness of AgNOR stain in distinguishing between benign and malignant mesothelial lesions. The patients were divided into three groups: group I – reactive mesothelium (71 cases), group II – hyperplastic mesothelium (66 cases), group III – epithelial type mesothelioma (52 cases). Smears were stained by Pap and AgNOR methods. After staining, all cases were randomized for blind evaluation. Each case was viewed independently by two observers. AgNORs were identified as black, usually spheric particles observed within the nucleolus. For each cell, the number of AgNOR-positive cells and the number of AgNOR-dots per nucleus were counted. Our results show that AgNOR staining is useful

to differentiate epithelial type mesothelioma and benign mesothelial lesions such as reactive and hyperplastic mesothelium. This differentiation is based primarily on the mean number of AgNOR-dots per cell rather than number of AgNOR-positive cells. AgNOR is highly sensitive, specific and cost-effective technology which can be used as an ancillary diagnostic approach for distinguishing between reactive and/or hyperplastic changes of mesothelium as well as in differential diagnosis of epithelial type mesothelioma.

**Key words:** AgNOR, epithelial type mesothelioma, reactive mesothelium, hyperplastic mesothelium, Papanicolaou staining.

РЕЗЮМЕ

АРГИРОФИЛЬНЫЕ ОБЛАСТИ ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА ПРИ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ МЕЗОТЕЛИЯ

Вачарадзе К.В.<sup>1</sup>, Буркадзе Г.М.<sup>2</sup>, Турашвили Г.А.<sup>2</sup>, Кирия Н.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр туберкулеза и болезней легких, Тбилиси;  
<sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологии

Целью нашего исследования явилось оценить эффективность применения окрашивания AgNOR для дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений мезотелия. Пациенты были разделены на три группы: I группа – реактивный мезотелий (71 случай), II группа – гиперпластический мезотелий (66 случаев), III группа – мезотелиома эпителиального типа (52 случая). Цитологический материал был окрашен методами Папаниколау и AgNOR. После окрашивания, все случаи были рандомизированы для слепой оценки. Каждый случай рассматривался двумя независимыми наблюдателями. AgNORs были идентифицированы как черные, обычно сферические частицы, наблюдаемые в ядрышках. Для каждой клетки было подсчитано число AgNOR-положительных клеток и AgNOR-точек в ядре. Наши результаты показывают, что

окрашивание AgNOR методом позволяет дифференцировать мезотелиому эпителиального типа и доброкачественные поражения мезотелия, в том числе его реактивные и гиперпластические изменения. Дифференцирование зависит прежде всего от среднего числа AgNOR-точек в клетках, а не от общего числа AgNOR-положительных клеток. AgNOR окрашивание является очень чувствительной, специфической и рентабельной технологией, которая может быть использована, как вспомогательный диагностический подход к дифференциации реактивных и/или гиперпластических изменений мезотелия, также как в дифференциальной диагностике мезотелиомы эпителиального типа.

Рецензент: д.м.н., проф. О.М. Хардзешивили

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ИНГИБИЦИЕЙ ОКСИДА АЗОТА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНЫМИ ЛУЧАМИ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ

Мирзиашвили М.Г., Буркадзе Г.М., Авалиани З.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет, клиника №1*

Хроническая ингибция оксида азота (NO) вызывает повышение артериального давления в организме экспериментальных животных, у которых физиологические и патологические характеристики схожи с эссенциальной гипертензией у человека [8,2,10]. С учетом того факта, что эссенциальная гипертензия обнаруживается на ранней клинической, несимптомной стадии болезни, большое значение приобретает ее коррекция нефармакологическими методами. С этой точки зрения весьма актуальным является использование низкочастотной лазеротерапии [1,7].

В 1994 г. Vladimirov Y.A. [12] предложил гипотезу о трех механизмах воздействия низкочастотной лазеротерапии на организм человека: фотодинамическое воздействие на мембраны, что вызывает повышение концентрации кальция и стимуляцию клетки; топорективация меди и супероксиддисмутазы цинка и фотолиз оксида азота и комплексов металлов, в результате чего освобождается вазодилататор NO [4,11].

Высказано предположение, что эти 3 эффекта лежат в основе непрямого бактерицидного, регенеративного и вазодилатационного действия лазерного облучения [6,9].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение морфологических изменений сердечно-сосудистой системы при экспериментальной гипертензии, вызванной ингибцией оксида азота при лазерном низкочастотном облучении.

**Материал и методы.** В исследовании использована экспериментальная модель гипертензии: 15-недельные самцы крыс породы Вистар (вес 150-200 гр, артериальное давление в хвосте ниже 120 mm/Hg) вместе с питьевой водой принимали ингибитор оксида азота N-нитро L-аргинин метиловый эфир (L NAME) (Sigma) (100 мг/мл в воде или 100 мг/кг веса)

Крысы были разделены на 4 группы: животным I группы сразу же после приема L NAME начинали воздействие низкочастотным лазерным излучением на протяжении 10-и дней. Животные забивались на 10-ый день облучения, т.е. через 10 дней после начала приема L NAME.

Животным II группы на III день после приема L NAME начинали воздействие низкочастотным лазерным об-

лучением, которое продолжалось 10 дней. Животные забивались на 10-ый день после облучения, т.е. на 13-ый день приема L NAME.

Животным III группы через 12 дней после приема L NAME начинали воздействие низкочастотным лазерным облучением в течение 10-и дней. Животные забивались на 10-ый день после облучения, т.е. на 22-ой день приема L NAME.

Животным IV группы на 28-ый день после приема L NAME начинали низкочастотное лазерное облучение, продолжающееся 10 дней. Животные были забиты на 10-ый день после облучения, т.е. на 38-й день после приема L NAME.

Во всех исследуемых группах для низкочастотного лазерного облучения был применен аппарат LG75 (длина луча - 0,5 см, доза 60,5 G/cm<sup>2</sup>, на протяжении 10-и дней, время экспозиции - 20 минут. Облучение проводилось вертикально, прекардиальной (эпигастрий и нижняя часть грудной клетки) области. В каждой группе было по 5 крыс.

Систолическое давление крови (в хвосте) и частоту сердцебиения определяли до приема L NAME, а далее - с интервалом в 1 день до забивания животных.

Забивание животных происходило инъекцией в сердце хлорида калия (происходит остановка сердца в фазе диастолы). Затем вскрывалась брюшная полость, обнажались брюшная аорта и артерия левой почки. Вскрывалась грудная полость и после перфузии физиологическим раствором удалялись сердце и коронарные артерии. Гистологический материал был зафиксирован в 10% растворе нейтрального буферного формалина. После помещения в парафин срез толщиной в 5 мкм окрашивался гематоксилинэозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Было произведено морфометрическое исследование (увеличение x400), которое содержало следующие параметры: в сердце, как в желудочках, так и в предсердиях определяли количество кардиомиоцитов и процентную площадь миокарда и миокардиального фиброза. Оценивали наличие воспалительного инфильтрата, считали количество нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов.

В аорте, почке и коронарных артериях определяли количество воспалительных клеток (нейтрофильные лимфо-

циты, плазмоциты, макрофаги), оценивали существование периваскулярного фиброза; поражение артерий оценивалось по следующим степеням: 0 степень - изменения не отмечались; I степень - гиалиноз отмечается в 50% окружности кровеносных сосудов; II степень - гиалиноз отмечается в пределах 50-100% окружности кровеносных сосудов, однако просвет не сужен; III степень - полный гиалиноз с сужением просвета кровеносных сосудов.

Для статистической обработки полученных результатов применен ANOVA тест. Разницы в статистике считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов исследования показал, что в I группе в течение 10-и дней артериальное давление не превышало нормы. Во II группе, под воздействием лазерного излучения, отмечалось незначительное его повышение (126 мм), которое на 13-ый день было выше нормы в 1,2 раза ( $p > 0,05$ ). В III группе лазерное облучение было начато на фоне высокого артериального давления (174 мм), которое к 22-му дню ста-

тистически недостоверно повысилось ( $p > 0,05$ ). В IV группе начато лазерное облучение на фоне стабильной гипертензии (190 мм), которая к 38 дню статистически недостоверно увеличилась ( $p > 0,05$ ).

Гистологическое исследование миокарда показало, что в I группе как в предсердиях, так и в желудочках гистологическая структура нормальная, фиброз и воспалительные изменения не отмечаются. В остальных исследуемых группах, как в предсердиях, так и в желудочках отмечается увеличение миокардиоцитов.

Постепенно развивается фиброз и строма-паренхимный индекс в IV группе - в 7,5 раза больше ( $p > 0,05$ ), чем во II группе, в которой отмечается инфильтрация лимфоцитами и макрофагами. В остальных группах их количество постепенно растет, в IV группе количество лимфоцитов в 2,5 раза больше ( $p > 0,05$ ), чем во II группе. Нейтрофильные лейкоциты и плазмоциты выявляются во II группе, а в IV их количество - соответственно - в 1,4 и 3,2 раза повышается ( $p > 0,05$ ) (диаграмма 1).

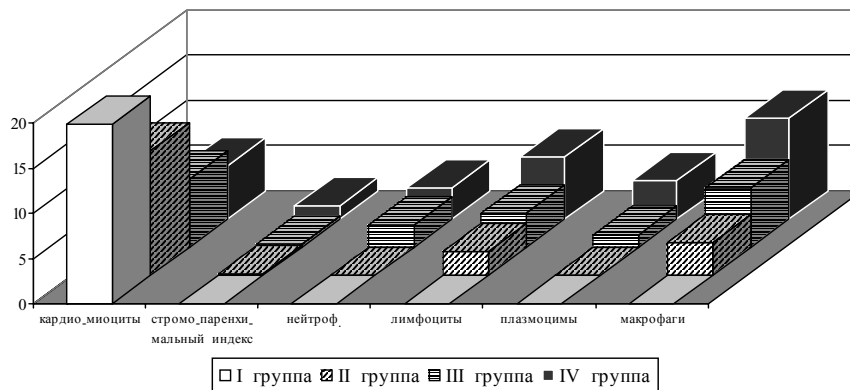


Диаграмма 1. Гистологические данные желудочков миокарда в исследуемых группах

Морфологическое исследование кровеносных сосудов показало, что в I и II группах (коронарные артерии, аорта, почечная артерия) гистологические структуры нормальные, воспалительные изменения стенок кровеносных сосудов и периваскулярный фиброз не отмечаются. В III группе обнаруживается повреждение кровеносных сосудов с лимфоцитарной и макрофагальной

инфильтрацией и периваскулярным фиброзом стенок кровеносных сосудов. Индекс повреждения коронарных артерий в IV группе в 2,2 раза больше ( $p < 0,05$ ), среднее количество лимфоцитов - в 2,4 раза, а макрофагов - в 1,9 раз больше ( $p < 0,05$ ), чем в III группе. Нейтрофильные лейкоциты и плазмоциты выявляются в IV группе (диаграммы 2,3,4).

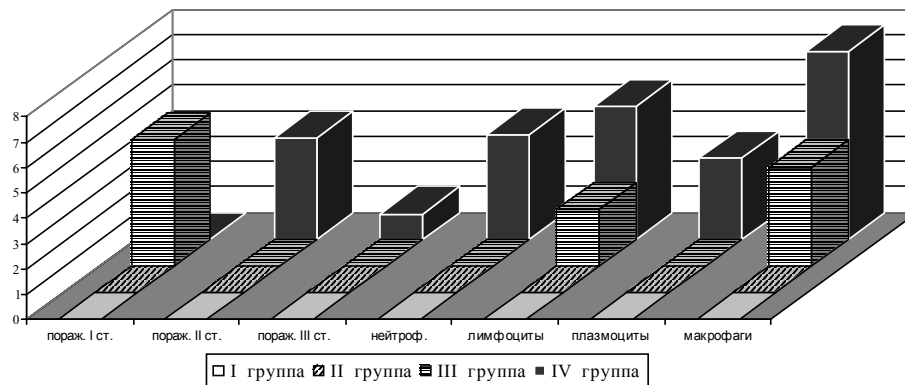


Диаграмма 2. Гистологические данные коронарных артерий в исследуемых группах

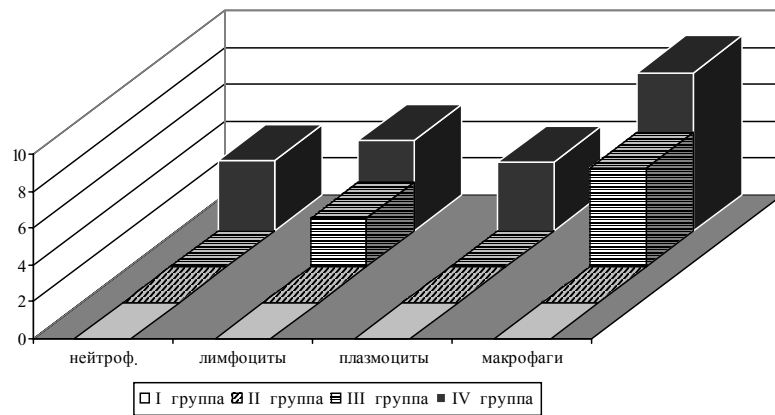


Диаграмма 3. Гистологические данные аорты в норме в исследуемой группе

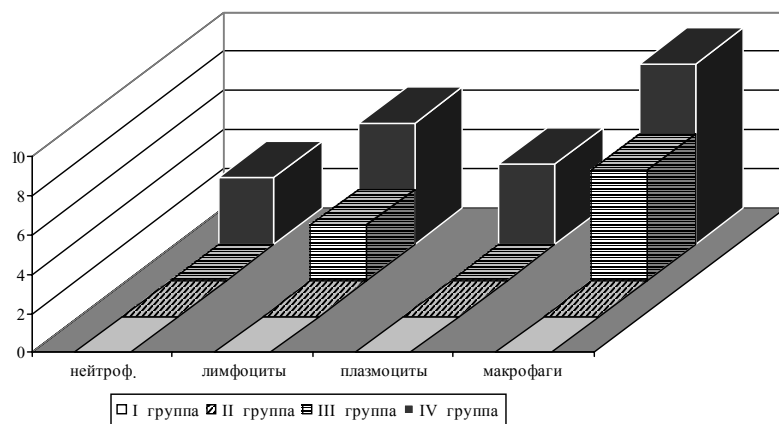


Диаграмма 4. Гистологические данные почечной артерии в исследуемых группах

На основании анализа вышеприведенных данных следует заключить, что после приема L NAME и низкочастотного лазерного облучения артериальное давление на протяжении всего эксперимента остается в пределах нормы. При небольшом увеличении фонового артериального давления облучение лазером менее эффективно, а на фоне высокого артериального давления действие облучения становится совершенно неэффективным.

Сразу после приема L NAME и при низкочастотном лазерном облучении фиброз и воспалительные изменения миокарда не отмечаются; на фоне незначительного повышения артериального давления лазерное облучение вызывает незначительно выраженный фиброз, воспалительные изменения миокарда, а на фоне повышенного артериального давления указанные изменения ярко выражены.

Таким образом, облучение низкочастотным лазером может быть рекомендовано для превенции осложненной преคลินิกической фазы гипертензии. Однако, эти рекомендации не распространяются для включения в алгоритм лечения гипертензии и коррекции клинических проявлений заболевания считаем нецелесообразным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fried N.M., Lardo A.C., Berger R.D., Calkins H., Halperin H.R. Linear lesions in myocardium created by Nd:YAG laser using diffusing optical fibers: in vitro and in vivo results // *Lasers Surg Med.* - 2000. - N 27(4). - P. 295-304.
2. Heagerty A.M., Aalkjaer C., Bund S.J., Korsgaard N., Mulvany M.J. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth // *Hypertension.* - 1993. - N 21(41). - P. 391-397.
3. Ito A., Egashira K., Kadokami T., Fukumoto Y., Takayanagi T., Nakaïke R. et al. Chronic inhibition of endothelium-derived nitric oxide synthesis causes coronary microvascular structural changes and hyperreactivity to serotonin in pigs // *Circulation.* - 1995. - N92. - P. 2636-44.
4. Kozlov V.I., Builin V.A., Samoilov N.G. and Markov I.I. Basis of Laser Physio- and Reflexotherapy, Zdorov'ya. - Samara-Kiev: 1993.
5. Lahera V., Salazar J., Salom M.G., Romero J.C. Deficient production of nitric oxide induces volume-dependent hypertension // *J. Hypertens.* - 1992. - N 10(7). - P. 173-7.
6. Maegawa Y., Itoh T., Hosokawa T., Yaegashi K. and Nishi M. // *Lasers Surg. Med.* - 2000. - N27. - P. 427-437.
7. Mokretsov V.V., Utts S.R. The correction of hemodynamic disorders with low-intensity infrared laser radiation in agricultural machinery operators with borderline arterial hypertension

- // Gig. Tr. Prof. Zabol. - 1992. - N4.- P. 32-3.
8. Romero J.C., Strick D.M. Nitric oxide and renal function // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 1993. - N 2(1). - P. 114 –21.
9. Schwengel R.H., Gregory K.W., Hearne S.E., Scott H.J., Beauman G.J., Mergner W.J., Caplin J.L. and Ziskind A.A. // Lasers Surg. Med. - 1993. - N13. - P. 284-295.
10. Tomita H., Egashira K., Kubo-Inoue M., Usui M., Koyanagi M., Shimokawa H., Takeya M., Yoshimura T., Takeshita A. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1998. - N 18(9). - P. 1456-64.
11. Tuner J. and Hode L. Low level laser therapy: clinical practice and scientific background. - Prima Books: 1999. - Goengesberg. - Sweden.
12. Vladimirov Y.A., Osipov A.N., Klebanov G.I. REVIEW: Photobiological Principles of Therapeutic Applications of Laser Radiation // Biochemistry . - 2004. - N 69(1). - P. 81-103.

#### SUMMARY

#### MORPHOLOGICAL CHANGES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AT EXPERIMENTAL HYPERTENSION, CAUSED BY NO INHIBITION IN CONDITION OF THE LASER IRRADIATION OF LOW-FREQUENCY

Mirziashvili M., Burkadze G., Avaliani Z.

*Clinic №1, Tbilisi State Medical University*

The aim of our study was the investigation of the morphological changes of cardiovascular system, caused by NO inhibition during the laser irradiation of low-frequency.

On reception of L NAME and a low-frequency laser irradiation arterial pressure during all experiment remains within the norm. At slight increase of phonic arterial pressure the laser irradiation proved to be less effective, while on a background of high arterial pressure the irradiation does not interfere the further development of hypertension and persistency.

Immediately after reception of L NAME and at a low-frequency laser irradiation, the fibrosis and inflammatory changes of myocardium have not been observed; on the background of the slight enhancement of arterial pressure, laser irradiation causes insignificantly expressed fibrosis, inflammatory changes in myocardium; while on the background of increased arterial pressure a laser irradiation doesn't interfere development of fibrosis, myocardium and inflaming changes in it.

Immediately after reception L NAME and at a laser irradiation of low-frequency from the third day, a damage of cardiovascular walls, inflammatory changes, perivascular fibrosis have not been developed, while on the background of increased arterial pres-

sure the irritation doesn't interfere the development of the above-mentioned changes.

Thus, the irradiation of a low-frequency laser might be recommended to prevent the development of hypertension and to avoid the complications of pre-clinical phase of hypertension. Though, the analogous recommendations are not foreseen for involvement in algorithm of the treatment of hypertension and correction of clinical evidence of the disease.

**Key words:** experimental hypertension, NO, low-frequency laser irradiation.

#### РЕЗЮМЕ

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ИНГИБИЦИЕЙ ОКСИДА АЗОТА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНЫМИ ЛУЧАМИ НИЗКОЙ ЧАСТОТЫ

Мирзиашвили М.Г., Буркадзе Г.М., Авалиани З.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет, клиника №1*

Целью наших исследований явилось изучение морфологических изменений сердечно-сосудистой системы при экспериментальной гипертензии, вызванной ингибированием оксида азота при лазерном низкочастотном облучении.

По приему L NAME и низкочастотного лазерного облучения артериальное давление на протяжении всего эксперимента остается в пределах нормы. При небольшом увеличении фонового артериального давления облучение лазером менее эффективно, а на фоне высокого артериального давления облучение становится совершенно неэффективным.

Сразу после приема L NAME и при низкочастотном лазерном облучении фиброз и воспалительные изменения миокарда не отмечаются; на фоне незначительного повышения артериального давления лазерное облучение вызывает незначительно выраженный фиброз, воспалительные изменения миокарда, а на фоне повышенного артериального давления указанные изменения ярко выражены.

Таким образом, облучение низкочастотным лазером может быть рекомендовано для использования в превенции развития гипертензии и во избежание осложнений преคลินิกической фазы гипертензии. Однако, аналогичные рекомендации не распространяются для включения в алгоритм лечения гипертензии и коррекции клинических проявлений заболевания.

*Рецензент: д.м.н., проф. И.Д. Квачадзе*

## ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПУТЕЙ МАССОПЕРЕНОСА В КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКЕ В ПРОЦЕССЕ МОРФОГЕНЕЗА

Китеишвили Д.В.

Статья представлена действ. членом АН Грузии, проф. Н.А. Джавахишвили

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека

Имеется небольшое количество научных трудов по вопросу морфогенеза кишечной ворсинки [5,6,8], однако вопрос о дифференциации путей массопереноса ранее не рассматривался.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось установление особенностей дифференциации путей массопереноса в кишечной ворсинке в процессе морфогенеза.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на 28 новорожденных (весом 40-60 гр.) и на 24-х половозрелых белых крысах (весом 190-220 грамм) обоего пола. Для изучения особенности дифференциации путей массопереноса применялся метод просвечивающей электронной микроскопии. Трейсерами служили хиломикроны. Проницаемость по отношению к макромолекулам изучали с помощью пероксидазы хрена. Исследование путей гемато-лимфатического переноса макромолекулярного трейсера проводили в двух экспериментальных состояниях: в условиях относительного покоя при голодании и активного всасывания при пищевой нагрузке.

**Результаты и их обсуждение.** По мнению некоторых авторов [6] фильтрация жидкости из капилляров ворсинки происходит в состоянии голода или "покоя". Это связано также с расслаблением прекапиллярных сфинктеров в микрососудах слизистой оболочки тонкой кишки, что ведет к увеличению гидростатического давления в капиллярах. В состоянии покоя значения гидростатического и коллоидно-осмотического давлений в капиллярах снижаются и в ткани обеспечивается умеренная фильтрация жидкости из плазмы в интерстициальное пространство (ИП). Результирующий поток из плазмы уравнивается некоторым базовым уровнем лимфотока: при такой ситуации "чистый" объем жидкости, который транспортируется через кишечный эпителий, равен нулю. Иными словами, всасывание практически отсутствует.

Однако, коллоидно-осмотическое давление в интерстициальной жидкости уменьшается по сравнению с состоянием покоя на 2 мм рт. ст., а интерстициальное гидростатическое давление, наоборот, увеличивается на 2 мм рт. ст.

Наши исследования показали, что содержание белка в узких прослойках соединительной ткани непосредственно под базальной мембраной эпителия больше, чем в центральных отделах стромы. Это объясняется тем, что, во-первых, густая капиллярная сеть ворсинок расположена непосредственно под эпителием и, во-вторых, существует "поляризация" эндотелия капилляров – фенестры и зоны межклеточных контактов обращены к базальной мембране эпителия. Однако, вклад фенестр в перенос протеинов оценивать пока трудно: возможно, более важную роль играют короткие трансэндотелиальные каналы и доступные для белка "протекающие" межклеточные контакты, т.е. конвективные пути транспорта. Эффективность конвективных путей особенно важна при пищевой нагрузке, когда заметно возрастает коэффициент фильтрации, а, следовательно, и поток жидкости, переносящий белок в интерстиции.

В состоянии покоя концентрации белка в нижней и верхней половинах интерстиция ворсинки примерно одинаковы: базально-апикальное соотношение составляет 1,14 при кормлении, через 2 часа – уже 1,44, в основном, за счет усиленного транспорта белка в базальные отделы.

Интенсификация процесса пищеварения приводит к усиленному транспорту белка, в первую очередь, в капиллярах и только потом в микрососудах основания ворсинки.

Усиленный транспорт протеинов сопровождается интенсивным всасыванием жидкости из полости кишки, прежде всего, в апикальные отделы ворсинки.

Сочетанный эффект фильтрации жидкости из капилляров и ее поступление из полости кишки приводит к гидратации ИП и возрастанию гидростатического давления. Абсолютные размеры межклеточного матрикса у взрослых крыс при этом увеличиваются более чем в два раза.

Способность к расширению ИП при гидратации, т.е. его податливость выражена в различных участках стромы не одинаково: наиболее резистентно узкое субэпителиальное пространство. Большие концентрации белка в субэпителиальной зоне являются одним из важнейших

факторов, поддерживающих всасывание жидкости из полости кишки. Одновременно такая малая податливость субэпителиальных зон позволяет более эффективно "передавать" фильтрующуюся и всасывающуюся жидкость в центральные участки, способствуя возрастанию в них гидростатического давления.

Именно здесь, в верхних и средних отделах ворсинки у взрослых крыс, гидростатическое давление стимулирует процесс лимфатической резорбции.

Перед обсуждением особенностей транспортных процессов у новорожденных крысят во время кормления необходимо суммировать выявленные нами структурные отличия ворсинок новорожденных и взрослых крыс.

У новорожденных в каждой ворсинке находится один лимфатический капилляр, у взрослых крыс определяется множественная лимфатическая конструкция. У новорожденных расстояние до боковой поверхности ворсинок (до "ребер") также постоянно по высоте лимфатического капилляра, однако меньше в 5 раз, чем у взрослых крыс. У новорожденных во время кормления (при активном всасывании) площадь профиля лимфатического капилляра в основании ворсинки в 4 раза больше, чем у взрослых животных.

Таким образом, пытаясь проанализировать последовательность событий при всасывании у новорожденных крысят, необходимо учитывать следующее: во-первых, отличия в микроанатомии ворсинки у новорожденной

и взрослой крысы; во-вторых, характер поступающей пищи и временную организацию этого процесса. Молоко (а это не что иное, как жидкость, белки и липиды) поступает в кишку практически непрерывно и беспрепятственно проходит через эпителиальный барьер в строму ворсинки; в-третьих, значительная податливость ИП, равномерная по всей высоте ворсинки новорожденной, может определять состояние жидкостного баланса при всасывании в этом периоде постнатального онтогенеза.

У голодных новорожденных в кишечной ворсинке происходят, преимущественно, процессы фильтрации, что подтверждается экспериментами с введением растительной пероксидазы [1,2].

При пищевой нагрузке кровеносные капилляры становятся резорбирующими, при этом абсолютная площадь, занимаемая кровеносными капиллярами в строме ворсинки, достоверно увеличивается в 2,6 раза ("рабочая гиперемия").

По нашим данным, процентное содержание всосавшихся липидов в ИП распределяется следующим образом: на верхушке ворсинки – 63,7%; в среднем отделе - 55%; в нижнем - 47%, т.е. отмечается тенденция к максимальному содержанию липидов в области верхушки. По высоте ворсинки разница статистически недостоверна. Следует отметить, что только в этом периоде постнатального онтогенеза выявляется такое значительное содержание липидов; у крысят в возрасте 7 дней этот процент снижается на всех уровнях ворсинки.

Таблица 1. Площадь клеточного компонента стромы кишечной ворсинки (в мкм 520)

Уровень ворсинки	Возраст			
	новорожд. до кормл.	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
1	146,877+073,75	191,257+045,56	102,507+032,43	114,567+039,
2	645,007+058,50	322,507+065,68	173,757+015,43	271,877+036
3	685,007+092,31	333,757+046,25	354,627+045,25	379,687+015
4	472,507+0107,93	343,757+037,62	543,757+019,62	542,187+027

Таблица 2. Площадь стромы кишечной ворсинки белых крыс (в мкм 520)

Уровень ворсинки	Возраст			
	новорожд. до кормл.	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
1	675,007+0103,25	1200,007+0194,25	740,007+0118,50	812,507+087,
2	1495,007+0112,25	2265,007+0296,50	1350,007+095,50	1181,257+084
3	2135,007+0186,50	2715,007+0235,75	2170,007+0289,75	1906,257+075
4	900,007+0179,25	2060,007+0277,00	2890,007+0141,00	2518,757+017

Таблица 3. Площадь ИП кишечной ворсинки белых крыс (в мкм 520)

Уровень ворсинки	Возраст			
	новорожд. до кормл.	1-ые сутки жизни	7-ые сутки жизни	17-ые сутки жизни
1	113,007+039,34	644,747+0171,30	440,707+070,89	252,047+059,
2	513,207+065,33	1543,287+0255,88	893,657+098,37	514,387+082
3	818,997+0171,37	1858,447+0195,66	1356,277+0266,69	1023,007+057
4	254,707+0126,28	1046,437+0172,32	1766,447+0108,00	1581,307+0158

Высокое гидростатическое давление, увеличенный абсолютный размер ИП, существенно значимое количество липидов в нем [3,4], низкое расположение лимфатических капилляров предопределяет транспорт липидов в лимфатические капилляры, не только традиционным путем, но и в кровеносные капилляры верхнего и среднего отделов ворсинки.

У крыс выявлена гиперосмотичность *in vivo* в верхней части ворсинок, которая поддерживается за счет активного механизма “противоточного умножителя-обменника”, действующего аналогично таковому в почечных канальцах [7]; рН увеличивается от верхушки ворсинки к основанию, т. е. по ее продольной оси, что связано с секрецией H<sup>+</sup> зрелыми энтероцитами [2,5].

Следует полагать, что постепенно, в процессе постнатального онтогенеза, лимфатические капилляры ворсинки перестают играть роль главной дренажной системы, так как с появлением сегментарных различий в проницаемости кровеносных микрососудов начинает формироваться градиент онкотического давления, лежащий в основе механизма гемато-интерстициально-лимфатического транспорта в кишечной ворсинке у взрослых животных.

После первого кормления в интерстиции кишечной ворсинки резко увеличивается количество липидов. Наибольшее их количество обнаруживается в средней части ворсинки, меньше в верхней части и в основании. В дальнейшем, начиная с 7-го дня жизни, устанавливается достоверный апикально-базальный градиент содержания липидов в интерстиции ворсинки, что, казалось бы, свидетельствует о выполнении основанием ворсинки функции своеобразного депо для всасывающихся липидов, откуда они постепенно резорбируются инициальными лимфатиками.

Следовательно, дело не в количестве липидов, а в том, что с возрастом увеличивается ширина основания ворсинки, куда может вместиться большой объем липидов. У новорожденных количество соединительно-тканых клеток больше в средней части ворсинки. Сразу после кормления количество клеток на разных уровнях ворсинки (за исключением верхушки) становится практически одинаковым. В дальнейшем, уже начиная с 7-го дня постнатального онтогенеза, формируется апикально-базальный градиент в их содержании (таблица 1). Та же закономерность прослеживается и относительно объема стромы в целом (таблица 2) и ИП (таблица 3).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Король А.П. Электронно-микроскопическая характеристика путей транспорта растительной пероксидазы в микро-

циркуляторном русле брыжейки кролика // *Арх. Анат.* – 1995 – т. 83. - вып. 2. – С. 41-45.

2. Лебедев Э.А., Ванин В.В., Тищенко Л.С. Возможности Количественного анализа Транспорта белка в тканях с помощью растительной пероксидазы // В. сб.: Проблемы функциональной лимфотоки. – Новосибирск: 1992 – С. 120-121.

3. Лихачева Л.М., Гурина О. Ю., Камышова В. В., Король А.П. морфофункциональные особенности трансэндотелиального переноса в некоторых обменных микрососудах // В сб.: Адаптивные и компенсаторные механизмы системы микроциркуляции. – М.: 2-ой МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. – 1995. – С. 72-86.

4. Мосевич Т.Н., Комиссарчик Я.Ю., Уголев А.М. Каналикулярная система энтероцитов в “покое” и ее изменения при всасывании липидов // *Цитология.* – 1997.

5. Daniel H., Fett C., Kratr A. Demongtration and modification of intervillous pH profiles in rat small intestine in vitroll // *Amer. J. Physiol.* – 1998 – vol. 257. - N4. - P. 489- 495.

6. Granger D.N., Korthuis R.J., Kviety P.R., Tso P. Yntestinal microvascular exchange during absorption // *Amer. J. Physiol.* – 1998. - vol. 255. - N5. – P. 690 – 695.

7. Hallback D.A., Yodal M., Manni scheff M., Lundgren O. Tissue osmolaty in intestinal villi of four mammals in vivo and in vitro // *Acta Physiol. Scand.* – 1996. – vol. 143. - N3. – P. 271-277.

8. Lundgren O. Пищеварительный канал // В кн: Периферическое кровообращение. - М.: Мир – 1999.

## SUMMARY

### THE MASS-TRANSFERAL FEATURES DIFFERENTIATION IN INTESTINAL VILLI IN MORPHOGENETIC PROCESS

Kiteishvili D.

*Department of Normal Anatomy, Tbilisi State Medical University*

The aim of this study was to investigate mass transferal features differentiation in intestinal villi in process of morphogenesis. The trial was carried out on 28 newborn white rats (weight 40-60 gr.) and on 24 adult rats (weight 190-220 gr.). There was used the method of scanning electron microscopy.

It has been shown, that after the first nursing the amount of lipids sharply rises in intestinal villi. From the 7<sup>th</sup> day of life, there was reliable apical- basic gradient of lipids content in interstitium of intestinal villi. Lipids are absorbed and deported by the base of villi, from where they are sucked gradually by the initiational lymphatics.

However, the results confront with comparative data of lipid mass discrete density in interstitial tissue has shown resembling indices on all length of villi.

Consequently, the point is, that with the age the width of villi base is getting larger, where the large amount of lipids may be located.

**Key words:** intestinal villi, morphogenesis, lipids.



## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПУТЕЙ МАССОПЕРЕНОСА В МОРФОГЕНЕЗЕ В КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКЕ

Китеншвили Д.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
кафедра нормальной анатомии человека*

Целью данного исследования явилось выявление особенностей дифференциации путей массопереноса в кишечной ворсинке в морфогенезе. Исследование проводилось на 28 новорожденных (весом 40-60 грамм), и на 24-х половозрелых белых крысах (весом 190-220 грамм) обоего пола.

Исследования показали, что после первого кормления в интерстиции кишечной ворсинки резко увеличивается количество липидов. В дальнейшем, начиная с седьмого дня жизни, устанавливается достоверный апикально-базальный градиент содержания липидов в интерстиции ворсинки, что, казалось бы, свидетельствует о выполнении основанием ворсинки функции своеобразного депо для всосавшихся липидов, откуда они постепенно резорбируются инициальными лимфатиками.

Однако, сопоставление этих результатов с данными относительной объемной плотности липидных масс в интерстиции выявило, что этот показатель практически одинаков на всех уровнях ворсинки. Следовательно, дело не в количестве липидов, а в том, что с возрастом увеличивается ширина основания ворсинки, куда может вместиться большой объем липидов.

*Научная публикация*

### СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ МЕСЯЧНОЙ ТРЕНИРОВКИ С УЧЕТОМ ВИДА СПОРТА

Ласарейшвили Х.Б., Чахунашвили Г.С.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра фундаментальной медицины;  
Тбилисский государственный медицинский университет*

На сегодняшний день число людей, увлекающихся спортом с целью укрепления здоровья, растет также быстро, как и профессиональных спортсменов. Последние, как правило, начинают заниматься спортом уже с юношеских лет. Именно поэтому юношеский период требует пристального внимания педиатров, связывающих этот период развития будущих спортсменов с различными методами их тренировки. Правильный подход на первый взгляд казалось бы к банальной, а в действительности сложнейшей проблеме, вероятно, разъяснит множество вопросов, стоящих в повестке дня как перед педиатрами, так и детьми, желающими получить полноценное физическое развитие. Вышеизложенное подтверждает актуальность указанной проблемы.

Исследование изменений форменных элементов крови при физической нагрузке привлекает активный научный интерес [1-5]. Нами были изучены форменные элементы крови детей-спортсменов с учетом вида спорта (классическая борьба, дзюдо, вольная борьба). Наблюдения показали, что наибольшие сдвиги со стороны форменных элементов крови имеют место при

классической борьбе и дзюдо. Наиболее интенсивные сдвиги были получены со стороны эритроцитов и тромбоцитов. Отсюда следует, что иммунная система различно заинтересована при классической борьбе, дзюдо и вольной борьбе. Данные, полученные методом световой микроскопии, находят свое подтверждение при морфометрическом исследовании собственного клинического материала.

**Материал и методы.** Нами использованы клинические, параклинические и лабораторные методы исследования. Для изучения материала лабораторным методом забиралась кровь. Исследованы эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. Использованы методы световой, люминесцентной, интерференционно-поляризационной и электронной микроскопии, а также лазерной дифрактометрии. Наблюдались 150 спортсменов детей в возрасте 12-18 лет. Спортсмены были разбиты на три группы в зависимости от вида борьбы (классическая борьба, дзюдо, вольная борьба). Обработка полученных данных для количественных показателей проводилась *t*-тестом Стьюдента, а для качественных - тестом хи-квадрат Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование световым микроскопом выявило, что число нормоцитов у детей, занимавшихся классической борьбой составило в среднем  $95\pm 3\%$ , дзюдо -  $95\pm 2\%$ , вольной борьбой -  $93\pm 3\%$ . Число макроцитов составило в среднем:  $2\pm 0,2\%$ ,  $2\pm 0,1\%$  и  $2\pm 0,1\%$ , число микроцитов:  $2\pm 0,1\%$ ,  $2\pm 0,2\%$  и  $3\pm 0,2\%$ , а число клеток-теней:  $1\pm 0,1\%$ ,  $1\pm 0,1\%$  и  $2\pm 0,1\%$  соответственно. Акантоциты не отмечались. Эритроциты (рис.1) хорошо контурированы, окраска однородная. Адгезия представлена слабо. Патологических эритроцитов не обнаружено. Протуберанцы на поверхности эритроцитов не отмечаются ни в одном случае. Форма эритроцитов округлая.

Число центральных неокрашенных мест на поверхности эритроцитов составило: в случае классической борьбы -  $58\pm 4\%$ , дзюдо -  $60\pm 3\%$ , вольной борьбы -  $50\pm 3\%$ .

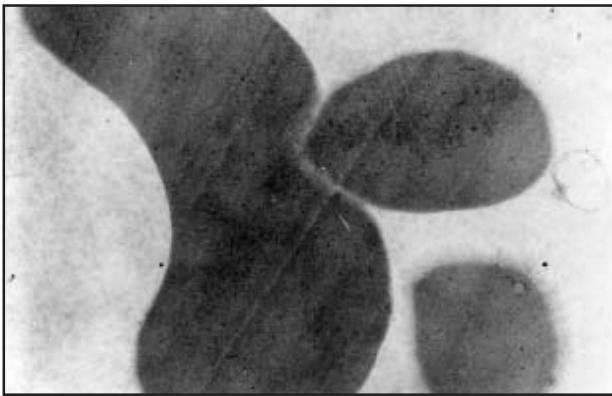


Рис. 1. Эритроциты. Электронограмма. 40.000 X

Исследование центральных неокрашенных мест по диаметру показало, что с большим диаметром их число составило  $20\pm 3\%$  для классической борьбы, для дзюдо -  $15\pm 3\%$ , для вольной борьбы - в среднем  $15\pm 1\%$ . Число эритроцитов со средним диаметром составило:  $58\pm 1\%$ ,  $58\pm 3$ , и  $55\pm 3\%$  соответственно. Число эритроцитов с малым диаметром составило в среднем:  $22\pm 2\%$ ,  $26\pm 3\%$  и  $30\pm 3\%$  соответственно.

Определенные данные были получены и со стороны нейтрофилов (рис.2). Сегменты нейтрофила дислоцированы. Перинуклеарный ореол не большой. Край сегментов ядра не извилист. Отмечаются преимущественно двух- и трехсегментные нейтрофилы. Межсегментные мостики тонкие. Край сегментов ядра хорошо контурирован. Превалирует эухроматин. Цитоплазма светлая, окраска равномерная. Число азурофильных гранул небольшое. Край цитоплазмы не извилист, хорошо контурирован. Клазматоз не отмечается. Сегментный индекс составил в среднем  $1,8-2,0$ . Форма клеток округлая. Отмечаются нейтрофилы I и II порядков.

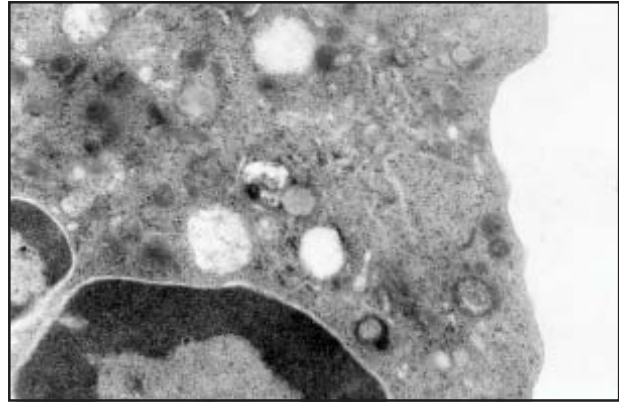


Рис. 2. Нейтрофил. Электронограмма. 40.000 X

Изучение тромбоцитов показало (рис.3), что число их юных форм составило: для классической борьбы -  $0,5\pm 0,02\%$ , дзюдо -  $0,5\pm 0,01\%$ , вольной борьбы -  $0,6\pm 0,01\%$ . Число зрелых тромбоцитов составило:  $75\pm 3\%$ ,  $76\pm 2\%$  и  $76\pm 3\%$ , число старых тромбоцитов:  $8,5\pm 0,2\%$ ,  $8,0\pm 0,2\%$  и  $9\pm 0,2\%$ , число дегенерирующих тромбоцитов:  $10\pm 1\%$ ,  $12\pm 1\%$  и  $9,4\pm 0,3\%$ , а число гигантских форм:  $5\pm 0,4\%$ ,  $5\pm 0,2\%$  и  $11\pm 1\%$  соответственно.

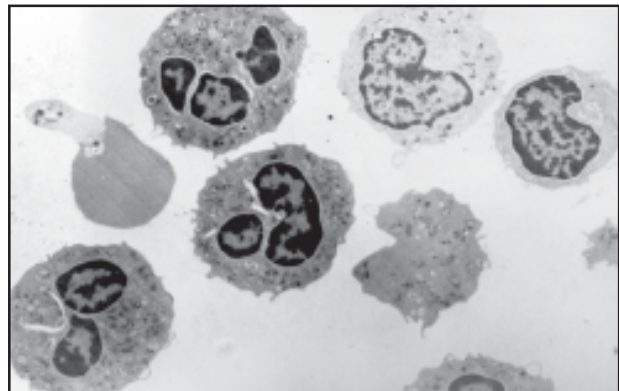


Рис. 3. Тромбоциты. Электронограмма. 35.000 X

Что касается лимфоцитов (рис 4): ядрышки не дислоцированы, хорошо контурированы, окраска интенсивная. Отмечается одноядрышковая. В ядрах превалирует гетерохроматин. Край ядра ровный, как и край цитоплазмы. Цитоплазма светлая. Превалируют лимфоциты малого диаметра ( $72\pm 2\%$  - классическая борьба,  $74\pm 4\%$  - дзюдо,  $70\pm 3\%$  - вольная борьба). Число лимфоцитов со средним диаметром составило:  $20\pm 2\%$ ,  $20\pm 3\%$  и  $18\pm 1$ , а число лимфоцитов с большим диаметром:  $8\pm 0,2\%$ ,  $6\pm 0,1\%$  и  $12\pm 1\%$  соответственно.

Проведенные нами исследования показали, что особенно сильное снижение числа форменных элементов крови отмечено в группах классической борьбы и дзюдо. В группе вольной борьбы изменения со стороны форменных элементов крови представлены значительно слабее, в основном, касательно эритроцитов и нейтрофилов. Изменения в лимфоцитах и моноцитах также незначительны.

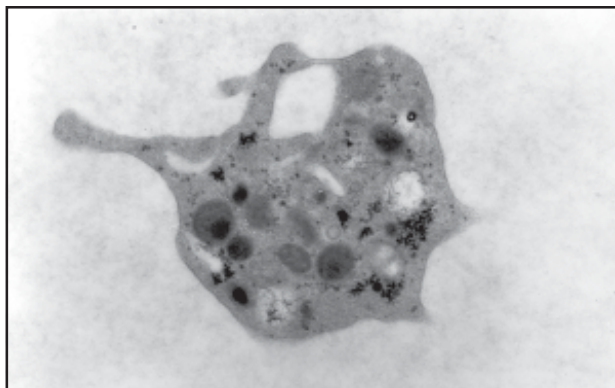


Рис. 4. Лимфоцит. Электронограмма. 35.000 X

Что касается цитоплазматических органелл, то следует отметить, что рост числа митохондрий (а также их величины), контурированности и осьmioфильности крист указывает на увеличение синтеза фосфолипидов и белков, интенсификацию дыхательной функции, что, вероятно, сопровождается усилением водно-солевого об-

мена. В итоге, митохондрии играют важную роль в поглощении внутриклеточной жидкости. Рост гранулярной эндоплазматической сети выявил повышение синтеза и восстановление транспортных белков, а также биологически активных веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pyne D.B. Regulation of neutrophil function during exercise. // Sports Medicine. – 1994. – N 17(4). – P.245-258.
2. Nielsen H.B. Lymphocyte responses to maximal exercise: a physiological perspective. // Sports Medicine. – 2003. – N 33(11). – P.853-867.
3. Fujitsuka S., Koike Y., Isozaki A., Nomura Y. Effect of 12 weeks of strenuous physical training on hematological changes. // Military Medicine. – 2005. – N 170 (7). – P. 590-594.
4. Hilberg T., Gla D., Schmidt V., Losche W., Franke G., Schneider K., Gabriel H.H. Short-term exercise and platelet activity, sensitivity to agonist, and platelet-leukocyte conjugate formation. // Platelets. – 2003. – N14(2). – P.67-74.
5. Szygula Z. Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training. // Sports Medicine. – 1990. – N 10(3). – P.181-197.

#### SUMMARY

### STRUCTURAL INDICES OF BLOOD CELLS IN YOUNG SPORTSMEN AFTER ONE MONTH OF TRAINING TAKING INTO ACCOUNT DIFFERENT TYPES OF SPORT

Lasareishvili Kh., Chakhunashvili G.

*Tbilisi State Medical Academy, Department of Fundamental Medicine; Tbilisi State Medical University*

Blood cells of young sportsmen have been studied taking into account different types of sport (classical wrestling, ju-do, free-style wrestling). Our observations have shown that the most important shifts in blood cells take place during classical wrestling and ju-do. The most intensive changes were noted in erythrocytes and thrombocytes. The immune response shows different patterns in classical wrestling and ju-do. Data obtained using light microscope method are further supported by morphometric study of our clinical

material. Thus, physical training plays an important role in the activation of functions of the organism, particularly in the activation of blood cells. Increase of euchromatin indicates to the activation of the nucleus, while the decrease, particularly in the cases of classical wrestling and ju-do, to the activation of perinuclear space and increase of interaction between the nucleus and cytoplasm.

**Key words:** blood cells, sport, training.

#### РЕЗЮМЕ

### СТРУКТУРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ МЕСЯЧНОЙ ТРЕНИРОВКИ С УЧЕТОМ ВИДА СПОРТА

Ласарейшвили Х.Б., Чахунашвили Г.С.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра фундаментальной медицины;  
Тбилисский государственный медицинский университет*

Изучены форменные элементы крови юных спортсменов с учетом вида спорта (классическая борьба, дзюдо, вольная борьба). Наблюдения показали, что со стороны форменных элементов крови наиболее наглядные сдвиги имели место в случаях классической борьбы и дзюдо. Значительные интенсивные сдвиги отмечались со стороны эритроцитов и тромбоцитов. Исходя из сказанного, иммунная система проявляет различную заинтересованность при классической борьбе, дзюдо и вольной борьбе. Результаты, полученные с использованием метода световой микроскопии, подтверждаются

морфометрическими исследованиями собственного клинического материала.

Таким образом очевидно, что вид физического воспитания играет важную роль в активации функций организма, в частности, форменных элементов крови. Рост площади эухроматина указывает на активацию ядра, а уменьшение, особенно в случаях классической борьбы и дзюдо, на активацию перинуклеарного ореола, на рост связи между ядром и цитоплазмой.

*Рецензент: д.м.н. Г.К. Камкамидзе*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РАЙОНОВ РЕГИОНА САМЕГРЕЛО И ИХ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Гелашвили К.Д., Вепхвадзе Н.Р., Киладзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения*

Население подвергается внешнему и внутреннему облучению от источников природной и искусственной ионизирующей радиации (ИР), воздействие которых может вызвать как детерминированные, так и стохастические биологические эффекты [3-7,9,10]. К природным источникам ИР относятся природные радионуклиды, существующие в окружающей среде, которые попадают в организм человека через воздух, воду, пищевые продукты и вызывают внутреннее облучение. Исходя из того, что внутреннее облучение вносит солидный вклад (2/3) в формирование суммарной дозы облучения, большое значение имеет изучение содержания радионуклидов в объектах окружающей среды, определение внутренней дозы облучения населения и ее гигиеническая характеристика для оценки воздействия на состояние здоровья.

Целью исследования явилось определение внутренней и суммарной (внутренней и внешней) доз облучения населения некоторых районов региона Самегрело Грузии, их гигиеническая оценка и разработка превентивных мероприятий уменьшения этих доз.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в рамках Государственной программы – “Радиация”. С целью определения внутренней дозы облучения населения проводилась радионуклидная идентификация объектов окружающей среды (вода, почва) и местных пищевых продуктов в Зугдидском, Хобском и Цаленджихском районах региона Самегрело. Качественная и количественная радионуклидная идентификация проб, взятых из исследуемых объектов, проводилась в лаборатории радиоэкологии и моделирования НИИ аграрной радиологии и экологии АН Сельского хозяйства Грузии, с использованием многоканального альфа-, гамма спектрометрического анализатора (Фирмы Canberra).

**Результаты и их обсуждение.** Проведение радионуклидной идентификации воды, почвы и пищевых продуктов вышеуказанных районов показало, что в исследованных пробах, в основном, отмечается присутствие радионуклидов естественного происхождения (К-40, Th-234, Pb-212, Ra-224, Ra-226, Be-7, Rn-219, Co-57, Co-58, и др.), среди которых преобладает содержание К-40. Во всех пробах, взятых из почвы, также было зафиксировано присутствие Pb-212. Обнаружены и радионуклиды

искусственного происхождения - Sr-85 и Cs-137, что указывает на искусственное радионуклидное загрязнение. Необходимо отметить, что загрязнение почвы цезием отмечается практически на всей исследованной территории, а загрязнение пищевых продуктов и воды Sr-85 и Cs-137 встречается только в единичных случаях. Следует также отметить, что их концентрация не превышает рекомендуемые нормативы. Радионуклидное загрязнение окружающей среды и пищевых продуктов Sr-85 и Cs-137, безусловно, связано с Чернобыльской катастрофой. Не исключено, что это также связано с остаточными явлениями глобального загрязнения.

Содержание К-40 в водах исследованного региона существенно превышает допустимые уровни, рекомендуемые нормами радиационной безопасности [2,8]. Содержание К-40 в 3-13-раз выше, чем допустимая удельная активность. Можно предположить, что высокая активность К-40 является следствием не только естественного присутствия этого радионуклида, а вызвана техногенно, в частности, вследствие агрохимической обработки почвы – внесением в почву удобрений, содержащих калий в больших количествах. Нормативы содержания Pb-212 и Pb-214 в воде, по нормам радиационной безопасности (НРБ-2000), не определены.

Содержание U-235 в исследованных водах превышает допустимые нормы. Содержания Bi-214 в воде по нормам радиационной безопасности не определено, однако, согласно нашим исследованиям, в единичных случаях этот радионуклид обнаружен в питьевой (нецентрализованной) воде (6,8-15 Бк/л). Содержание Bi-210 и Sr-85 в питьевой воде находится в пределах нормы.

Результаты проведенного исследования показали, что удельная активность природных радионуклидов в водах исследованных районов региона Самегрело выше допустимой, что является следствием высокого их содержания в объектах окружающей среды, чем еще раз подтверждаются полученные нами в ранних исследованиях данные о принадлежности указанных территорий к территориям со сравнительно высоким радиационным фоном.

Результаты исследований позволяют установить, что радиоактивность питьевой воды, в основном, определяет наличие К-40. С учетом того, что физиологическая норма потребления воды для взрослого населения со-

ставляет в среднем 1,5 л. в сутки, была вычислена внутренняя доза облучения населения за счет содержания К-40 в воде.

Для населения исследованных районов региона Самегрело эта доза составила 0,43 мЗв/г, что намного превышает дозы, рекомендованные нормами радиационной безопасности-2000 – 0,1 мЗв/г (п. 8.3.6). Однако, следует отметить, что вычисленная нами доза максимальна, т.к. она не учитывает процессов обмена веществ.

С учетом того, что доза внутреннего облучения нами рассчитана только за счет К-40 (а не за счет всех природных и искусственных радионуклидов, содержащихся в воде), а за норму среднего потребления воды принято 1,5 л (вместо 2-х литров, предусмотренных в НРБ-2000), естественно, эта доза будет еще выше.

Исходя из вышеизложенного, следует ограничить потребление питьевой воды со слишком высокой активностью и изыскать новые источники водоснабжения с меньшей радиоактивностью, с целью обеспечения населения качественной питьевой водой для минимизации доз внутреннего облучения. Тем более, что указанные воды, в некоторых случаях, в повышенных количествах содержат Ra-224, Ra-226 и U-235 (б-излучатели).

Радиоактивность местных пищевых продуктов, также как в случае воды, в основном обусловлена К-40. Поэтому, при определении внутренней дозы облучения населения за счет основных пищевых продуктов, особое внимание было уделено указанному природному радионуклиду. Расчет внутренней дозы облучения населения за счет основных пищевых продуктов стал возможным в результате изучения фактического питания населения.

В исследованных районах региона Самегрело внутренняя доза облучения населения за счет природной радиоактивности основных пищевых продуктов (К-40) составила 1,84 мЗв/г. Если к указанной величине добавить дозу облучения за счет воды, то доза внутреннего облучения составит 2,26 мЗв/г.

Следует отметить, что при расчете доз внутреннего облучения населения за счет пищевых продуктов, также, как и при определении доз облучения за счет воды, не предусмотрен обмен веществ, протекающий в организме. Исходя из вышеуказанного, дозы, рассчитанные нами, будут несколько высокими по сравнению с реальными. Однако необходимо учесть, что нами исследованы только основные местные продукты, а население употребляет не только продукты местного производства, но и завозные (импортированные из других стран), в которых в определенном количестве содержатся разные радионуклиды. Также

следует предусмотреть, что доза рассчитана только за счет К-40. В связи с этим, можно предположить, что внутренняя доза облучения за счет пищевых продуктов реально будет еще выше. По литературным данным, доза внутреннего облучения за счет радионуклидов земного происхождения составляет в среднем 1,325 мЗв (6).

В 1997 году нами был изучен радиационный фон региона Самегрело и вычислена доза внешнего облучения населения с учетом этого компонента – 1,05 мЗв/г (1). Исходя из этого, суммарная (внутренняя и внешняя) доза облучения населения составляет 3,31 мЗв/г и несколько повышена (по литературным данным, эта доза в среднем составляет 2 мЗв/г) [6].

С целью уменьшения суммарной дозы облучения населения, наряду с запрещением употребления высокоактивных питьевых вод и обеспечением населения новыми, менее активными, питьевыми источниками, необходим контроль доз облучения, обусловленных искусственными и техногенными источниками и их минимизация, что осуществимо за счет урегулирования медицинских лучевых процедур и рационального использования удобрений, содержащих К-40.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. გელაშვილი კ., ვეფხვაძე ნ., ზურაბიძე ბ. და სხვ. სამეგრელოს რეგიონის რადიოეკოლოგიური სიტუაციის ჰიგიენური შეფასება // თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებული. - ტ. XXXIV. - 1998. - გვ. 75-79.
2. რეზ-2000, ჰიგიენური ნორმატივები, ჰნ 2.6.1.001-00. - ოფიციალური გამომცემი. - თბ.: 2000.
3. Григорьев Ю.И., Малыгин В.Л., Сафронов С.Н. Влияние радиационного и других техногенных факторов на заболеваемость населения // Гигиена и санитария. - 1999. - №6. - С. 17-19.
4. Жиленко М.И., Федорова М.В. Состояние здоровья беременных, родильниц и новорожденных в условиях воздействия малых доз радиации // Акушерство и гинекология. - 1999. - №1. - С. 20-22.
5. Ижевский П.В., Мешков Н.А. Генетические последствия облучения. // 2-я Междунар. конф.: "Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы". - Киев, Украина, 1-6 июня. - Киев: 1998. - С. 244.
6. Радиация, дозы, эффекты, риск. - М.: Изд. "Мир". - 1988. - С. 78.
7. Шевченко В.А. Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека // Радиационная Биология. - 2000. - vol. 40. - №5. - С. 630-639.
8. Safety Series. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. - Vienna: 1996. - 353 p.
9. Sankaranarayanan K. Estimation of genetic risks of exposure to ionizing radiation: Status to the year 2000 // Радиационная Биология. - 2000. - vol. 40. - №5. - С. 621-626.
10. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 1994 Report to the General Assembly. - United Nations. - New York: 1994. - 272 p.

## SUMMARY

### IDENTIFICATION AND HYGIENIC ASSESSMENT OF IRRADIATION DOSES OF POPULATION IN SOME DISTRICTS OF SAMEGRELO REGION

Gelashvili K., Vepkhvadze N., Kiladze N.

*Department of Public Health, Tbilisi State Medical University*

Internal and total irradiation doses for the population of Zugdidi, Khobi, Tsalenjikha districts (Samegrelo region, Georgia) have been defined and hygienically assessed; preventive measures have also been proposed for its reduction.

Internal irradiation dose for the population of Samegrelo region was identified as 2,26 mSv/y, total irradiation dose – 3,31 mSv/y, i.e. relatively increased.

To reduce the total irradiation dose of the population apart from the need to prohibit use of high activity water for drinking and to provide population with new sources of low activity water, it is necessary to control and minimize doses caused by the artificial irradiation; this should primarily happen by means of regulation of medical radiological procedures and rational use of fertilizers with K-40 content.

**Key words:** irradiation, irradiation doses, dose of internal irradiation, radionuclides.

## РЕЗЮМЕ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ РАЙОНОВ РЕГИОНА САМЕГРЕЛО И ИХ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Гелашвили К.Д., Вепхвадзе Н.Р., Киладзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения*

Определены и гигиенически оценены внутренние и суммарные дозы облучения населения Zugдидского, Хобского и Цаленджихского районов региона Самегрело Грузии.

Установлено, что внутренняя доза облучения населения региона Самегрело составляет 2,26 мЗв/г, а суммарная (внутренняя и внешняя) доза облучения - 3,31 мЗв/г, т.е. несколько повышена. Предложены превентивные мероприятия с целью их минимизации, а именно, наряду с запрещением употребления высокоактивных питьевых вод и обеспечением населения новыми, менее активными питьевыми источниками, необходим контроль доз облучения, обусловленных искусственными и техногенными источниками и их минимизация, что осуществимо за счет урегулирования медицинских лучевых процедур и рационального использования удобрений, содержащих К-40.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.П. Саакадзе*

*Научная публикация*

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У ГОРНОРАБОЧИХ МАРГАНЦЕВЫХ РУДНИКОВ

Джавахадзе Р.Д.

*НИИ медицины труда и экологии им. проф. Н.И. Махвиладзе, Грузия*

Вибрация (В) является физическим стрессом, вызывающим разнообразные нейровегетативные и соматические реакции в организме. В этой связи вибрационная болезнь (ВБ) - это генерализованное повреждение организма, а вибрационные поражения рассматриваются как заболевание моноэтиологического характера [1,10].

Это предполагает использование большого набора методов оценки воздействия В на различные органы, системы и биологические процессы.

ВБ как правило, протекает с поражением нервной, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного ап-

парата и рефлекторными нарушениями функции внутренних органов [9,10].

В основе патогенеза ВБ лежит сложный механизм нервно-рефлекторных и нейрогуморальных нарушений, которые могут привести к развитию очагов застойного возбуждения и последующим стойким изменениям как в рецепторном аппарате, так и в некоторых других отделах нервной системы, в ретикулярной формации и гипоталамо – гипофизарно - надпочечниковой системе, а также в симпатических ганглиях [1,5].

ВБ в течение ряда лет продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболева-

ний, как во всем мире, так и в Грузии, уступая первенство только пылевой патологии.

Целью нашего исследования явилось определение особенностей проявления вибрационной болезни, характерной для марганцевых рудников Грузии, в зависимости от степени заболевания, длительности действующего фактора, а также возраста и пола обследованных и разработка целенаправленных лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

**Материал и методы.** Комплексное клинико-гигиеническое исследование проводилось на Чиатурских марганцевых рудниках и на базе клиники НИИ медицины труда и экологии им. проф. Н.И. Махвиладзе за 1987-2003 гг.

Гигиенические исследования включали измерение уровней локальной вибрации, шума, запыленности, содержания марганца в рабочей зоне. С этой целью использовались соответствующие санитарные нормы, ГОСТ-ы, методические указания [2,7,8].

Под нашим наблюдением находились больные с частыми госпитализациями на протяжении 10-20 лет. Таким образом, мы имели возможность проследить начало и течение заболевания с известными характеристиками условий труда длительное время.

Для изучения характерных особенностей состояния здоровья под динамическим наблюдением находились 68 больных мужчин разных профессий: проходчики - 35 (51,5%), рабочие комплексных бригад - 15 (22%), бурильщики - 18 (26,5%) со средним стажем  $16,3 \pm 2,9$  лет и средним возрастом  $41,6 \pm 4,3$  лет.

Наибольшее число обследованных (62%) были в возрасте 40-50 лет. Стаж работы колебался в диапазоне 10-30 лет, у преобладающего большинства (52%) - от 11 до 20 лет.

Клинико-физиологические исследования включали следующие обследования: капилляроскопию, термометрию с холодной пробой, динамометрию, реовазографию, электрокардиографию, аудиометрию, рентгенографию, общий анализ крови и мочи, определение содержания марганца в биосубстратах. В случаях необходимости предусматривалось участие в исследовании невропатолога, терапевта, отоларинголога, окулиста. Полученные в результате проведенного исследования данные обрабатывались статистическим методом *t* критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Гигиенические исследования на Чиатурских марганцевых рудниках показали значительный объем проходческих и добытческих работ, выполняемых с применением различных инструментов, генерирующих интенсивную вибрацию и шум.

Уровни локальной вибрации достигали 105-123 дБ и для основной операции отбойки породы молотком составляли в среднем 121 дБ, превышая ПДУ на 9 дБ, что с учетом времени контакта в смену 50% дает превышенные дозы в 4 раза, т.е. II степень вредности [4].

Уровни шума составили 89-102 дБА, превышая ПДУ на 9-22 дБА, что, согласно гигиенической классификации труда, соответствует II-III степени вредности [4].

Концентрация общей пыли в воздухе рабочей зоны, который содержит марганец в виде аэрозоля дезинтеграции (II класс вредности с ПДК, равной 03 мг/м<sup>3</sup> при пересчете на MnO<sub>2</sub>), превышающий ПДК в 2-3 раза при бурении и в 10 раз при погрузке, в среднем, оценивается по II степени вредности [4].

Все обследованные больные имели диагноз ВБ различной степени, которая проявлялась в следующих синдромах: периферической ангиодистонической, вегетативно-сенсорной полиневропатии и сенсомоторной полиневропатии верхних конечностей. Эти синдромы сочетались с вегетативно-трофическими нарушениями, частыми ангиоспазмами пальцев, дистрофическими изменениями в опорно-двигательном аппарате верхних конечностей [6].

Клинико-физиологические исследования больных ВБ выявили: при капилляроскопии преобладание спастического состояния капилляров при всех степенях заболеваний; удлинение восстановительного периода температурной реакции кожи после холодной пробы, достигая  $45,0 \pm 0,55$  минут; пороги вибрационной чувствительности на обследуемых частотах 63 Гц, 125 Гц и 250 Гц были повышены по сравнению с контролем и колебались в пределах от  $24,9 \pm 1,73$  до  $29,2 \pm 1,61$  дБ. Показатели мышечной силы по данным динамометрии оказались сниженными в сравнении с контрольной группой и составили в среднем  $35,62 \pm 0,61$  кг; реовазографические исследования показали снижение уровня кровенаполнения на верхних конечностях и составили  $0,054 \pm 0,0010$  м на правой руке и  $0,058 \pm 0,020$  м - на левой.

При сопоставлении данных о содержании марганца в биосредах и степени клинических проявлений профессиональной патологии установлена определенная взаимосвязь: по мере повышения стажа работы увеличивалось содержание марганца в крови и моче.

Данные рентгенологических исследований у обследованных больных свидетельствуют о наличии многообразных изменений в костно-суставном аппарате, проявляющихся, в частности, в виде участка гиперкальциемии или кист, деформирующих артрозов мелких суставов кистей, локтевых, лучезапястных суставов. Часто имели место дегенеративно-дистрофические измене-

ния позвоночника в виде остеохондроза и спондиллеза шейных и поясничных его отделов, осложненные корешковыми синдромами [3].

Состояние костно-суставного и опорно-двигательного аппарата у обследованных больных показало, что частота выявляемости дистрофических изменений коррелирует со степенью виброопасности.

При изучении иммунологических показателей у больных ВБ, вызванной локальной вибрацией, выявлено угнетение клеточного иммунитета: снижение содержания Е-РОЛ наряду с уменьшением их функционально активной фракции и наличием модификационных изменений Т-клеток, а также снижением IgM, IgC, IgA.

Наиболее выраженные показатели иммунного статуса отмечались у больных со стажем работы более 18 лет.

При анализе влияния сопутствующих заболеваний на течение ВБ внимание привлекают болезни желудочно-кишечного тракта (58%) (хронический гастрит, холецистит, язвенная болезнь); частота и степень изменений секреторной, моторной и эвакуаторной функций желудка нарастают у обследованных больных по мере прогрессирования вибрационной болезни.

Заболевания сердечно-сосудистой системы (21%) были представлены в виде ИБС, атеросклеротического кардиосклероза и гипертонической болезни.

Заболевания дыхательной системы обнаружили в виде выраженных хронических бронхитов (12%), осложненных эмфиземой легких и сопровождающихся недостаточностью внешнего дыхания различной степени. В отдельных случаях хронические бронхиты имели профессиональный генез (2%), так как, в труде горнорабочих марганцевых рудников выраженной профвредностью является пылевой фактор.

В общей пыли, возникающей при бурении и погрузке, содержание марганца в виде аэрозолей превышает ПДК в 2 и 10 соответственно [4].

Исходя из вышеуказанного, у 4% больных выявлены признаки токсического поражения центральной нервной системы с последующим формированием четко очерченного синдрома хронической интоксикации марганцем.

Ретроспективный анализ показал, что у 89% исследуемых больных имелось торпидное течение ВБ, и лишь в отдельных случаях наблюдался неполный регресс периферических вегетативно-сосудистых и сенсорных нарушений. В целом клиническая картина заболевания характеризовалась полиморфизмом нарушений со сторо-

ны центральной, периферической и вегетативной нервной систем, проявляющихся в различных синдромах.

На основании проведенных исследований разработан комплекс лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, методы ранней диагностики вибрационной болезни и диспансеризация рабочих, которые внедрены в медсанчасти Чиатурских марганцевых рудников (рац. предложение N3, от 17.02.1989 г.) [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова В. Г., Лагутина Г. Н. Вибрационная болезнь. Руководство. - т. 2. - М.: Медицина. - 1996. - С. 141-144.
2. Гигиенические критерии оценки и классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды и трудового процесса. Руководство. - М.: МЗРФ. - 1999. - Р. 755-9.
3. Дружинин В.Н. Оптимизация рентгенодиагностики изменений костно-суставного аппарата у рабочих в условиях воздействия вибрации. – Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - М.: 1996. – 48 с.
4. Джавахадзе Р.Д. Клинические особенности патологии нервной системы при сочетанном действии локальной вибрации и марганца на горнорабочих: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М.: 1990. – 26 с.
5. Джавахадзе Р.Д. Медикаментозная коррекция неврологических нарушений под влиянием локальной вибрации и марганца у горно рабочих Чиатурских марганцевых рудников. - Рац. предложение N3, от 17.02.1989 г.
6. Любченко П.Н., Яньшина Е.Н. Состояние вегетативной нервной системы у больных вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. - 2001. - N6. - С. 15-20.
7. Милков Л.Е., Лагутина Г.Н., Метлина Н.Б. и др. Классификация вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации. – М.: 1985. – 25 с.
8. Суворов Г.А., Денисов Э.И., Овакимов В.Г. Оценка вероятности вибрационной болезни от действия локальной с учетом сопутствующих факторов // Гигиена труда. - 1992. - N5. - С. 6-9.
9. Цветков Д., Ангелова М. Инфразвук, ультразвук, шум, вибрация. - София: Мед. и физ.-ра. - 1994. - С. 25-29.
10. Binkley P., Nunziata E., Haas G. et. al. // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1991. - vol. 18. - P. 464-472.
11. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. // Brit. Heart J. - 1994. - vol. 71- P. 1-2.
12. Stromberg T., Dahlin I. B., Rosen I., Lundborg G. //J. Hand Surg. BR. – 1999. – N 24(2) – P. 203-209.

## SUMMARY

### SOME PECULIARITIES OF VIBRATION DISEASES IN MANGANESE MINE WORKERS

**Javakhadze R.**

*Research Institute of Labor Medicine and Ecology of Georgia*

Vibration disease is one of the leading pathology in the structure of occupational diseases.

The aim of our investigation was to study the peculiarities of vibration disease in manganese mine workers Georgia (depen-



dence on the degree of disease, duration of vibration factors, the age and sex) in order to elaborate the complex of medico-preventive and rehabilitation measures.

Results of the study showed that clinical picture of the disease was characterized by different damage syndromes of central, peripheral and vegetative nerve systems.

On the basis of the investigation the complex of medico-preventive and rehabilitation measures was done for Chiatura manganese mines medical stations.

**Key words:** vibration, manganese, vibration diseases, mine workers, occupational morbidity, occupational hazards.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У ГОРНОРАБОЧИХ МАРГАНЦЕВЫХ РУДНИКОВ

Джавахадзе Р.Д.

*НИИ медицины труда и экологии им. проф. Н.И. Махвиладзе, Грузия*

Вибрационная болезнь является одной из ведущих патологий в структуре профессиональных заболеваний.

Целью наших исследований является изучение особенностей вибрационной болезни у рабочих марганцевых рудников Грузии с учетом степени заболевания, продолжительности действия вибрационных факторов, возраста и пола для разработки медико-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Результаты исследования показали, что клиническая картина заболевания характеризуется различными синдромами поражения центральной, периферической и вегетативной нервной систем.

На основе исследований разработан комплекс медико-профилактических и реабилитационных мероприятий, который будет внедрен в медико-санитарные части Чиатурских марганцевых рудников Грузии.

*Рецензент: д.м.н. проф. Р.Г. Кверенчиладзе*

*Научная публикация*

### ВИТАМИНЫ С, В12 И ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА ПРИ ЛАТЕНТНОМ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА

Ахметели К.Т., Эрадзе Ц.Ш., Тушурашвили П.Р., Маргвелани Г.П.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской химии; Институт гематологии и трансфузиологии им. акад. Г. Мухадзе*

Железодефицитная анемия (ЖДА) одна из самых распространенных заболеваний в мире. Она выявляется почти у 10% населения и крайне отрицательно влияет на организм человека - уменьшает иммунную резистентность, повышает риск инфекционных заболеваний, отрицательно действует на течение беременности и роды [3,5].

Неблагоприятная ситуация в этом отношении отмечается и в Грузии. Положение усугубляется ухудшением социально-политического фона.

Латентный дефицит железа (ЛДЖ) является предшественником манифестированной формы ЖДА [10].

Следует полагать, что на ранних стадиях процесса кроветворения уже имеет место изменение участвующих в этом процессе биохимических показателей.

Целью настоящего исследования явилась оценка показателей витаминов С, В12 и фолиевой кислоты, участвующих в процессе кроветворения при латентном дефиците железа, вызванном гипо- и анацидным гастритом и меноррагией.

**Материал и методы.** Обследован 81 пациент в возрасте от 16 до 69 лет (79 женщин и 2-е мужчин). В I группу вошли больные меноррагией, во II - гипоацидным, а в

III - с анацидным гастритом. У 20 здоровых лиц контрольной группы были установлены пределы колебаний данных параметров. У всех обследованных нами пациентов изучены основные показатели ферродинамики для выявления ЛДЖ: сывороточное железо, общая железо-связывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения железом по методу Henry с помощью набора фирмы "La chema" и количество сывороточного ферритина - радиоиммунологическим методом.

Витамин С измеряли рефрактометрически, с помощью реактива Тильмана. Содержание витаминов В12 и фолиевой кислоты в плазме периферической крови изучали радиоиммунологическим методом, с помощью стандартных наборов фирмы "Vector Dickinson" (Нью-Йорк).

**Результаты и их обсуждение.** Из диаграммы явствует, что при ЛДЖ наиболее выражено снижение уровня аскорбиновой кислоты в плазме крови; менее выражено снижение фолиата, а в отношении витамина В12 изменений практически нет.

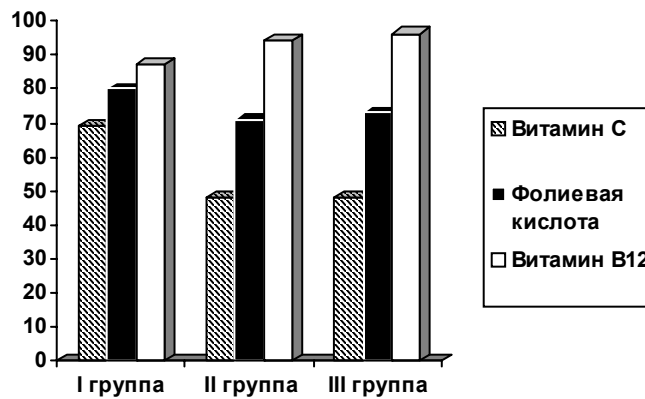


Диаграмма. Содержание витаминов С, В12 и фолиевой кислоты при ЛДЖ

При рассмотрении полученных результатов необходимо учитывать многообразную роль аскорбиновой кислоты в кроветворении. Она необходима для восстановления  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  при высвобождении железа из пищи в желудке и двенадцатиперстной кишке с помощью ферроредуктаз, в том числе и дуоденального цитохрома В (Dcyt B) [1,8]. Для осуществления этого процесса необходимо нормальное значение рН желудка. Витамин С необходим для абсорбции железа посредством белка транспортера двухвалентных металлов - DMT1 [2,4,6,7]. Аскорбиновая кислота участвует в превращении фолиата в метаболически активный тетрагидрофолиат (THFA). THFA необходим для образования тимидинмонофосфата, репликации ДНК и исходя из этого, для пролиферации быстро размножающихся клеток кроветворных органов. В этом же процессе участвует и метилированная форма витамина В12 - метилкобаламин, путем трансметилирования способствуя образованию тимидиннуклеотидов. Кроме того, он необходим для всасывания фолиата и превращения его в биологически активную форму.

Следует полагать, что наблюдаемое нами уменьшение уровня аскорбиновой кислоты во всех рассмотренных патологиях отразилось на начальных стадиях метаболизма железа, а именно на восстановление  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  и его последующей абсорбции. Нарушение этих процессов может быть обусловлено дефицитом ферро-

редуктазной восстанавливающей системы [9], требуемой наличие достаточного количества аскорбиновой кислоты. Выраженный в меньшей степени дефицит фолиевой кислоты можно объяснить недостатком витамина С, который необходим для утилизации фолиата в организме. Со своей стороны незначительные изменения фолиевой кислоты и витамина В12 (практически его уровень не изменяется), по нашему мнению, указывает на то, что такие важные стадии кроветворения, как репликация ДНК и пролиферация клеток при гипо- и анацидной форме ЛДЖ не задеты. При меноррагиях дефицит железа вызван нарушением соотношения поступающего и утерянного железа. Известно, что истощение запаса железа инициирует усиление абсорбции последнего. Можно предположить, что в таком случае аскорбиновая кислота интенсивно тратится на первых стадиях метаболизма железа, что, вероятно, является одной из причин уменьшения витамина С в организме при меноррагиях.

Учитывая многостороннее влияние витамина С на кроветворение, в том числе и в утилизации фолиата, метаболически активная форма которого, вкупе с витамином В12, участвует в пролиферации клеток кроветворных органов, можно предположить, что насыщение организма аскорбиновой кислотой (в комплексе с препаратами железа) может скорректировать нарушения на разных этапах процесса кроветворения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Conrad M.E., Umbreit I.N. Pathways of iron absorption // Blood Cell Mol Dis. – 2002. – vol. 29. - N3. – P. 336-355.
2. Johnson D.M., Yamaji S., Tennant J. et al. Regulation of divalent metal transporter expression in human intestinal epithelial cells following exposure to non-haem iron // FEBS Lett. – 2005. – vol. 579. - N9. – P. 923-1929.
3. Liao Q.K. Prevalence of iron deficiency in pregnant and premenopausal women in china // Zhonghua Xue. – 2004. – vol. 25. - N11. – P. 653-657.
4. Mackenzie B., Garzick M.D. Iron imports. II iron uptake at the apical membrane in the intestine // Am. J. Physiol. – 2005. – vol. 289. - N6. – P. 981-986.
5. Mehta B.C. Iron deficiency among nursing students // Indian. J. Med. Sci. – 2004. – vol. 58. - N9. - P. 389-393.
6. Priwitzerova M., Nie G., Sheftel AD., Pospisilova D. et al. – Functional consequences of the human DMT1 mutation of protein expression and iron uptake // Blood. – 2005. - N9.
7. Sinovich M., Hainsworth LN., Fields PA., et al - Localisation of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT1 in the duodenum: the surprising role of mucin // Am. J. Hematol. – 2003. – vol. 74. - N1. – P. 32-45.
8. Thomas C., Gates P.S. Differences in the uptake of iron from Fe(II) ascorbate and Fe(III) citrate by IEC-6 cells and the involvement of ferroportin // Pflugers Arch. – 2004. – vol. 448. - N4. – P. 431-437.
9. Umbreit J.N., Conrad M.E., Hainsworth L. et al The ferredoxin reductase paraferritin contains divalent metal transporter as well as mobilferrin // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2002. – vol. 282. - N3. – P. 534-539.
10. Wick M. Diagnosing disorders of iron metabolism begin with ferritin // MNW Fortsch. Med. – 2004. – vol. 25. - N48. – P. 653-657.

## SUMMARY

### VITAMINS C, B12 AND FOLIC ACID IN LATENT IRON DEFICIENCY

**Akhmeteli K., Eradze C., Tushurashvili P., Margvelani G.**

*Research Institute of Haematology and Transfusiology; Department of Medical Chemistry, Tbilisi State Medical University*

The aim of the work was to study the level of vitamins C, B12 and folic acid in latent iron deficiency of different etiology (hipo- and anacid gastritis and menorrhagia). 81 patients with latent iron deficiency were investigated. Vitamin C levels were measured by refractometry, folic acid and vitamin B12 by radioimmune assay.

The obtained results showed significant decrease of ascorbic acid and less apparent decrease of folic acid in the blood plasma. The content of vitamin B12 was unchanged. Decrease of vitamin C level is related to the changes of initial stages of iron metabolism and its further absorption. Less apparent changes of folic acid and vitamin B12 indicates, that such important stages of erythropoiesis as DNA replication and cell proliferation are intact.

Our results indicate to the development of metabolic disorders prior to revelation of iron deficiency anaemia, which need timely correction.

**Key words:** vitamin C, vitamin B12, folic acid, latent iron deficiency, iron uptake.

## РЕЗЮМЕ

### ВИТАМИНЫ С, В12 И ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА ПРИ ЛАТЕНТНОМ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА

**Ахметели К.Т., Эрадзе Ц.Ш., Тушурашвили П.Р., Маргвелани Г.П.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской химии; Институт гематологии и трансфузиологии им. акад. Г. Мухадзе*

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня витаминов С, В12 и фолиевой кислоты при латентном дефиците железа различной этиологии (гипо- и анацидный гастрит и меноррагия). Нами обследован 81 пациент с латентным дефицитом железа в возрасте 16-69 лет, из них 79 – женщин, 2 – мужчин. Витамин С измеряли рефрактометрически. Содержание витаминов В12 и фолиевой кислоты в плазме изучали радиоиммунологическим методом.

Анализ полученных данных выявил достоверное уменьшение уровня аскорбиновой кислоты в плазме крови и менее выраженное снижение фолиата. Изменений содержания витамина В12 практически не наблюдалось. Уменьшение уровня витамина С связано с изменениями на начальных стадиях метаболизма железа и его последующей абсорбции. Незначительные изменения фолиевой кислоты и витамина В12 указывают на то, что такие важные стадии кроветворения, как репликация ДНК и пролиферация клеток кроветворных органов не затронуты.

Результаты нашего исследования указывают на развитие метаболических нарушений еще до возникновения железодефицитной анемии, что требует своевременной коррекции.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.М. Гурдаладзе*

\* \* \*